



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ENFERMERÍA CLÍNICA Y COMUNITARIA

TESIS DOCTORAL

**TEMA: VALORACIÓN DE SÍNDROME DE FRAGILIDAD EN HOMBRES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIANDROGÉNICO**

MAYRA ALEJANDRA MAFLA ESPAÑA

Dirigida

Dr. Omar Cauli

Dra. María Dolores Torregrosa

Tabla de contenidos

LISTA DE TABLAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	4
Abstract	6
Resumen.....	8
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	11
1. Síndrome de fragilidad	11
1.1. Definición y conceptos clave relacionados con la fragilidad	11
1.2. El síndrome geriátrico de la fragilidad.....	12
1.3. Resiliencia y Fragilidad.....	14
2. Fisiopatología de la fragilidad.....	15
2.1. Cambios fisiológicos relacionados con la edad.....	15
2.1.1. El cerebro	16
2.1.2. El sistema endocrino	17
2.1.3. El sistema inmunitario	18
2.1.4. Marcadores inflamatorios y fragilidad.....	18
2.1.5. Músculo esquelético	19
3. Intersección de fragilidad y cáncer de próstata con ADT	21
3.1. Impacto fisiológico de la ADT en el sistema endocrino y otros sistemas	21
4. Explorando los efectos multidimensionales: consecuencias cognitivas, síntomas depresivos e insomnio en hombres con cáncer de próstata metastásico sometidos a terapia de privación de andrógenos	23
4.1. Síntomas Depresivos.....	23
4.2. Los efectos de la privación de andrógenos en la función cognitiva.....	26
4.3. Los efectos de la privación de andrógenos sobre la calidad del sueño	29
5. Evaluación de la Fragilidad	32
5.1. Instrumentos para la evaluación del síndrome de fragilidad	32
5.1.1. Evaluación Geriátrica Integral.....	33
5.1.2. Escala G8.....	34
5.1.3. Fragilidad fenotípica	34

5.1.4. Índice de fragilidad modificado de 5 factores (mFI-5).....	36
5.1.5. Escala de Fragilidad Modificada	37
CAPÍTULO II- MATERIAL Y METODOS	37
ARTÍCULO I	37
ARTÍCULO II Y ARTÍCULO III.....	39
CAPÍTULO III- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.....	42
Artículo 1: Analysis of Frailty Syndrome in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Scoping Review.....	42
Artículo 2: Comparison of Frailty Criteria, Cognitive Function, Depressive and Insomnia Symptoms in Men with Localized and Advanced Prostate Cancer under Androgen Deprivation Therapy.	50
Artículo 3: Plasma Androstenedione Concentration Can Discriminate Frail versus Non-Frail Men with Prostate Cancer under Androgen Deprivation Therapy.....	58
CAPÍTULO IV-DISCUSIÓN GENERAL.....	69
LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	85
LIMITACIONES.....	87
BIBLIOGRAFÍA.....	90

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Las características medias de los estudios seleccionados	44
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.....	51
Tabla 3. Criterios del síndrome de fragilidad en pacientes metastásicos y localizados	53
Tabla 4. Datos sociodemográficos y clínicos entre el síndrome de fragilidad y la concentración de andrógenos en el cáncer de próstata metastásico y localizado	

59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujo de trabajo de revisión de alcance.....	43
Figura 2. Diferencias en la velocidad de la marcha y fuerza muscular entre pacientes con mPCa y PCa localizado	53
Figura 3. Diferencias entre las funciones cognitivas, síntomas depresivos, calidad de sueño y presencia de comorbilidades en hombres con mPCa y PCa localizado	56
Figura 4. Diferencias entre el IMC y perímetro abdominal en hombres con mPCa y PCa localizado	57
Figura 5. Concentración de androstenediona en hombres robustos, prefrágiles y frágiles	61
Figura 6. Relación entre la concentración de androstenediona en plasma y velocidad de la marcha en hombres con cáncer de próstata localizado y metastásico.....	61
Figura 7. Curva de características operativas del receptor (ROC) para androstenediona	68

LISTA DE ACRÓNIMOS

ADT: Terapia de privación de andrógenos	IF: Índice de fragilidad
AG: Evaluación Geriátrica	IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1
AIS: Escala de Insomnio de Atenas	IL: Interleuquina
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria	IMC: Índice de masa corporal
AR: Receptores de andrógenos	DHEA: Dehidroepiandrosterona
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades	DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato
CGA: Evaluación Geriátrica Integral	DHT: Dihidrotestosterona
CV: Calidad de vida	FSH: Hormona folículo estimulante
CHS: Estudio de Salud Cardiovascular	LH: Hormona luteinizante
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud	LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante
GAM: Manejo guiado de la evaluación geriátrica	MEC: Mini Examen Cognitivo
GDS: Escala de Depresión Geriátrica	mCRPC: Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina	mFI-5: Índice de fragilidad modificado de 5 factores
G8: Herramienta geriátrica 8	mFI-11: Índice de fragilidad modificado de 11 factores

mHNPC: Cáncer de próstata
metastásico sin tratamiento previo
con hormonas

MMSE: Mini-Examen del Estado
Mental

mPCa: Cáncer de próstata
localizado

NSQIP: Programa Nacional de
Mejora de la Calidad Quirúrgica

PCa: Cáncer de próstata

PCR: Proteína C reactiva

PRISMA: Artículos de informe
preferidos para revisiones
sistemáticas y metaanálisis

QLQ: Cuestionario de calidad de
vida

ROC: Curva de características
operativas del receptor

±SEM: Error estándar de la media

SIOG: Sociedad Internacional de
Oncología Geriátrica

SNC: Sistema nervioso central

Abstract

Frailty emerges as one of the main challenges associated with the aging population, especially among patients with metastatic prostate cancer (mPCa), who are usually elderly. This prevalent and significant geriatric syndrome is characterized by an age-related decline in the physiological reserve and functioning of various organ systems. This condition increases vulnerability to adverse health outcomes. Given its close association with poor medical care, frailty represents one of the most pressing challenges in the field of health.

Objectives: The main objective of the study was to analyze the relationship between frailty syndrome and prostate cancer. We sought to evaluate differences in the prevalence of frailty between patients with metastatic and localized prostate cancer under androgen blockade treatment, as well as their criteria and their relationship with parameters of the Comprehensive Geriatric Evaluation. Furthermore, the association between testosterone, androstenedione or DHEA levels and frailty syndrome and other functional alterations in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy was investigated.

Methods: A comprehensive review of frailty syndrome in metastatic prostate cancer was performed by systematically searching relevant electronic databases for studies, following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Furthermore, a cross-sectional observational and analytical approach was carried out to identify the presence and determinants of frailty syndrome. Fried's five criteria were used to evaluate frailty syndrome, and for geriatric evaluation, various tools were used, such as the Mini-Mental State Examination (MMSE) to evaluate cognitive functions, the Athens Scale to measure sleep quality and the Yesavage Scale to evaluate the presence of depressive symptoms. In addition, measurements of hormones in blood plasma were performed to identify possible biomarkers associated with frailty syndrome in patients with prostate cancer.

Results: The analysis of data related

to frailty syndrome in patients with mPCa showed a prevalence between 30 and 70% depending on the tool used. Using the Fried phenotype, a slightly higher prevalence of prefrailty/frailty was found in patients with metastatic prostate cancer (mPCa) compared to those with localized prostate cancer (localized PCa) (81.5% versus 72.3%, respectively). However, when analyzing each frailty criterion, a significant reduction was identified in two of them in patients with mPCa compared to those with localized PCa, specifically in gait speed ($p = 0.001$) and muscle strength ($p = 0.04$). Furthermore, insomnia symptoms were found to be significantly higher in patients with mPCa compared to those with localized PCa ($p < 0.05$), while no significant differences were found in cognitive functions or depressive symptoms between both groups. Multivariate analyzes revealed that elevated androstenedione concentrations were significantly associated with frailty syndrome in both groups ($p = 0.018$; odds ratio = 4.66, 95% confidence interval [1.30-16.6]). Furthermore, nonparametric tests demonstrated a significant relationship between decreased walking speed in the metastatic and localized groups and androstenedione concentration ($p = 0.015$). In the metastatic prostate cancer (mPCa) group, high androstenedione levels were associated with slower gait ($p = 0.016$), while in the localized prostate cancer (localized PCa) group, high testosterone levels were related with a more efficient gait ($p = 0.03$). Conclusions: This study highlights the importance of actively addressing frailty syndrome in men with metastatic prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy, to improve their overall well-being. The assessment of frailty should be considered in clinical decision-making and in selecting the most appropriate treatment to avoid toxicities. Patients with mPCa under androgen deprivation therapy present greater alterations in gait speed and muscle strength, as well as symptoms of insomnia. Therefore, interventions should be aimed at mitigating these alterations to reduce the associated adverse outcomes and improve the quality of life of these patients. Furthermore, more research is needed on the role of

androstenedione as a biomarker of frailty syndrome in patients with prostate cancer.

Resumen

La fragilidad emerge como uno de los principales desafíos asociados al envejecimiento de la población, especialmente entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa), quienes suelen ser de edad avanzada. Este síndrome geriátrico, prevalente y significativo, se caracteriza por una disminución relacionada con la edad en la reserva fisiológica y el funcionamiento de diversos sistemas orgánicos. Esta condición incrementa la vulnerabilidad a resultados adversos para la salud. Dada su estrecha vinculación con una atención médica deficiente, la fragilidad representa uno de los desafíos más apremiantes en el ámbito de la salud. Objetivos: El objetivo principal del estudio fue analizar la relación entre el síndrome de fragilidad y el cáncer de próstata. Se buscó evaluar diferencias en la prevalencia de fragilidad entre pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado bajo tratamiento de bloqueo androgénico, así como sus criterios y su relación con parámetros de la Evaluación Geriátrica Integral. Además, se investigó la asociación entre niveles de testosterona, androstenediona o DHEA y el síndrome de fragilidad y otras alteraciones funcionales en pacientes con cáncer de próstata durante la terapia de privación de andrógenos. Métodos: Se realizó una revisión exhaustiva del síndrome de fragilidad en el cáncer de próstata metastásico mediante la búsqueda sistemática de estudios en bases de datos electrónicas relevantes, siguiendo las directrices de los Artículos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). Además, se llevó a cabo un enfoque observacional transversal y analítico para identificar la presencia y los factores determinantes del síndrome de fragilidad. Se utilizaron los cinco criterios de Fried para evaluar el síndrome de fragilidad, y para la evaluación geriátrica se emplearon diversas herramientas, como el Mini-Examen del

Estado Mental (MMSE) para evaluar funciones cognitivas, la Escala de Atenas para medir la calidad del sueño y la Escala de Yesavage para evaluar la presencia de síntomas depresivos. Además, se realizaron mediciones de hormonas en el plasma sanguíneo con el fin de identificar posibles biomarcadores asociados con el síndrome de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata. Resultados: El análisis de los datos relacionados con el síndrome de fragilidad en pacientes con mPCa mostró una prevalencia entre el 30 y el 70% según la herramienta utilizada. Utilizando el fenotipo de Fried, se encontró una prevalencia ligeramente mayor de prefragilidad/fragilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa) en comparación con aquellos con cáncer de próstata localizado (PCa localizado) (81,5% versus 72,3%, respectivamente). Sin embargo, al analizar cada criterio de fragilidad, se identificó una reducción significativa en dos de ellos en los pacientes con mPCa en comparación con los de PCa localizado, específicamente en la velocidad de la marcha ($p = 0,001$) y la fuerza muscular ($p = 0,04$). Además, se encontró que los síntomas de insomnio eran significativamente más altos en pacientes con mPCa en comparación con los de PCa localizado ($p < 0,05$), mientras que no se hallaron diferencias significativas en las funciones cognitivas o los síntomas depresivos entre ambos grupos. Los análisis multivariados revelaron que concentraciones elevadas de androstenediona se asociaron significativamente con el síndrome de fragilidad en ambos grupos ($p = 0,018$; odds ratio = 4,66, intervalo de confianza del 95% [1,30-16,6]). Además, las pruebas no paramétricas demostraron una relación significativa entre la disminución de la velocidad de la marcha en los grupos metastásico y localizado, y la concentración de androstenediona ($p = 0,015$). En el grupo de cáncer de próstata metastásico (mCaP), niveles elevados de androstenediona se asociaron con una marcha más lenta ($p = 0,016$), mientras que en el grupo de cáncer de próstata localizado (CaP localizado), niveles altos de testosterona se relacionaron con una marcha más eficiente ($p = 0,03$). Conclusiones: Este estudio resalta la importancia de abordar activamente el

síndrome de fragilidad en hombres con cáncer de próstata metastásico sometidos a terapia de privación de andrógenos, con el fin de mejorar su bienestar general. La evaluación de la fragilidad debe considerarse en la toma de decisiones clínicas y en la selección del tratamiento más adecuado para evitar toxicidades. Los pacientes con mPCa bajo terapia de privación de andrógenos presentan mayores alteraciones en la velocidad de la marcha y la fuerza muscular, así como síntomas de insomnio. Por lo tanto, las intervenciones deben dirigirse a mitigar estas alteraciones para reducir los resultados adversos asociados y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Además, se necesitan más investigaciones sobre el papel de la androstenediona como biomarcador del síndrome de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata.

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1. Síndrome de fragilidad

1.1. Definición y conceptos clave relacionados con la fragilidad

Se han propuesto diversas interpretaciones de la fragilidad; algunos la consideran sinónimo de discapacidad [1], comorbilidad o vejez avanzada [2]. Aunque se ha conceptualizado la fragilidad como un estado previo a la discapacidad [3], también se ha descrito como coexistente con esta última [4]. A pesar de que la fragilidad frecuentemente se presenta junto con la enfermedad y la discapacidad, se ha determinado que es independiente de estas características. Se trata de un síndrome complejo que se cree que surge como resultado de múltiples factores contribuyentes [5]. El concepto de fragilidad ha adquirido relevancia debido a la necesidad de comprender de manera más completa el estado de salud y funcionalidad en personas de edad avanzada, así como la importancia de prevenir o, al menos, retrasar la aparición de la discapacidad en la vejez y sus consecuencias adversas [6]. La fragilidad se utiliza ampliamente para describir un síndrome multidimensional que implica la pérdida de reservas en términos de energía, capacidad física, cognición y salud [7]. A pesar de considerarse una construcción válida, persiste la ambigüedad en su definición precisa. Se han propuesto varias definiciones operativas [1,8–10], generalmente fundamentadas en criterios específicos; por ejemplo, una persona podría ser clasificada como frágil si presenta tres o más síntomas, como pérdida de peso involuntaria, sensación de agotamiento, fuerza de agarre débil, velocidad al caminar lenta y baja actividad física. Cada vez más, los geriatras la conceptualizan como un síndrome biológico caracterizado por la disminución de la reserva y la resistencia a factores estresantes. Este síndrome surge de declives acumulativos en varios sistemas fisiológicos, generando vulnerabilidad a resultados adversos [11,12]. En el intento de establecer una definición operativa y estandarizada de la fragilidad, Fried et al. 2001 y sus colegas propusieron un fenotipo clínico específico respaldado por

fundamentos biológicos sólidos [10]. Formularon la hipótesis de que las manifestaciones clínicas de la fragilidad están interrelacionadas en un ciclo mutuamente exacerbado de desequilibrio energético negativo, sarcopenia y disminución de la fuerza y la tolerancia al esfuerzo [13]. Esta definición, propuesta por Fried, es la más ampliamente aceptada y se centra en la evaluación de cinco dominios (estado nutricional, energía, actividad física, movilidad y fuerza). Fried estableció cinco criterios (uno por cada dominio: pérdida de peso, agotamiento, actividad en el tiempo libre, velocidad de marcha y fuerza de agarre) para definir el fenotipo frágil y para identificar a las personas mayores con riesgo elevado de numerosos resultados adversos [10]. Además, el estado frágil se ha conceptualizado como una acumulación acelerada de déficits de salud, aumentando la vulnerabilidad de las personas a resultados adversos en una etapa específica de la vida. Otra forma de definir la fragilidad es sumar el número de deficiencias, según propuesto por Rockwood et al. 2005 [7]. Sin embargo, se han propuesto otras definiciones, cada una con sus propias fortalezas y debilidades [14]. Además de evaluar el funcionamiento físico, muchos investigadores creen que las definiciones de fragilidad también deben incluir dominios, como la cognición, el estado de ánimo y otros aspectos de la salud mental [15,16]. Las definiciones de fragilidad deben validarse en una amplia variedad de entornos culturales, económicos, étnicos y clínicos [16] y demostrar la validez predictiva de la fragilidad para resultados adversos [17,18].

1.2. El síndrome geriátrico de la fragilidad

En las últimas dos décadas, el concepto de fragilidad ha ganado un reconocimiento creciente como uno de los problemas más significativos en la atención sanitaria y los resultados de salud en personas mayores [19]. Los esfuerzos de investigación recientes han ayudado a definir mejor las

características clínicas y fisiológicas de la fragilidad y a resaltar la vulnerabilidad de los adultos mayores frágiles a malos resultados de salud [20]. La fragilidad, definida como un estado de alta vulnerabilidad a resultados adversos de la atención médica, como hospitalización, dependencia funcional, discapacidad, caídas, necesidad de institucionalización y mortalidad [10,21], se presenta como la expresión más problemática del envejecimiento de la población [21]. Este concepto crucial, resaltado entre los síndromes geriátricos, ejerce una influencia significativa en la mortalidad y morbilidad de la población de edad avanzada [22]. La fragilidad, definida como un síndrome geriátrico bien establecido, se caracteriza por una capacidad disminuida para mantener o restaurar la homeostasis después de un evento estresante, lo que aumenta el riesgo de enfermedad y mortalidad a medida que las personas envejecen [23]. Específicamente, la fragilidad cobra especial relevancia en pacientes mayores con cáncer, ya que tanto la enfermedad como las terapias oncológicas representan factores estresantes adicionales significativos que someten a prueba la reserva fisiológica de estos pacientes [24]. La mayoría de los pacientes con neoplasias malignas comunes son adultos mayores. Los cambios biológicos intrínsecos complejos del envejecimiento, combinados con la presencia de inflamación, inmunosenescencia, enfermedades crónicas asociadas a la edad y factores ambientales y psicosociales extrínsecos, ejercen un impacto significativo no solo en el desarrollo y comportamiento de las neoplasias malignas individuales, sino también en la reserva fisiológica y la vulnerabilidad de los pacientes mayores afectados por ellas [25].

Los pacientes de edad avanzada representan un grupo con una amplia variabilidad fisiológica, donde el grado de deterioro puede oscilar desde la independencia hasta un riesgo moderado de salud debilitada (vulnerabilidad), e incluso hasta un riesgo elevado de declive funcional o mortalidad (fragilidad). Fried et al. 2001 [10] han propuesto definiciones separadas pero interconectadas

para estos conceptos. Según su modelo, cuando la edad y las condiciones de salud relacionadas contribuyen de manera conjunta a un declive sistemático, el síndrome de fragilidad se manifiesta y puede ser evaluado mediante características fisiológicas y clínicas específicas [10].

La fragilidad tiende a incrementar con la edad y se observa con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, además de ser más prevalente en presencia de enfermedades crónicas [10]. La evidencia de varios estudios respalda esta afirmación; por ejemplo, la fragilidad se encuentra en un rango del 10% al 20% de las personas mayores de 65 años y su incidencia aumenta con la edad [26,27]. Además, se ha observado que la fragilidad es más común en mujeres, con un 25.3% de prevalencia, en comparación con un 18.6% en hombres [27]. En el caso específico de pacientes mayores con cáncer, se ha descubierto que más del 50% de ellos presentan fragilidad o prefragilidad. Estos pacientes enfrentan un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias, falta de adherencia al tratamiento, progresión de la enfermedad y limitación en las opciones terapéuticas [28].

1.3. Resiliencia y fragilidad

La resiliencia y la fragilidad son conceptos antagónicos que delinear la habilidad de individuos o sistemas para adaptarse y recuperarse en contextos desafiantes. La resiliencia, en particular, implica la capacidad de sobreponerse y recuperarse de traumas o adversidades. Se expresa en la capacidad de mantener la competencia incluso bajo estrés constante, en la capacidad de recuperarse de eventos dramáticos, en la obtención de resultados positivos a pesar de encontrarse en situaciones de alto riesgo, así como en la habilidad continua de desarrollar y fortalecer la capacidad de aprendizaje y adaptación [29]. Por otro lado, la fragilidad que se desarrolla con el envejecimiento del cuerpo se refiere a la falta de capacidad de un individuo o sistema para resistir y recuperarse de situaciones estresantes [30]. La resiliencia no implica ser invulnerable al estrés o

a las dificultades, sino más bien la capacidad de recuperarse. La vulnerabilidad a los factores estresantes puede desencadenar un desequilibrio entre las demandas fisiológicas y la capacidad del cuerpo para enfrentarlas, resultando en la desregulación de múltiples sistemas fisiológicos, discapacidad física y consecuencias adversas para la salud [28]. Otra perspectiva la describe como la capacidad de responder eficazmente a un factor estresante, reconociendo que no todo el estrés es perjudicial. En este contexto, la cantidad de resiliencia refleja la competencia de un organismo para enfrentar el estrés. Aunque la resiliencia y la fragilidad están interrelacionadas, no son opuestas [28]. Una línea de investigación valiosa, aunque menos explorada, sería comprender por qué algunos individuos mantienen la resiliencia. Los mecanismos que impulsan tanto la fragilidad como la resiliencia probablemente estén entrelazados, involucrando procesos ambientales, genéticos, demográficos, sociales, humorales, funcionales e inflamatorios [31]. La vida humana, como cualquier sistema natural, es inherentemente resiliente, pero, así como su capacidad para hacer frente a las perturbaciones puede degradarse y también puede mejorarse [29].

2. Fisiopatología de la fragilidad

2.1. Cambios fisiológicos relacionados con la edad

La causa subyacente de la fragilidad aún no se ha demostrado. Dado que se cree que múltiples sistemas probablemente contribuyan a este estado, ha sido un desafío comprender la biología subyacente de este trastorno. Se postula que las alteraciones en el sistema inmunológico, la inflamación crónica, la producción deficiente de energía y la desregulación neuroendocrina juegan roles importantes en el desarrollo de la fragilidad [23]. El envejecimiento se asocia con una disminución en la función de los órganos en todos los sistemas del cuerpo, como resultado de una compleja interacción de muchos procesos que ocurren a lo largo de la vida [32]. Se postula que el envejecimiento resulta de la

acumulación a lo largo de la vida de daños moleculares y celulares, desencadenados por diversos mecanismos y regulados por una red de mantenimiento y reparación compleja [21]. Aunque no se ha definido un nivel preciso de daño celular necesario para provocar el deterioro fisiológico de los órganos, muchos sistemas muestran redundancia, proporcionando la reserva fisiológica para compensar los cambios relacionados con la edad y la enfermedad [33]. Surge la interrogante de si existe un umbral crítico de declive acumulativo relacionado con la edad en múltiples sistemas fisiológicos, más allá del cual se manifiesta la fragilidad [21]. El cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmunitario y el músculo esquelético son intrínsecamente interrelacionados y actualmente constituyen los sistemas de órganos más estudiados en el desarrollo de la fragilidad [23]. La fisiopatología de la fragilidad es objeto de una investigación activa, y aunque la patogénesis precisa sigue siendo desconocida, la evidencia disponible sugiere que la fragilidad física se ve impulsada, al menos en parte, por la desregulación de las vías neuroendocrinas, inflamatorias y metabólicas [34].

2.1.1. El cerebro

El proceso de envejecimiento está vinculado a alteraciones estructurales y fisiológicas específicas en el cerebro. Aunque la pérdida de neuronas individuales en la mayoría de las áreas corticales es mínima, las neuronas con elevados requerimientos metabólicos, como las neuronas piramidales del hipocampo, pueden experimentar impactos desproporcionados debido a disfunciones en la función sináptica, el transporte de proteínas y el funcionamiento mitocondrial [35]. El hipocampo ha sido identificado como un mediador importante en la fisiopatología del deterioro cognitivo y la demencia [36] y es un componente clave de la respuesta al estrés, detectando un aumento de los niveles de glucocorticoides y transmitiendo información al hipotálamo en un bucle de retroalimentación negativa [37]. La evidencia acumulada en

estudios observacionales respalda la conexión temporal entre fragilidad, deterioro cognitivo y demencia. La fragilidad se asoció con un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve durante un seguimiento de 12 años, y un mayor grado de fragilidad también se relacionó con una velocidad más rápida de deterioro cognitivo [38]. Además, en dos extensos estudios prospectivos de cohortes, se informó de una asociación independiente entre fragilidad y demencia [39,40]. El cerebro envejecido presenta diversos cambios estructurales y fisiológicos. En este contexto, se observan alteraciones en las células microgliales, que constituyen la población de células inmunitarias residentes en el sistema nervioso central (SNC) y cumplen una función equiparable a la de los macrófagos en el SNC. Estas células se activan como respuesta a lesiones cerebrales e inflamaciones locales y sistémicas, y muestran una mayor sensibilidad a estímulos mínimos con el envejecimiento, lo que podría ocasionar daño y muerte neuronal [41]. Se ha postulado que la microglía cebada desempeña un papel significativo en la fisiopatología del delirio, y se ha observado una asociación entre la fragilidad y el delirio [42].

2.1.2. El sistema endócrino

El cerebro y el sistema endocrino están intrínsecamente vinculados a través del eje hipotálamo-hipófisis, que controla el metabolismo y el uso de energía a través de la acción de señalización de una serie de hormonas homeostáticas [35]. El sistema endocrino en el hombre sufre cambios importantes durante el proceso de envejecimiento. Tres sistemas hormonales experimentan cambios en las concentraciones de hormonas circulantes, ya sea de forma abrupta o gradual. En primer lugar, la reducción en la síntesis de la hormona del crecimiento por parte de la hipófisis conlleva una disminución en la producción del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), lo que afecta la actividad biológica y coincide con cambios característicos en los órganos envejecidos, incluido el cerebro. En segundo lugar, la disminución de estradiol

y testosterona resulta en un aumento de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH). En tercer lugar, las células adrenocorticales, responsables de producir el principal precursor de esteroides sexuales, la dehidroepiandrosterona (DHEA) y el sulfato de DHEA (DHEAS), ven reducida su actividad, a menudo manifestada en un aumento gradual de la liberación de cortisol [43]. Los cambios en la señalización del IGF, la hormona sexual, la producción de DHEA/DHEAS y la secreción de cortisol se reconocen como aspectos relevantes en la fragilidad. Los esteroides sexuales y el IGF-1 desempeñan un papel esencial en la desregulación metabólica del músculo esquelético. A modo de ejemplo, la reducción rápida y gradual de la testosterona en hombres mayores conduce a una disminución en la masa y la fuerza musculares [44].

2.1.3. El sistema inmunitario

Los cambios en el sistema inmunológico causados por el envejecimiento pueden contribuir a una respuesta inadecuada al estrés de la inflamación aguda [32]. El envejecimiento del sistema inmunitario se caracteriza por una disminución de las células madre, alteraciones en la producción de linfocitos T, atenuación de la respuesta de anticuerpos liderada por las células B y reducción de la actividad fagocítica de neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales [45]. Existe evidencia de que la inflamación tiene un papel clave en la fisiopatología de la fragilidad a través de una respuesta inflamatoria anormal de bajo grado que es hipersensible a los estímulos y que persiste durante un período prolongado después de la eliminación del estímulo inflamatorio inicial [46].

2.1.4. Marcadores inflamatorios y fragilidad

La principal limitación para identificar la fragilidad es reconocerla tarde cuando hay manifestaciones clínicas manifiestas [47]. A pesar de un aumento en el interés por la fragilidad, los cambios fisiopatológicos que subyacen y preceden a la fragilidad no se conocen claramente. La inflamación es uno de esos cambios

fisiopatológicos potenciales que pueden estar estrechamente relacionados con la fragilidad [44]. Por ello, se han propuesto biomarcadores celulares y moleculares con el objetivo de identificar lo antes posible el riesgo de fragilidad futura [47]. Las citoquinas proinflamatorias pueden influir en la fragilidad, ya sea directamente al promover la degradación de proteínas o indirectamente al afectar vías metabólicas importantes [48]. La inflamación, definida como un estado de inflamación sistémica crónica de bajo grado, constituye una de las principales características biológicas del envejecimiento humano [49]. El impulsor previo de este proceso es probablemente la inmunosenescencia, la desregulación de la respuesta inmune relacionada con la edad, que determina (1). la activación repetida de vías inflamatorias, (2). la acumulación de células senescentes caracterizada por el llamado fenotipo secretor asociado a la senescencia (proinflamatorio) (SASP) [50]; (3). el aumento de la producción de “basura celular” debido a la falta de eliminación de células envejecidas/dañadas que a su vez activan la respuesta inmune innata proinflamatoria (“garb-aging”) [51]. La asociación entre inflamación y fragilidad se investigó inicialmente utilizando criterios operacionales definidos por Fried et al. 2001. Se ha observado una asociación directa entre fragilidad y niveles elevados de inflamación, marcados por niveles elevados de interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y factor VIII, independientemente de estados patológicos crónicos comunes [52,53].

2.1.5. Músculo esquelético

Con el proceso de envejecimiento, el sistema esquelético experimenta una disminución en la masa muscular, la fuerza y la potencia [32]. Inicialmente, el término sarcopenia fue acuñado para describir específicamente la pérdida de masa muscular asociada con la edad, según [54]. Actualmente, se define de manera más integral como la pérdida progresiva de masa muscular esquelética,

fuerza y potencia, siendo reconocida como un componente esencial de la fragilidad [55].

A lo largo del tiempo, se ha evidenciado que, según Evans WJ et al. 1995 [56], la masa muscular, en lugar de la función, se erige como el factor determinante predominante en las disparidades de fuerza asociadas con la edad y el género. Aunque existe una asociación directa entre los cambios en la masa muscular y la fuerza, se reconoce desde hace más de tres décadas que la fuerza muscular no está exclusivamente ligada al tamaño muscular. Según investigaciones previas de Evans WJ et al. 1995 y Manini et al. 2012 [54,56], mantener o aumentar la masa muscular no garantiza necesariamente la prevención de las declinaciones en la fuerza muscular relacionadas con el envejecimiento. En este contexto, Manini et al. 2012, destaca que la pérdida de fuerza y potencia muscular puede ser más relevante que las modificaciones en la masa muscular. En condiciones habituales, el equilibrio delicado de la homeostasis muscular se mantiene mediante la interacción entre la formación de nuevas células musculares, la hipertrofia y la pérdida de proteínas [21]. Este equilibrio, susceptible a la influencia de factores nutricionales y el nivel de actividad física, se encuentra bajo la coordinación del cerebro, el sistema endocrino y el sistema inmunológico. Los elementos adversos neurológicos, endocrinos e inmunológicos asociados a la fragilidad tienen el potencial de perturbar este equilibrio homeostático y acelerar el proceso de sarcopenia [32]. La sarcopenia no solo representa un proceso natural del envejecimiento, sino también un deterioro significativo en la salud con consecuencias relevantes. Entre estas consecuencias se incluyen trastornos de movilidad, un mayor riesgo de caídas y fracturas, deterioro en la capacidad para realizar actividades diarias, discapacidades, pérdida de independencia y un aumento del riesgo de mortalidad, según lo destacado por Cruz-Jentoft et al. 2010 [55].

3. Intersección de fragilidad y cáncer de próstata con ADT

3.1. Impacto fisiológico de la ADT en el sistema endócrino y otros sistemas

La supresión, bloqueo o eliminación de la testosterona es una piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, una neoplasia maligna clásica dependiente de andrógenos [57]. La terapia hormonal, también conocida como terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) mediante análogos o antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), representa la modalidad terapéutica predominante en el tratamiento del cáncer de próstata (PCa) avanzado o metastásico y sensible a hormonas [58]. La administración de agonistas de LHRH es común para lograr la ADT, siendo esta la primera línea de tratamiento para el PCa [59]. Debido a que la ADT a menudo se prescribe durante períodos prolongados, estos pacientes sufren las consecuencias catabólicas a largo plazo del hipogonadismo [57]. La ADT conlleva una serie de efectos adversos que pueden limitar su aplicación a largo plazo en entornos clínicos [60]. Es de destacar que, según algunos estudios, la ADT puede afectar la fragilidad, lo que sugiere que este tratamiento podría tener un efecto negativo que podría acelerar los cambios físicos experimentados por los adultos mayores, incluida la reducción de la masa muscular o sarcopenia, debilidad muscular, disminución de la densidad mineral ósea [61–63], resistencia a la insulina [64], disminución de la actividad física, mayor riesgo de caídas y fracturas [65], y un mayor riesgo de depresión y fatiga [66]. Dado que la ADT también está relacionada con un aumento excesivo de grasa, los hombres privados de andrógenos también pueden correr riesgo de padecer obesidad y fragilidad [65,67]. En consecuencia, en hombres con PCa, la ADT contribuye al deterioro funcional y puede incrementar las tasas de fragilidad y sus consecuencias adversas [65,68].

Los pacientes que reciben ADT corren el riesgo de perder la funcionalidad en parte debido a cambios en la composición corporal, agravados aún más por los efectos del envejecimiento [69]. Es importante destacar que los cambios en la composición corporal relacionados con la edad desempeñan un papel importante en la fragilidad, especialmente porque la masa muscular disminuye y la masa grasa visceral aumenta con la edad [70]. La pérdida de masa muscular podría provocar una disminución de la fuerza y la resistencia muscular, lo que a su vez contribuye a fenotipos de fragilidad como debilidad, lentitud, fatiga, inactividad y pérdida de peso [71]. La disminución de la función física relacionada con la edad y el aumento de la prevalencia de la fragilidad están vinculados con la disminución de andrógenos observada en hombres mayores [72]. Se ha sugerido que la reducción de la testosterona sérica relacionada con la edad está asociada con componentes individuales de la fragilidad, como la disminución de la energía, la fuerza muscular y la función física [67,73]. Aunque los mecanismos biológicos a través de los cuales la testosterona puede influir en el estado de fragilidad no están completamente dilucidados [72], la insuficiencia de testosterona podría contribuir al desarrollo de la fragilidad mediante diversos mecanismos. La testosterona es un regulador clave de la composición corporal en las personas mayores [71], como lo demuestra la privación de andrógenos, que resulta en disminuciones en la masa corporal magra e incrementos en la masa grasa [65]. Además, se ha observado que la testosterona puede aumentar el tamaño y la fuerza muscular, posiblemente mediante el aumento de la síntesis de proteínas [74], lo que podría influir directamente en los componentes de encogimiento y debilidad de la fragilidad. De manera destacada, se ha demostrado que la deficiencia de testosterona se asocia de manera independiente con la fragilidad en personas mayores, sin distinción de género [71]. Alternativamente, la insuficiencia de testosterona puede contribuir a la fragilidad al desencadenar la inflamación. El nivel bajo de testosterona se ha asociado con un aumento de la inflamación sistémica [75].

4. Explorando los efectos multidimensionales: consecuencias cognitivas, síntomas depresivos e insomnio en hombres con cáncer de próstata localizado de alto riesgo y metastásico, sometidos a terapia de privación de andrógenos

Es crucial resaltar que tanto el diagnóstico como las opciones de tratamiento del cáncer de próstata ejercen un impacto negativo en el bienestar psicológico y mental, vinculándose a su vez con una reducción en la calidad de vida global del individuo [22,76]. La literatura reciente examina las consecuencias neuropsiquiátricas de la terapia de privación de andrógenos [77]. Los niveles sistémicos de testosterona disminuyen con la edad, y un nivel más bajo de testosterona en hombres mayores se ha asociado con un peor rendimiento cognitivo, demencia y depresión [78]. La testosterona juega un papel fundamental en el estado de ánimo, el comportamiento, la cognición y la calidad de vida en los hombres de todas las edades.

4.1. Síntomas Depresivos

La depresión se presenta como la consecuencia neuropsiquiátrica adversa más distintiva de la terapia de privación de andrógenos [77]. Aunque diversos estudios han corroborado que la ADT mejora la supervivencia en hombres PCa, este enfoque terapéutico también se vincula con una serie de efectos adversos para la salud, entre ellos, la posible influencia negativa en el estado de ánimo, lo cual, en última instancia, podría resultar en un deterioro de la salud psiquiátrica en pacientes con cáncer de próstata [79]. La investigación ha destacado que la testosterona desempeña un papel regulador en varios sistemas fisiológicos, modulando trastornos clínicos y contribuyendo a los resultados de salud [80]. La asociación entre la testosterona y la depresión ha sido ampliamente debatida porque la testosterona es una hormona esteroide neuroactiva que influye en el estado de ánimo y actúa como antidepresivo [81]. La investigación preclínica ha proporcionado evidencia adicional de que los

andrógenos pueden disminuir el riesgo de depresión en los hombres, debido a sus efectos antidepresivos y neuroprotectores en regiones cerebrales como el hipocampo, el sistema límbico y otras áreas implicadas en la regulación del estado de ánimo [82]. Se sabe que la ADT está asociada con un aumento de la depresión y la ansiedad, y algunos hombres sienten una pérdida de masculinidad [83]. Los resultados recientes indican que niveles reducidos de testosterona en la circulación, que cumplen con criterios clínicos rigurosos de hipogonadismo y deficiencia de testosterona derivada de la terapia de privación de andrógenos, se relacionan con un aumento en el riesgo de experimentar depresión y síntomas depresivos [80]. Se observan tasas más elevadas de depresión mayor, un deterioro de los síntomas depresivos y un aumento de los casos de depresión después de iniciar la ADT [84,85]. Se ha demostrado de manera concluyente que la ADT provoca una inducción de la depresión significativamente más pronunciada. La relación entre la terapia de privación de andrógenos y la depresión ha sido objeto de exhaustivas investigaciones, destacándose como la variable de resultado psiquiátrica más estudiada debido a su impacto perjudicial en la supervivencia [77]. En numerosos estudios, aunque no en todos, se ha observado que la terapia de privación de andrógenos (ADT) puede inducir síntomas depresivos y elevar la incidencia de episodios depresivos mayores [80]. Varios estudios de escala reducida y diseño transversal han registrado que la (ADT) administrada durante períodos de 3 a 12 meses se asocia con aumentos significativos en la prevalencia de depresión, en comparación con hombres con cáncer de próstata que no reciben ADT o con individuos sanos utilizados como controles [86]. En otro estudio, se informó que la prevalencia del trastorno depresivo mayor en hombres mayores (> 65 años) con cáncer de próstata metastásico, localizado y tratados con ADT era del 12,8%, ocho veces mayor que la tasa de prevalencia nacional en hombres de la misma edad que no recibían ADT [87]. En este estudio prospectivo y comparativo se reclutaron hombres con cáncer de próstata en etapas tanto

metastásicas como localizadas, que estaban bajo tratamiento con ADT, junto con un grupo de control. Los hallazgos revelaron un aumento significativo en los síntomas depresivos en el grupo sometido a ADT tanto al inicio del tratamiento como a los 6 y 12 meses de seguimiento [88]. En una cohorte asiática, la tasa de incidencia de depresión durante un período de tres años fue del 13,9% en hombres con cáncer de próstata tratados con ADT que no tenían un diagnóstico previo de un trastorno depresivo [85]. La evidencia proveniente de estudios prospectivos y controlados respalda la relación causal entre el inicio de la ADT y la incidencia de depresión clínica a los 12 y 15 meses de tratamiento, indicando que la ADT no solo exacerba síntomas preexistentes, sino que también puede desencadenar depresión clínica después de un año de tratamiento [89].

Estudios con amplios tamaños de muestra y control estadístico de variables han confirmado una conexión significativa entre la terapia de privación de andrógenos (ADT) y el diagnóstico de depresión. Un estudio retrospectivo de cohorte observacional con una muestra de 79,930 individuos con cáncer de próstata localizado, que analizó los registros médicos electrónicos del Sistema de Atención Médica del Departamento de Asuntos de Veteranos, reveló que la ADT aumenta de manera significativa el riesgo de experimentar un episodio depresivo durante un período de diez años [79]. Este estudio abordó de manera singular la dependencia temporal de los efectos adversos de la terapia de privación de andrógenos en el estado de ánimo, evidenciando una relación dosis-respuesta entre la duración de la ADT y la incidencia de depresión. Se encontró que la implementación de la ADT farmacológica incrementó el riesgo de desarrollar depresión y de requerir tratamiento psiquiátrico hospitalario. Además, se observó un aumento en este riesgo conforme se prolongaba la duración de la terapia de privación de andrógenos [90].

4.2. Los efectos de la privación de andrógenos en la función cognitiva

Los andrógenos, secretados principalmente por los testículos en los hombres, se comportan como neuromoduladores al activar los receptores de andrógenos neuronales. Los receptores de andrógenos están presentes en todo el cerebro [83]. La activación de estos receptores impulsa cambios en la transcripción de genes que afectan la función cerebral. Los andrógenos apoyan la función cognitiva óptima, específicamente la memoria. El papel neuroprotector de andrógenos como la testosterona y su metabolito dihidrotestosterona (DHT) es especialmente importante contra las enfermedades neurogenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, y protege a las neuronas del daño inflamatorio inducido por la microglía activada [91]. La testosterona tiene efectos neuroprotectores en el cerebro, y los estudios han demostrado el impacto de la testosterona en la cognición [92].

La función cognitiva es una consideración importante en los adultos mayores porque la edad avanzada es un factor de riesgo de deterioro cognitivo [93]. El deterioro cognitivo forma parte del proceso normal de envejecimiento, especialmente en los dominios de la velocidad de procesamiento de la información, la memoria, el razonamiento, el tiempo de reacción y las capacidades espaciales [94]. La función cognitiva, que comprende la capacidad del cerebro para adquirir, procesar, retener y recuperar información, puede ser influenciada por una amplia gama de variables, que incluyen la edad, la predisposición genética, la presencia de enfermedades y los tratamientos médicos [95]. Específicamente, los pacientes de edad avanzada que reciben tratamientos oncológicos enfrentan un riesgo significativo de deterioro cognitivo, debido a factores como comorbilidades y efectos secundarios de la medicación [96]. El deterioro cognitivo es un problema que debe estar a la vanguardia de las necesidades de atención médica no satisfechas en pacientes

con cáncer de próstata, ya que puede afectar negativamente la calidad de vida incluidas las relaciones laborales y sociales, la autonomía y la confianza en sí mismo, especialmente durante los cuidados a largo plazo [95].

La investigación sobre los efectos secundarios de la terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata ha ido ganando terreno, extendiéndose más allá de los problemas urinarios y sexuales. Se ha observado un creciente deterioro cognitivo en estos pacientes, ya que la ADT, al restringir la producción de andrógenos para inhibir el crecimiento tumoral, también puede tener un impacto adverso en la cognición [97]. El hipogonadismo ha sido consistentemente relacionado con el deterioro cognitivo en varios estudios. Por ejemplo, un estudio de cohorte del estudio longitudinal de envejecimiento de Baltimore siguió a 407 hombres de entre 50 y 91 años durante 10 años. Los hallazgos revelaron que el hipogonadismo se correlacionaba con un rendimiento inferior en la memoria y las habilidades visuoespaciales, así como con una tasa de deterioro de la memoria visual más rápida [98]. La evidencia en aumento sugiere que las hormonas sexuales, como el estradiol y la testosterona, pueden tener propiedades protectoras en el cerebro. Este efecto abarca tanto el hipocampo como las regiones corticales, conocidas por tener una alta densidad de receptores de andrógeno [99]. Es biológicamente plausible que la testosterona sea neuroprotectora. Parte de esto podría ser a través de su conversión en estradiol en el cerebro o podría ser directamente, a través de su unión a los receptores de andrógenos (AR). Estos mecanismos están bien descritos en una excelente revisión reciente que analiza los efectos neuroprotectores de los estrógenos y andrógenos [100].

A pesar de la importancia continua de la ADT en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico y su amplia documentación de toxicidades conocidas, ha surgido una controversia creciente en relación con su posible asociación con la disfunción cognitiva, incluido un mayor riesgo de demencia. La relación entre

la terapia de privación de andrógenos y el deterioro cognitivo, así como la posible conexión entre la disfunción cognitiva y ciertas opciones de tratamiento para el cáncer de próstata, aún no están claramente establecidas, generando debate en la comunidad científica [101]. El impacto preciso de la ADT en la cognición sigue siendo un tema de estudio en evolución. Se han realizado numerosos estudios prospectivos que examinan el impacto de la ADT en la función cognitiva, que muestran resultados contradictorios. Investigaciones prospectivas han indicado que los hombres con cáncer de próstata en etapas metastásicas y localizadas tratados con ADT tenían entre 1,7 y 2,4 veces más probabilidades de demostrar un deterioro del rendimiento cognitivo a los 6 y 12 meses después de iniciar la ADT en comparación con los controles [102]. El deterioro también se demostró objetivamente en un estudio prospectivo de 12 meses de tratamiento continuo con ADT en hombres con PCa localmente avanzado o metastásico [103]. La evidencia de un efecto adverso proviene de un solo ensayo conducido por Green et al. Este es un estudio aleatorizado, 82 hombres con PCa localizado fueron asignados al azar a recibir un agonista de la LHRH o a ser observados sin tratamiento. Se descubrió que la mitad de los hombres asignados a la terapia experimentaron una disminución clínicamente significativa en una o más pruebas cognitivas después de 6 meses, en comparación con ningún hombre en el grupo de observación [104], pero ninguno de los pacientes aleatorizados a un seguimiento estrecho mostró deterioro cognitivo. A pesar de los hallazgos consistentes con un seguimiento más prolongado y la expansión para incluir un grupo de control sano, existen limitaciones [104]. Por otro lado, algunos estudios no han encontrado diferencias en las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas [93,105,106]. Estos resultados fueron confirmados en el estudio prospectivo más grande en el que participaron 241 hombres con cáncer de próstata en etapas localizadas y metastásicas, sometidos a ADT, cáncer de próstata sin ADT, o sin cáncer de próstata. Después de ajustar por edad y educación, el estudio no encontró un

efecto consistente de la ADT en 14 pruebas cognitivas diferentes en 8 dominios cognitivos [93]. Además, en otro estudio prospectivo multicéntrico que evaluó a 65 pacientes con cáncer de próstata metastásico, se encontró que la ADT no afectaba las funciones cognitivas en estos hombres [107]. Comparar y explicar directamente estos resultados dispares no es fácil debido a varias razones, como el tamaño relativamente pequeño de la muestra en la mayoría de los estudios, las diferencias en la demografía de los pacientes y el diseño del estudio, la variedad de paradigmas de prueba y la falta de controles emparejados por edad en algunos estudios, lo que ha sido señalado como factores de confusión y limitaciones [108].

4.3. Los efectos de la privación de andrógenos sobre la calidad del sueño

El sueño es un proceso fisiológico circadiano crucial para la homeostasis y la neuroplasticidad cerebral. La privación crónica del sueño puede tener impactos negativos graves en la salud, la calidad de vida y el rendimiento neurocognitivo [109]. El insomnio se define típicamente como la dificultad para iniciar y/o mantener el sueño, o el sueño no reparador, que dura al menos 1 mes y resulta en un deterioro o angustia diurna clínicamente significativo [110]. Los hombres diagnosticados con cáncer de próstata tienen entre dos y tres veces más probabilidades de experimentar síntomas de insomnio en comparación con aquellos sin esta enfermedad [111]. Este fenómeno puede atribuirse a diversas causas, que van desde el impacto emocional del diagnóstico hasta los efectos secundarios de las distintas formas de tratamiento [112]. El insomnio puede ser desencadenado por el estrés, la ansiedad, la terapia del cáncer, así como por los efectos físicos adversos de la terapia de privación de andrógenos, como los sofocos y la necesidad frecuente de orinar [113]. Los pacientes que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata enfrentan un riesgo de trastornos del sueño, aunque aún no se comprenden completamente

los mecanismos subyacentes [114]. Entre el 25% y el 40% de los pacientes con cáncer de próstata localizado informan síntomas de insomnio, pero se ha prestado poca atención a la posible contribución de la ADT y sus efectos secundarios en este problema [115]. La mayoría de las investigaciones hasta la fecha se han enfocado en los efectos adversos físicos específicos del cáncer y su tratamiento, como la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y los problemas intestinales, dejando en segundo plano síntomas más generales como el insomnio o los trastornos del sueño [116]. En el caso del cáncer de próstata, el tratamiento específico que reciben los pacientes probablemente influya en la calidad del sueño. Varios estudios han sugerido que someterse a cualquier forma de tratamiento activo aumenta el riesgo de problemas de sueño, aunque ciertos tratamientos pueden tener un impacto más negativo que otros [117]. Específicamente, la terapia de privación de andrógenos ha sido vinculada con un mayor riesgo de trastornos del sueño [118]. Esto probablemente se deba a los efectos secundarios de la ADT, y algunos estudios indican que los problemas de sueño en este grupo están relacionados con síntomas asociados como sudores nocturnos, nicturia y/o la pérdida de andrógenos [113,117,119–121]. Sin embargo, en la práctica, los problemas de sueño rara vez se evalúan, diagnostican y tratan en la misma medida que los efectos secundarios a largo plazo más reconocidos, como la osteoporosis, las complicaciones cardiovasculares y diabéticas asociadas con la terapia de privación de andrógenos [112].

Los síntomas del insomnio también están relacionados con otros síntomas en los pacientes con PCa, como la depresión, la fatiga y la somnolencia diurna [122,123]. La relación entre el insomnio y la depresión en hombres con cáncer de próstata que reciben terapia de privación de andrógenos es compleja y multifacética [115]. Existen varios mecanismos plausibles por los cuales los tratamientos contra el cáncer podrían desencadenar trastornos del sueño en

pacientes. Además de otros posibles factores, como la ansiedad anticipatoria, cambios en el comportamiento como la siesta diurna que afecta los ritmos circadianos, o la inflamación inducida por la quimioterapia, los tratamientos adyuvantes también pueden provocar alteraciones del sueño debido a sus efectos secundarios negativos [117]. Factores psicológicos como la depresión y la ansiedad pueden contribuir al mantenimiento del insomnio. Aunque estos síntomas suelen coexistir con la alteración del sueño en el cáncer, la naturaleza exacta de su relación no está clara [116]. El insomnio es un problema común entre los pacientes con cáncer de próstata, y parece estar influenciado tanto por síntomas físicos como psicológicos asociados con la enfermedad y su tratamiento, según estudios de Savard et al. 2005 [124]. En un reciente estudio, se examinó si los síntomas de insomnio actuaban como mediadores en la relación entre la terapia de privación de andrógenos y los síntomas depresivos en hombres con cáncer de próstata localizado. Los resultados sugieren que la gravedad de la depresión podría influir en la fuerza de la asociación entre el insomnio y depresión, con una asociación más marcada entre el insomnio en hombres con síntomas depresivos más intensos [125]. En este estudio observacional que abarcó varios tipos de cáncer avanzado, incluido el cáncer de próstata metastásico, se encontraron alteraciones significativas del sueño que estaban asociadas con la terapia hormonal utilizada en el tratamiento [126]. Tanto el insomnio como la depresión pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata metastásico afectando su bienestar físico, emocional y social. En el contexto específico del cáncer de próstata, la calidad del sueño y, por ende, la calidad de vida (CdV), se convierte en un tema de gran relevancia. Por lo tanto, es crucial abordar de manera integral estos síntomas para mejorar tanto el manejo del cáncer como la calidad de vida de los pacientes [112].

5. Evaluación de la fragilidad

5.1. Instrumentos para la evaluación del síndrome de fragilidad

Clínicamente, la evaluación de la fragilidad se logra principalmente a través de herramientas integrales de evaluación geriátrica, que se han convertido en una parte importante de la atención médica y de enfermería de las poblaciones de edad avanzada [127]. En la actualidad, se cuentan con más de 70 herramientas para medir la fragilidad, lo que puede resultar confuso para quienes buscan incorporar la evaluación de la fragilidad en la práctica clínica. Muchas de estas herramientas carecen de una validación extensa y/o de su reproducción en múltiples poblaciones o estudios, y muy pocas han sido comparadas entre sí en términos de su capacidad para predecir resultados adversos o su utilidad en estrategias de prevención o desarrollo de intervenciones [28]. A pesar del amplio acuerdo sobre las definiciones y conceptualizaciones de la fragilidad, no existe consenso sobre qué herramienta es la mejor para evaluar la fragilidad [4]. La proliferación de escalas para medir la fragilidad refleja la incertidumbre en torno a este concepto. Evaluar la fragilidad es beneficioso a nivel de políticas de atención médica y clínicamente. En términos de planificación de programas de salud, la información sobre la fragilidad ayuda a anticipar las necesidades futuras de servicios. Desde una perspectiva clínica, la estratificación de la fragilidad es útil para planificar intervenciones y prever el riesgo de mortalidad o la posible necesidad de cuidados institucionales [7]. En 2005, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) emitió recomendaciones para el manejo de pacientes mayores con cáncer, subrayando la importancia de realizar una Evaluación Geriátrica (AG por sus siglas en inglés) [128]. Entre los enfoques respaldados por evidencia para identificar la fragilidad, se destacan el modelo fenotípico, el modelo de déficit acumulativo y la Evaluación Geriátrica Integral (CGA) [129].

5.1.1. Evaluación Geriátrica Integral

Las directrices internacionales para adultos mayores con cáncer recomiendan una evaluación geriátrica integral (CGA) como un paso clave para optimizar la atención oncológica [24]. CGA es un proceso de diagnóstico multidimensional e interdisciplinario que identifica las necesidades de atención, ayuda a planificar la atención y mejora los resultados de las personas mayores [130]. La Evaluación Geriátrica Integral se considera el estándar de oro para evaluar de manera holística a pacientes de edad avanzada, abarcando aspectos físicos, mentales, metabólicos, nutricionales y sociales [22]. La fragilidad se integra como un parámetro dentro de la CGA. La Evaluación Geriátrica Integral puede identificar problemas relacionados con la edad que no están directamente relacionados con el cáncer y podrían pasar desapercibidos en una evaluación oncológica rutinaria [131]. Este enfoque destaca en oncología por su capacidad para detectar problemas geriátricos que no son siempre reconocidos en la atención oncológica convencional. La Evaluación Geriátrica Integral identifica factores de riesgo asociados a resultados adversos en pacientes de edad avanzada, proporcionando información adicional a las medidas convencionales de rendimiento oncológico [24]. Al permitir la detección de deterioros no identificados en la historia clínica o en exámenes físicos de rutina, la CGA se presenta como una herramienta valiosa, especialmente en pacientes mayores con cáncer de próstata, quienes presentan una proporción significativa de deterioro [132]. En estudios observacionales prospectivos bien diseñados se encontró que la CGA puede prever riesgos de complicaciones en pacientes de edad avanzada relacionados con el tratamiento, como toxicidad y mortalidad por quimioterapia [133,134] y riesgos quirúrgicos [135], influyendo así en las decisiones sobre el tratamiento y su intensidad [136]. Es relevante señalar que, aunque la CGA es el estándar para evaluar la fragilidad, su implementación puede ser intensiva en tiempo y requerir la experiencia de geriatras especializados [137].

5.1.2. Escala G8

Una evaluación geriátrica integral es un enfoque que requiere mucho tiempo y requiere un equipo especial y una prueba de detección, mientras que la prueba de detección G8 es una prueba práctica y validada para la detección de pacientes con cáncer [138]. La última versión de las directrices SIOG en cáncer de próstata se ha centrado en la idoneidad del G-8 como herramienta de detección de fragilidad [139]. En una revisión se evaluaron herramientas diferentes en 44 ensayos distintos para determinar la prueba de detección más efectiva, concluyendo que la herramienta Geriátrica 8 (G8) era más útil que otros instrumentos en términos de sensibilidad [128]. La prueba G-8 es una de las pruebas de fragilidad más utilizadas en la práctica diaria [22]. El G8 es una herramienta de ocho ítems desarrollada para evaluar a pacientes mayores con cáncer. Esta herramienta abarca varios dominios que generalmente se evalúan en la Evaluación Geriátrica y requiere aproximadamente 5 minutos para completarse. Una puntuación ≤ 14 se considera anormal. La puntuación total oscila entre 0 y 17, y las puntuaciones más bajas indican un mayor riesgo de deterioro [140]. Una revisión sistemática reciente identificó al G8 como una de las herramientas de detección más sólidas disponibles actualmente, asociándose con una mejor supervivencia y una disminución de complicaciones relacionadas con el tratamiento en personas mayores con cáncer [141]. Además, resulta ser una herramienta eficiente para evaluar el riesgo de complicaciones posoperatorias en adultos mayores sometidos a cirugía oncológica e identificar la posible necesidad de una evaluación adicional del riesgo de un individuo con una evaluación geriátrica integral [142].

5.1.3. Fragilidad fenotípica

La definición fenotípica de fragilidad, concebida como un síndrome geriátrico, fue propuesta por Fried et al. 2001 [10] y desarrollada en el Estudio de Salud Cardiovascular (CHS). Esta evaluación, conocida como el fenotipo de fragilidad

de Fried, se ha convertido en la herramienta de medición más ampliamente utilizada por los investigadores en el campo de la fragilidad. Esta metodología de evaluación de la fragilidad fue una de las dos estrategias reconocidas por la evaluación preoperatoria óptima del adulto mayor por parte del Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana de Geriátría [143]. De acuerdo con la definición de Fried, el fenotipo de fragilidad se caracteriza por la presencia de tres o más de los cinco criterios siguientes: pérdida de peso involuntaria de al menos 4,5 kg en los últimos 12 meses, agotamiento, baja actividad física, velocidad de marcha lenta y debilidad. La pérdida de peso se define como la disminución involuntaria de 4,5 kg o más durante el último año [144]. El agotamiento se define como una respuesta positiva a dos preguntas sobre resistencia y energía del cuestionario de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos [144]. La baja actividad física se determina a través del Cuestionario de Actividad Física de Minnesota Leisure Time modificado, mientras que la fuerza de agarre se evalúa utilizando un dinamómetro de mano. Se cumple el criterio de baja velocidad de marcha si la velocidad es más lenta que los puntos de corte estándar basados en el sexo y la altura [144]. Una puntuación igual o superior a tres indica la presencia de "fragilidad". Aquellos que cumplen uno o dos de estos criterios se clasifican como prefrágiles, mientras que aquellos que no cumplen ninguno se clasifican como no frágiles o robustos [10]. Se ha observado que el fenotipo de fragilidad física en la población general de personas mayores puede predecir el riesgo de caídas, discapacidad, fracturas y mortalidad [145]. Este estudio valida la utilidad del fenotipo de fragilidad para definir la fragilidad en pacientes mayores con cáncer en la práctica clínica habitual, y sugiere que, basado en un modelo fisiopatológico sólido, este fenotipo puede ser potencialmente reversible mediante intervenciones geriátricas dirigidas [146].

5.1.4. Índice de fragilidad modificado de 5 factores (mFI-5)

El índice de fragilidad modificado (mFI-11) se compone de 11 factores basados en datos del Programa Nacional de Mejora de la Calidad Quirúrgica (NSQIP), siendo una herramienta fiable para reflejar la fragilidad y predecir la mortalidad y morbilidad. Estos factores, derivados de 16 variables, tienen su origen en el Estudio de Salud y Envejecimiento original de 70 ítems y el Índice de Fragilidad del Envejecimiento del Estudio de Canadá. Sin embargo, en años recientes, algunas variables del NSQIP han sido eliminadas, reduciendo el número original de factores a 5 [147]. Recientemente, se ha introducido el índice de fragilidad modificado de 5 factores (mFI-5) como una nueva herramienta predictiva de morbilidad y mortalidad basada en el NSQIP [148]. Estudios han demostrado que el mFI-5 se correlaciona con el mFI-11 y ha validado su capacidad predictiva de mortalidad, complicaciones posoperatorias y reingreso no planificado dentro de la base de datos NSQIP [147].

El mFI-5 considera variables y comorbilidades fácilmente recopilables y conocidas por médicos y cirujanos, evaluando la presencia de 5 comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión que requiere tratamiento, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y el estado funcional independiente del paciente. La puntuación del mFI-5 se calcula asignando 0 puntos si la comorbilidad está ausente o 1 punto si está presente [149]. Estudios previos han revelado que en pacientes con cáncer de próstata y un mayor estado de fragilidad según el mFI-5, aumenta el riesgo de mortalidad postoperatoria y se observa una mayor tasa de complicaciones [150]. Por lo tanto, el mFI-5 puede ser una herramienta valiosa en entornos clínicos, facilitando la toma de decisiones al ser más eficiente en tiempo y recursos, y aplicable a todos los pacientes e instituciones [147].

5.1.5. Escala de Fragilidad Modificada

El Instrumento de Evaluación Clínica de Fragilidad de Rockwood, también conocido como Modified Frailty Scale, es una versión simplificada del índice original de fragilidad de Ken Rockwood, que inicialmente constaba de 70 ítems. La Escala de Fragilidad Clínica es fácil de usar en entornos clínicos, lo que la hace ventajosa en comparación con otras herramientas. Por ejemplo, el Índice de Fragilidad simplifica la comprensión y muestra una correlación significativa entre fragilidad y mortalidad. Sin embargo, su aplicación implica que el médico tenga en cuenta una lista extensa de al menos 70 posibles trastornos [7]. La Escala de Fragilidad Clínica de 7 categorías mostró una buena validez de criterio, con un efecto dosis-respuesta en relación con la predicción a 5 años de muerte o ingreso a un centro institucional y una validez de constructo razonable, con peores características de salud asociadas con una fragilidad creciente [7]. La Escala de Fragilidad Clínica combina elementos como comorbilidad, deterioro cognitivo y discapacidad que algunos otros grupos separan al centrarse en la fragilidad física [151]. La gravedad del síndrome de fragilidad en la Escala de Fragilidad Modificada se puntúa entre 4 y 5 para fragilidad leve, 6 para fragilidad moderada o 7 o más puntos para fragilidad grave [152]. La Escala de Fragilidad Clínica se puede utilizar para proporcionar pautas amplias que ayuden a asesorar sobre la mejor combinación de atención para pacientes de edad avanzada [7].

CAPÍTULO II- MATERIAL Y METODOS

ARTÍCULO I

Realizamos una revisión de alcance con el objetivo de analizar sistemáticamente los hallazgos publicados sobre el síndrome de fragilidad en el cáncer de próstata (PCa), identificar las variables más relevantes y sus asociaciones, así como determinar puntos clave para investigaciones futuras. Para llevar a cabo este análisis, se realizaron búsquedas exhaustivas de artículos en bases de datos

electrónicas relevantes, siguiendo las directrices de los artículos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA, por sus siglas en inglés) [153].

Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos académicas electrónicas, incluyendo PubMed, SCOPUS y Embase. Además, se realizó un análisis manual cruzado de las listas de referencias de todos los artículos seleccionados para identificar publicaciones adicionales relevantes para los resultados de esta revisión. Los términos de búsqueda utilizados fueron "cáncer de próstata metasta*" y "fragilidad", así como "cáncer de próstata avanzado" y "fragilidad", limitados al título y resumen de los artículos. Este enfoque de búsqueda se diseñó tras un análisis exhaustivo de las palabras clave extraídas de la literatura disponible, obtenida de búsquedas previas en las fuentes mencionadas anteriormente.

Los criterios de inclusión y exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Disponibilidad del texto completo en inglés o español.
- Artículos de investigación originales.
- Identificación de datos relacionados con el síndrome de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa).

Para determinar la inclusión de los artículos, se realizó un análisis de sus títulos y resúmenes, y posteriormente se recuperaron los textos completos de aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión.

Análisis de la Información en los Estudios Seleccionados

Los resultados de las búsquedas en la base de datos fueron cargados en un sistema basado en la web (Mendeley), utilizado para gestionar el proceso de

selección y eliminar citas duplicadas. Para determinar la inclusión de los estudios, se examinaron sus títulos y resúmenes, y se recuperaron los textos completos electrónicos de aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. De cada artículo, se extrajeron los siguientes datos: número y edad de los participantes en los grupos de cáncer de próstata metastásico (mPCa), características de los grupos de comparación (si los hubo), instrumentos utilizados para evaluar la fragilidad y otras evaluaciones geriátricas, tratamientos farmacológicos y calidad de vida (CV). Asimismo, se analizó la prevalencia del síndrome de fragilidad y la relación entre la fragilidad y el resultado principal de cada estudio.

ARTÍCULO II Y ARTÍCULO III

Diseño y Población de Estudio

Entre los años 2020 y 2023, se llevaron a cabo dos estudios transversales que incluyeron a hombres diagnosticados con cáncer de próstata metastásico y cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Más de la mitad de los participantes habían recibido un tratamiento radical, además de terapia de privación de andrógenos mediante medicamentos como análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Posteriormente a la realización de las mediciones durante el estudio, los pacientes con enfermedad metastásica fueron sometidos a terapias adicionales de privación de andrógenos, como enzalutamida, abiraterona o apalutamida, siguiendo las nuevas guías clínicas vigentes.

El reclutamiento y la evaluación fueron llevados a cabo por el Departamento de Urología de un Centro Oncológico (Departamento de Urología Oncológica, Fundación IVO, Valencia, España) y el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Doctor Peset. Los criterios de exclusión se aplicaron a aquellos individuos que no pudieran comprender correctamente el idioma español o el contenido de las preguntas realizadas durante la evaluación psicológica y

funcional. En total, 65 hombres aceptaron participar en el estudio y proporcionaron su consentimiento informado mediante la firma del formulario correspondiente.

Evaluación del síndrome de fragilidad

El síndrome de fragilidad se evaluó siguiendo el fenotipo de fragilidad física propuesto por Fried et al. Esto incluyó cinco criterios:

- Pérdida de peso, definida como una pérdida no intencional de 4,5 kg o más en el último año.
- Agotamiento autoinformado, evaluado por la pregunta “¿Con qué frecuencia en la última semana sintió que todo lo que hacía le producía fatiga?”. Este criterio se consideró cumplido cuando los participantes respondieron “siempre” o “a menudo”.
- Disminución de la actividad física, evaluada con el Cuestionario Internacional de Actividad Física. Se calculó la cantidad total de energía gastada en minutos de actividad durante una semana, y se consideró cumplido el criterio cuando la actividad física de los individuos se encontraba en el quintil más bajo.
- Lentitud en la marcha, calculada a partir del tiempo de marcha de 4,6 m. Se consideró que se cumplía el criterio de fragilidad cuando el participante se encontraba en el quintil más bajo, después de ajustar por altura. El límite se estableció en 7 s para participantes con una altura $\geq 1,73$ m y 6 s para aquellos con una altura $< 1,73$ m.
- Debilidad muscular, medida estableciendo la fuerza de prensión por quintiles, medida en la línea de base tres veces alternativamente para cada mano, utilizando un dinamómetro digital de mano. Se consideró como criterio positivo el último quintil registrado en la muestra.

Basándose en los criterios de Fried, los individuos se clasificaron como prefrágiles si cumplían uno o dos criterios, o frágiles si cumplían tres o más. Aquellos participantes que no cumplían con ningún criterio fueron clasificados como robustos.

Evaluación geriátrica

El Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) es una escala ampliamente utilizada para evaluar la función cognitiva y detectar la demencia [154]. El Mini Examen Cognitivo (MEC) es una adaptación española del Mini Examen del Estado Mental (MMSE), validada por Lobo et al. en 1999 [155]. Consta de 11 ítems diseñados para detectar el deterioro cognitivo, abarcando áreas como la orientación (temporal y espacial), atención y cálculo, recuerdo de palabras, lenguaje y habilidades visuoespaciales. Esta herramienta puede ser utilizada por profesionales de la salud con formación mínima y suele llevar unos 10 minutos completarla. Se establecen dos puntos de corte, dependiendo de la edad del individuo evaluado. Existen dos versiones del MMSE, una de 30 y otra de 35 preguntas, siendo la de 30 puntos más comúnmente utilizada para comparaciones internacionales. Una puntuación más alta en el MEC/MMSE indica una mejor función cognitiva, y generalmente se emplean puntos de corte de 23/24 para identificar un deterioro cognitivo significativo [155].

El AIS (Escala de Insomnio de Atenas) es un cuestionario de autoinforme diseñado para detectar trastornos del sueño, siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Fue validado inicialmente por Soldatos et al. en 2000 [156] y posteriormente validado en español por Gómez-Benito et al. en 2011 [157]. La escala consta de 8 preguntas, cada una respondida en una escala del 0 al 3. Los primeros cinco factores se centran en el sueño nocturno, abordando dificultades para iniciar el sueño, mantenerlo y despertar temprano en la mañana. Los tres factores restantes evalúan la disfunción diurna relacionada con cualquier alteración del sueño reportada, incluyendo la

percepción subjetiva del bienestar, la capacidad funcional y la somnolencia diurna. La puntuación total varía de 0 a 24 puntos, siendo puntuaciones más altas indicativas de una mayor gravedad en los problemas del sueño, con un punto de corte establecido en 6 puntos [157].

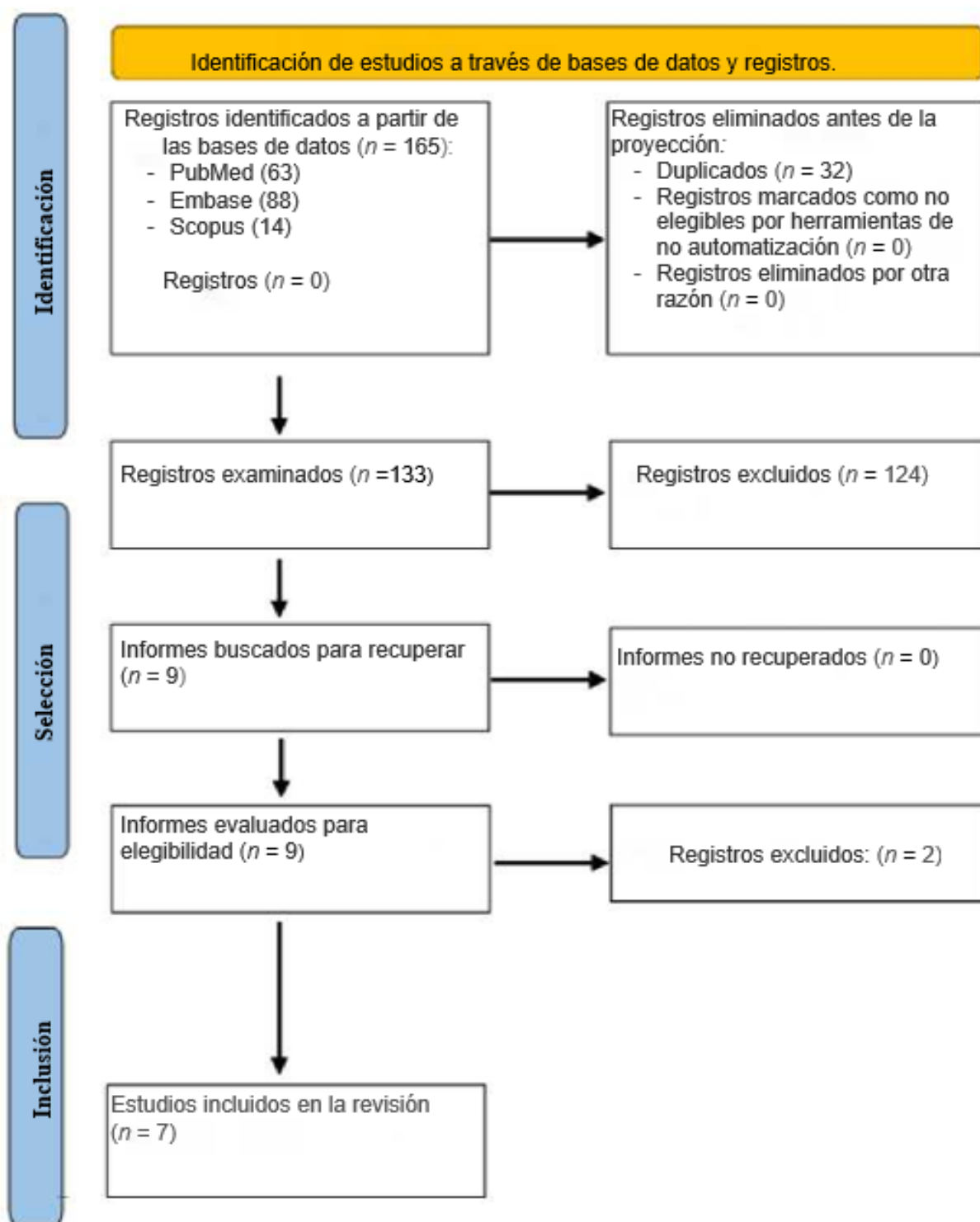
La Escala Abreviada de Depresión Geriátrica (GDS) es un cuestionario ampliamente utilizado para detectar la depresión en personas mayores de 65 años. Desarrollada por Yesavage et al. 1982 [158] consta de 15 ítems y ha sido validada en español por Martínez de la Iglesia et al. 2002 [159]. El GDS-15 presenta un formato de respuesta dicotómico, donde se selecciona entre afirmativo o negativo para cada ítem. La puntuación total en esta escala varía de 0 a 15 puntos, con propiedades psicométricas aceptables. Un punto de corte comúnmente utilizado es de cinco o más, lo cual indica la presencia de síntomas de depresión.

CAPÍTULO III- RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

Artículo 1: Analysis of Frailty Syndrome in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Scoping Review.

Se identificaron inicialmente un total de 165 estudios tras completar la búsqueda. Después de excluir los resultados duplicados, se encontraron 9 estudios relevantes. Se procedió a revisar el texto completo de cada estudio para determinar su inclusión o exclusión en este metaanálisis, de acuerdo con los criterios predefinidos. Finalmente, se seleccionaron 7 artículos [137,160–165], ya que 2 de los 9 estudios eran actas abstractas y 124 fueron excluidos por no cumplir con los criterios establecidos. Todos los participantes en los estudios seleccionados presentaban cáncer de próstata metastásico (mPCa). La Figura 1 muestra el diagrama de flujo PRISMA que resume todo el proceso de revisión empleado en este trabajo.

Figura 1. Flujo de trabajo de revisión de alcance



Características de los estudios analizados

De los 7 estudios analizados, 6 fueron de diseño transversal [137,160–164] y 1 fue longitudinal [165]. El tamaño de la muestra combinada de todos los estudios seleccionados fue de 276 pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa), con edades medias que oscilaron entre 70 y 92 años (ver tabla 1). Un estudio se centró exclusivamente en pacientes con mPCa [162], mientras que cuatro estudios incluyeron pacientes con cáncer de próstata metastásico y no metastásico [137,160,164,165], y dos estudios abarcaron pacientes con diversos tipos de cáncer [161,163].

Tabla 1. Las características medias de los estudios seleccionados

Referencias	Número de Pacientes con mPCa	Tratamiento farmacológico	Instrumentos utilizados para medir la fragilidad y otras variables	Prevalencia de fragilidad in pacientes con mPCa
Hamaya et al. 2021 [137]	40	No especificó	La fragilidad se evaluó mediante la herramienta de detección G8 [128]; también se utilizó el Cuestionario de Calidad de Vida C30 (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.	No reportado
Momota et al. 2020 [160]	96	La puntuación G8 se evaluó en la visita inicial antes del tratamiento. Algunos pacientes con mHNPC y todos los pacientes con mCRPC fueron tratados con ADT primaria a corto plazo o terapia antiandrógeno ADT primaria alternativa, respectivamente.	La fragilidad se evaluó utilizando la puntuación G8 del paciente [128], de 0 a 17, con un punto de corte de fragilidad de ≤ 14 . Se utilizaron los fenotipos G8 y Frieder [10].	En el grupo con mPCa, el 70% de los pacientes eran frágiles ($G8 \leq 14$).

Handforth et al. 2019 [161]	24	Todos los pacientes con PCa recibieron ADT, 20 pacientes (83%) recibieron corticoides, 3 pacientes (12%) recibieron quimioterapia y 2 pacientes (4%) recibieron otros tratamientos sistémicos.	Puntuación de fragilidad informada por el propio paciente (evaluación del médico y la escala modificada de fragilidad clínica de Rockwood) [7].	El 54,1% de los pacientes fueron identificados como vulnerables o frágiles.
Pepa et al. 2017 [162]	24	Ninguno de los pacientes había recibido quimioterapia y todos estaban a punto de iniciar docetaxel. El tratamiento previo incluía de una a cuatro manipulaciones hormonales.	Fragilidad evaluada por los 5 dominios de la CGA [166].	El 79% de los pacientes eran 'sanos' mientras que el 21% eran 'frágiles'.
Zakaria et al. 2020 [163]	75	No especificado.	Se utilizó un mFI-5 [149] en el momento del primer tratamiento de radioterapia corporal estereotáctica. La puntuación mFI-5 se calculó en base a la presencia de 5 comorbilidades.	El 77% de los pacientes tenían puntuaciones de fragilidad > 2.
Navarro-Martínez et al. 2019 [164]	10	Todos los pacientes estaban siendo tratados con ADT. Tratamiento farmacológico con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (bicalutamida, leuprorelina o triptorelina).	Se utilizaron los criterios de fenotipo de Fried [10].	El 10 % de los pacientes se clasificaron como frágiles (que cumplían $\geq$ 3 criterios), el 60 % como prefrágiles (que cumplían 1 o 2 criterios) y el 30 % como robustos.
Buigues et al. 2020 [165]	7	Todos los pacientes fueron tratados con ADT durante al menos 6 meses. Tratamiento farmacológico con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante	Se utilizaron los criterios de fenotipo de Fried [10].	El 14,3 % de los pacientes se clasificaron como frágiles (que cumplían $\geq$ 3 criterios), el 57,1 % como prefrágiles (que

		(leuprorelina o triptorelina).		cumplían 1 o 2 criterios) y el 28,5 % como robustos.
--	--	--------------------------------	--	--

Abreviaturas: mHNPC: cáncer de próstata metastásico sin tratamiento previo con hormonas; mPCa: cáncer de próstata metastásico; mCRPC: cáncer de próstata metastásico resistente a la castración; CV: calidad de vida; ADT: terapia de privación de andrógenos; G8: herramienta de tamizaje geriátrico; CGA: valoración geriátrica integral; mFI-5: índice de fragilidad de 5 factores modificado.

Las escalas de fragilidad utilizadas

Se emplearon varios instrumentos para evaluar el síndrome de fragilidad en los estudios revisados: la herramienta de detección geriátrica (G8) [137,160], los criterios de fenotipo de Fried [160,164,165], la Evaluación Geriátrica Integral (CGA) [162], la Escala de Fragilidad Clínica (CFS) [161], y el Índice de Fragilidad de 5 Factores Modificado (mFI-5) [163]. El G8 abarca dominios geriátricos como la ingesta de alimentos, la pérdida de peso en los últimos 3 meses, la morbilidad, los problemas neuropsicológicos, el índice de masa corporal, el uso de más de 3 medicamentos recetados por día, el estado de salud general en comparación con pares de la misma edad y la edad cronológica. Este instrumento tiene una puntuación que varía de 0 a 17 puntos, con un puntaje de corte para fragilidad establecido en no más de 14 puntos [128]. Los criterios de fragilidad de Fried evalúan funcionalmente el fenotipo de fragilidad mediante la medición de cinco criterios físicos: fuerza de agarre baja, energía baja, velocidad de marcha lenta, actividad física baja y/o pérdida de peso involuntaria. Según estos criterios, los individuos se clasifican como robustos si no cumplen ninguno, prefrágiles si cumplen uno o dos, y frágiles si cumplen tres o más [10]. Por otro lado, la Evaluación Geriátrica Integral (CGA) es una

herramienta diagnóstica y terapéutica multidimensional y multidisciplinaria. Se utiliza para determinar los problemas médicos, mentales y funcionales de las personas mayores frágiles mediante la evaluación de sus funciones físicas, cognitivas, psicológicas y sociales en la vida diaria [166].

La herramienta de cribado utilizada por Pepa et al. [162] se basó en escalas CGA, como la Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) de Lawton, la Escala de Calificación Acumulativa de Enfermedades para Geriátrica (CISR-G) para comorbilidades, la Escala de Depresión Geriátrica para el estado emocional, la Escala de Lubben para el riesgo de aislamiento y el Mini Examen del Estado Mental para el deterioro cognitivo. Por lo tanto, la CGA clasifica a los pacientes con cáncer en cuatro grupos según su estado de salud, lo que puede ayudar a aclarar las decisiones de tratamiento. Los pacientes con fragilidad se determinan por tener una o más AIVD, dos o más condiciones comórbidas no controladas o mostrar desnutrición severa.

El instrumento Escala de fragilidad clínica o modificada de Rockwood es una versión abreviada del índice de fragilidad original de 70 ítems de Ken Rockwood en el que la discapacidad, el deterioro cognitivo y la presencia de comorbilidades se evaluaron como predictores de muerte e institucionalización a los 5 años en pacientes mayores hospitalizados [7]. La gravedad del síndrome de fragilidad en la Escala de Fragilidad Modificada se califica como 4-5 para fragilidad leve, 6 para fragilidad moderada o 7 o más puntos para fragilidad severa [152]. La puntuación mFI-5 se calcula en función de la presencia de 5 comorbilidades (insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus independientemente de la dependencia de insulina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, salud funcional parcialmente dependiente e hipertensión que requiere medicación). A cada categoría se le asignan 0 puntos si la comorbilidad está ausente o 1 punto si la comorbilidad está presente [149].

Análisis de fragilidad entre cáncer de próstata metastásico y no metastásico

Dos estudios informaron una diferencia significativa en la puntuación G8 entre los pacientes sin metástasis versus aquellos con metástasis [137,160]. En este estudio, el grupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC) tuvo una puntuación G8 más baja (<14) que aquellos sin metástasis (12,5 frente a 14,5, respectivamente). En otras palabras, el 13,8% de los pacientes con mCSPC eran más frágiles que los pacientes con PCa no metastásico [137]. En otro estudio, la puntuación G8 también fue significativamente mayor en los hombres sin metástasis en comparación con el grupo con metástasis (14,4 frente a 12,8, respectivamente), lo que significa que el 11,7% de los pacientes con metástasis eran mucho más frágiles [160]. Además, las puntuaciones G8 se asociaron significativamente con puntuaciones de calidad de vida (CdV) funcionales, globales y de síntomas (carga) en los grupos con PCa no metastásico y mCSPC [137].

En conjunto, estos resultados indicaron una calidad de vida funcional más pobre (7,5% más baja) en los dominios físico, social y emocional para el grupo con mPCa versus pacientes sin metástasis, aunque no hubo diferencias significativas a nivel cognitivo entre los dos grupos. En relación con los resultados del QLQ-C30, la calidad de vida global se asoció significativamente con la fragilidad, mostrando una disminución del 22,7 % en el grupo con metástasis. Además, hay evidencia de estudios que utilizaron la herramienta de detección G8 con un punto de corte de fragilidad de ≤ 14 en pacientes con PCa no metastásico y mPCa, demostrando que los pacientes con fragilidad tenían puntajes G8 más bajos [160].

La relación entre la fragilidad y otras variables clínicas

Un estudio mostró que la edad era la única variable sociodemográfica significativamente asociada con el síndrome de fragilidad, es decir, los pacientes mayores eran más frágiles que los pacientes más jóvenes [165]. Los pacientes con mCSPC tuvieron puntajes más bajos para la calidad de vida (10,6 %) según 100 síntomas (que incluyen fatiga, dolor, sueño alterado, náuseas/vómitos, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y disnea) en comparación con el grupo con PCa no metastásico. Lo que significa que tenían una calidad de vida más pobre [137]. El impacto de la fragilidad en el tratamiento de quimioterapia (docetaxel como tratamiento de quimioterapia de primera línea en mPCa) se asoció significativamente con la fragilidad (evaluada mediante el CGA), lo que resultó en la interrupción temprana de docetaxel (menos de 3 ciclos) [162]. Por lo tanto, el 13,6 % de los pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento de quimioterapia de forma temprana estaban sanos, mientras que el 60 % de ellos estaban más frágiles que los que habían completado el plan de tratamiento (> 6 ciclos) [162]. Del mismo modo, el 77% de los pacientes con PCa con metástasis espinales que habían recibido su primer episodio de radioterapia estereotáctica se identificaron como frágiles tras la evaluación mediante el mFI-5 y destacaron la presencia de más de 2 de 5 comorbilidades (sin especificar qué criterios estaban afectados). Además, este estudio evaluó la predicción de supervivencia en pacientes con metástasis espinales mediante la medición del músculo psoas como un sello distintivo de fragilidad/sarcopenia, lo que convierte a esta métrica en una forma simple, objetiva y efectiva de identificar a los pacientes con un menor riesgo de supervivencia [163].

Artículo 2: Comparison of Frailty Criteria, Cognitive Function, Depressive and Insomnia Symptoms in Men with Localized and Advanced Prostate Cancer under Androgen Deprivation Therapy.

Datos Sociodemográficos y Clínicos

Este estudio incluyó a 63 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata metastásico y localizado. La edad media de los participantes fue de $73,6 \pm 1,18$ años (SEM) (rango de edad de 51 a 92 años), todos hombres que residían en la comunidad. En cuanto al estado civil, la mayoría de los pacientes estaban casados (85,7%), mientras que un pequeño porcentaje estaba divorciado (4,8%), separado (6,3%) o viudo (3,2%). Durante el estudio, 44 pacientes con cáncer de próstata localizado (69,8%) habían estado recibiendo un tratamiento con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). Tras las mediciones realizadas durante este estudio, 19 pacientes metastásicos (30,1%) recibieron terapias adicionales de privación de andrógenos, ya sea con abiraterona, enzalutamida o apalutamida. En cuanto al tiempo promedio de bloqueo androgénico, se registró una duración media de $22,3 \pm 5,35$ meses (SEM) en el grupo metastásico (rango 1-84 meses), y de $93,9 \pm 10,5$ meses (SEM) en el grupo localizado (rango 5-211 meses). Según la estadificación internacional del PCa en el momento del diagnóstico, los pacientes presentaban cáncer en estadio I y II (1,6 % y 44,4 % respectivamente), cáncer en estadio III (15,9 %) o cáncer en estadio IV (38,1 %) con metástasis óseas, ganglionares y viscerales, con una puntuación media de Gleason de $7,30 \pm 0,14$ (SEM) (rango 5-10 puntos).

El nivel promedio de PSA antes de iniciar el bloqueo androgénico fue de $16,7 \pm 9,08$ ng/mL (SEM) (rango 0,10-509). Durante el estudio, el 54% (34 pacientes) se habían sometido a un tratamiento radical, mientras que el 46% (29 pacientes) no lo había recibido. El índice de masa corporal (IMC) promedio de los

participantes fue de $27,6 \pm 0,42$ (SEM) (rango 19,6-34,5). Según estos datos, el 23,8 % de los pacientes tenían un IMC considerado "normal" (18,5-24,9 kg/m²), mientras que el 54 % presentaba "sobrepeso" (IMC = 25-29,9 kg/m²) y el 22,2 % era "obeso" (IMC > 30 kg/m²). Ningún paciente tenía un IMC inferior a 18,5 kg/m². Además, el 58,7 % de los pacientes mostraban obesidad central o androide, con un perímetro de cintura igual o superior a 102 cm. El índice de Charlson ajustado por edad reveló un índice medio de $2,87 \pm 0,20$ (SEM), con un rango de 0 a 7, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Frecuencia % (Variables Categóricas) o Media ± Error Estándar de la Media (Rango Mín-Máx) (Variables Discretas)	Pacientes con mPCa (N = 27)	PCa localizado (N = 36)	Valor p
Tratamiento radical				
Si	35 (55,6%)	Yes (33,3%)	Yes (72,2%)	0,36
No	28 (44,4%)	No (66,7%)	No (27,8%)	
IMC (kg/ m ²)				
Bajo peso (<18,5)	0	9 (32,1%)	6 (16,6%)	0,22
Normal (18,5-24,9)	15 (23,8%)	14 (51,8%)	20 (55,5%)	
Sobrepeso (25-29,9)	34 (54%)	4 (14,8%)	10 (27,6%)	
Obesidad (>30)	14 (22,2%)			
Perímetro abdominal				
<102cm	26 (41,3%)	12 (44,4%)	14 (38,8%)	0,65
≥102cm	37 (58,7%)	15 (55,5%)	22 (61,1%)	
Edad	73,6 ± 1,18 (51-92)	75±1,6	72,9±1,6	0,42
Índice de Gleason	7,30±0,14 (5-10)	7,5±0,25	7,1±0,17	0,21
Índice de comorbilidad de Charlson	2,87±0,20 (0-7)	2,6±0,29	3,3±0,23	0,02
Índice de masa corporal	27,6 ± 0,42 (19,6-34,5)	26,6±0,73	28,5±0,51	0,01
Perímetro abdominal	102,8± 1,08 (84-125)	101,8±2,0	104,3±1,33	0,28
Criterios del síndrome				

fragilidad				
Robusto (0 criterios)	15 (23,8%)	5 (18,5%)	10 (27,7%)	0,57
Prefragil (1-2 criterios)	38 (60,3%)	17 (63%)	22 (58,3%)	
Frágil (>3 criterios)	10 (15,9%)	5 (18,5%)	5 (13,8)	
Número de criterios Fried	1,46±0,13 (0-4)	1,55±0,20 (0-4)	1,38±0,18 (0-4)	0,78
Prevalencia de prefragilidad más fragilidad				
	76,2%	81,5%	72,3%	0,76
Escala de Atenas	3,26±0,43(0-17)	3,59±0,43	3,0±0,69	0,02
Escala MMSE	27,5±0,34(16-30)	27,81±0,43	27,2±0,50	0,42
Escala Yesavage	2,05±0,32(0-14)	2,0±0,47	2,09±0,44	0,67
Escala de percepción de la salud	7,51±0,20(2-10)	7,70±0,32	7,37±0,26	0,43

Evaluación del síndrome de fragilidad

El promedio de criterios de fragilidad cumplidos en la muestra fue de $1,46 \pm 0,13$ (SEM), con un rango de 0 a 4. La frecuencia de cada uno de los cinco criterios se detalla en la Tabla 2. Entre los participantes, quince hombres fueron considerados robustos, es decir, no cumplían ningún criterio del síndrome de fragilidad (24,6%), mientras que 16 (25,4%) cumplían un criterio de fragilidad, 22 (34,9%) cumplían dos criterios, ocho (12,7%) cumplían tres criterios, y dos (3,2%) cumplían cuatro criterios de fragilidad.

La prevalencia de dos de los cinco criterios de fragilidad, como la velocidad de marcha lenta y la fuerza muscular baja, fue estadísticamente significativa entre los pacientes con cáncer metastásico y los localizados, como se muestra en la Figura 2. Específicamente, el 59,2% de los pacientes metastásicos cumplían el criterio de fragilidad de marcha lenta, mientras que en el grupo de pacientes localizados la cifra fue del 11,1% ($p = 0,001$, prueba de Chi-cuadrado). Además, el 14,8% de los pacientes con cáncer metastásico presentaban disminución de la

fuerza muscular, en contraste con el 2,7% de los pacientes localizados ($p = 0,04$, prueba de Chi-cuadrado). Los otros criterios no mostraron una significancia estadística, como se detalla en la Tabla 3.

Figura 2. Diferencias en la velocidad de la marcha y fuerza muscular entre pacientes con mPCa y PCa localizado

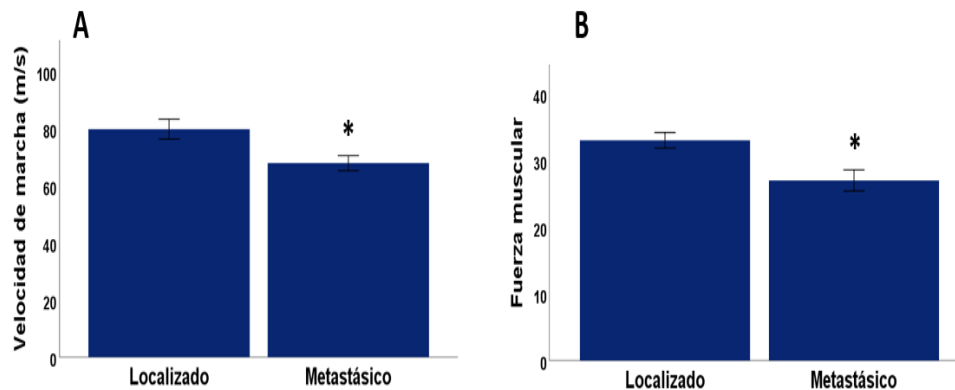


Figura 2. (A) Diferencias en la velocidad de la marcha entre pacientes con mPCa y PCa localizado. (B) Diferencias de fuerza muscular entre mPCa y PCa localizado. * $p < 0,05$ diferencia significativa entre PCa localizado y mPCa.

Tabla 3. Criterios del síndrome de fragilidad en pacientes metastásicos y localizados

Criterios Fried	% de prevalencia	Valor de p para la comparación entre PCa metastásico y localizado
1. Criterio de fragilidad: pérdida de peso involuntaria	SI 22 (34,9%)	0,76
	No 41 (65,1%)	
2. Criterio de fragilidad: debilidad	Si 17 (27%)	0,11
	No 46 (73%)	

3. Criterio de fragilidad: baja actividad física	Yes 28 (44,4%) No 35 (55,6%)	0,11
4. Criterio de fragilidad: velocidad de marcha lenta	Yes 19 (31,1%) No 42 (68,9%)	0,001
5. Criterio de fragilidad: baja fuerza muscular	Yes 5 (7,9%) No 58 (92,1%)	0,04

Relación entre el síndrome de fragilidad con variables sociodemográficas y clínicas

Dado que la categoría de hombres frágiles era pequeña (N = 10), agrupamos a los hombres prefrágiles y frágiles en un solo grupo, y lo llamamos el grupo "prefrágil/frágil", y así tuvimos robustos y prefrágiles/frágiles. No hubo diferencias significativas entre los grupos robusto y prefrágil/frágil con edad (p = 0,89, prueba U de Mann-Whitney), Índice de Charlson (p = 0,89, prueba U de Mann-Whitney), Índice de Gleason (p = 0,86, Prueba U de Mann-Whitney), tiempo de bloqueo de andrógenos (p = 0,73, prueba U de Mann-Whitney), IMC (p = 0,35, prueba U de Mann-Whitney), circunferencia de la cintura (p = 0,09, prueba U de Mann-Whitney), PSA (ng/mL) (p = 0,81, prueba U de Mann-Whitney), testosterona (ng/mL) (p= 0,53, prueba U de Mann-Whitney), presión arterial sistólica (p = 0,73, prueba U de Mann-Whitney), presión arterial diastólica (p = 0,36, prueba U de Mann-Whitney) o prostatectomía (p= 0,13, prueba de Chi cuadrado). Dado que la edad puede influir en la gravedad del síndrome de fragilidad, también categorizamos las edades de los pacientes en 65 o 75 años para analizar posibles relaciones significativas con el número de criterios de Fried. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas con la edad categorizada ≥ 65 años (p = 0,66, prueba U de Mann-Whitney) ni con la edad categorizada ≥ 75

años ($p = 0,67$, prueba U de Mann-Whitney). Del mismo modo, no se encontró una relación significativa entre las categorías de fragilidad (por ejemplo, pacientes robustos, prefrágiles o frágiles) con edad categorizada ≥ 65 años ($p = 0,49$, prueba de chi cuadrado) ni con edad categorizada ≥ 75 años ($p = 0,73$, prueba de chi cuadrado).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado en cuanto a la edad ($p = 0,37$, prueba U de Mann-Whitney) ni en el Índice de Gleason ($p = 0,21$, prueba U de Mann-Whitney). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el Índice de Charlson, con un valor medio de $2,62 \pm 0,29$ (SEM) para los pacientes metastásicos y de $3,39 \pm 0,23$ (SEM) para los pacientes con cáncer de próstata localizado ($p = 0,02$, prueba U de Mann-Whitney), como se ilustra en la Figura 3D. Además, se observaron diferencias significativas en el tiempo de bloqueo androgénico, con un valor medio de $54,0 \pm 13,5$ (SEM) para los pacientes metastásicos y de $105,1 \pm 15,4$ (SEM) para los pacientes con cáncer de próstata localizado ($p = 0,004$, prueba U de Mann-Whitney). En cuanto al Índice de Masa Corporal (IMC), los pacientes metastásicos tuvieron un valor medio de $26,2 \pm 0,62$ (SEM), mientras que los pacientes con cáncer de próstata localizado presentaron un valor medio de $28,5 \pm 0,51$ (SEM) ($p = 0,01$, prueba U de Mann-Whitney), como se muestra en la Figura 4A.

También se observaron diferencias significativas en los valores de PSA ng/mL, con un valor medio de $38,1 \pm 24,2$ (SEM) para el grupo metastásico y de $4,26 \pm 1,04$ (SEM) para el grupo localizado ($p = 0,04$, prueba U de Mann-Whitney), así como en la presión arterial sistólica, con un valor medio de $143,03 \pm 2,7$ (SEM) para el grupo metastásico y de $134,7 \pm 2,6$ (SEM) para el grupo localizado ($p = 0,03$, prueba U de Mann-Whitney). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado en cuanto a

la presión arterial diastólica ($p = 0,08$, prueba U de Mann-Whitney), la circunferencia abdominal ($p = 0,16$, prueba U de Mann-Whitney), los valores de testosterona ng/mL ($p = 0,89$, prueba U de Mann-Whitney) y la prostatectomía ($p = 0,47$, prueba Chi-cuadrado).

Figura 3. Diferencias entre las funciones cognitivas, síntomas depresivos, calidad de sueño y presencia de comorbilidades en hombres con mPCa y PCa localizado

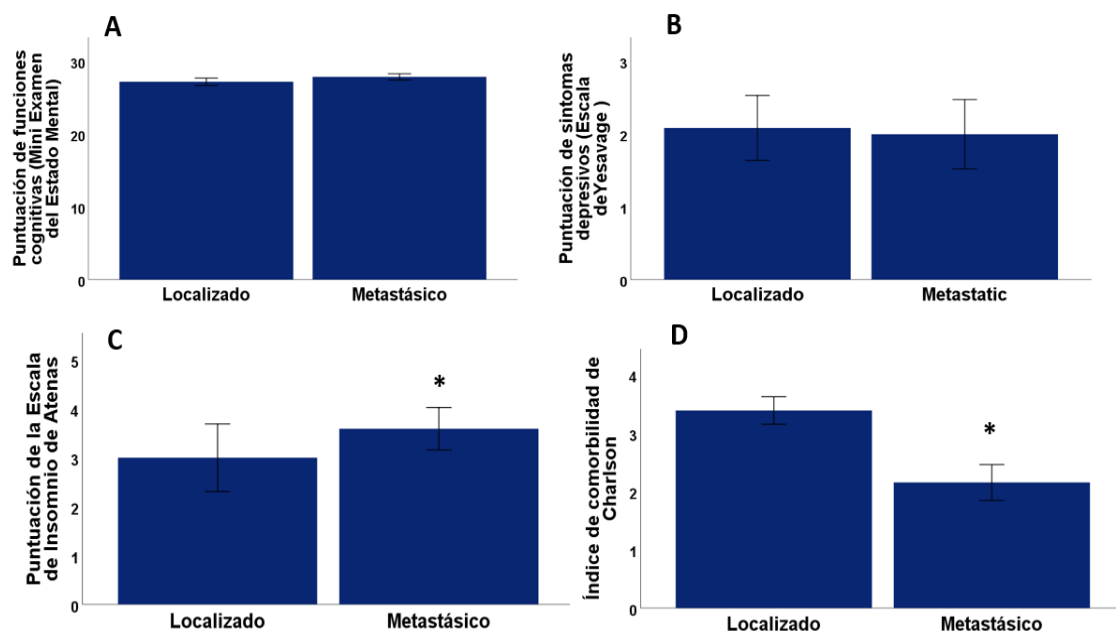


Figura 3. (A) Diferencias en la puntuación de la Escala de Examen del Estado Mini mental entre mPCa y PCa localizado. (B) puntuación de la escala de Yesavage entre mPCa y PCa localizado (C) puntuación de la escala de Atenas entre mPCa y PCa localizado y (D) diferencias en el índice de Charlson entre mPCa y PCa localizado. * $p < 0,05$ diferencia significativa entre PCa localizado y mPCa.

Figura 4. Diferencias entre el IMC y perímetro abdominal en hombres con mPCa y PCa localizado

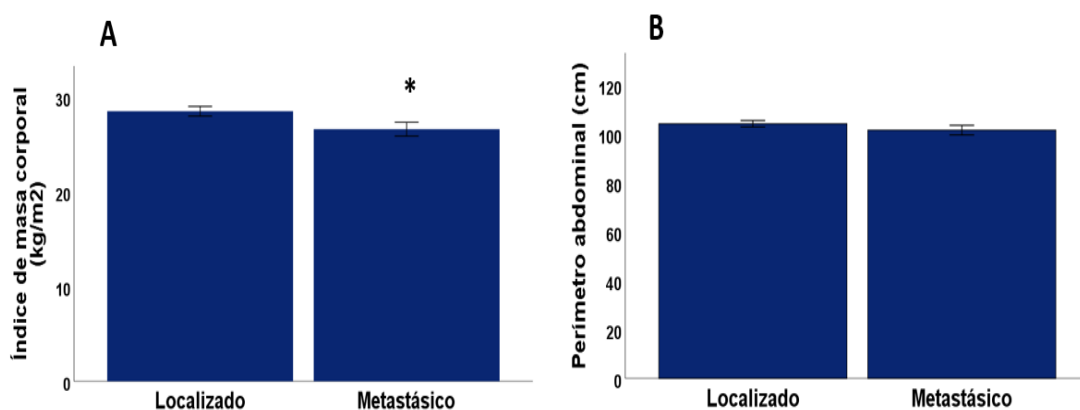


Figura 4. Diferencias en el Índice de Masa Corporal (A) y el perímetro abdominal (B) entre mPCa y PCa localizado. * $p < 0,05$ diferencia significativa entre PCa localizado y mPCa.

Relación entre el síndrome de fragilidad y la valoración geriátrica

No hubo diferencias significativas entre los grupos robusto y prefrágil/frágil con la Escala de Atenas ($p = 0,06$, prueba U de Mann-Whitney). El número de criterios de fragilidad difirió significativamente entre las personas con mala calidad del sueño con un valor medio de $2,57 \pm 0,36$ (SEM) en comparación con aquellas que no tenían problemas de insomnio, de $1,33 \pm 0,14$ ($p = 0,008$, prueba U de Mann-Whitney). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos robusto y prefrágil/frágil con el MMSE y sus cinco dominios: orientación temporal ($p = 0,22$), orientación espacial ($p = 0,18$), fijación ($p = 0,56$), cálculo de la atención ($p = 0,55$), recuerdo diferido ($p = 0,28$), lenguaje ($p = 0,07$) y la puntuación total del MMSE ($p = 0,18$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos). Además, al analizar la posible influencia de la edad en la puntuación total del Mini-Mental, no se encontraron diferencias significativas entre la edad

categorizada ≥ 65 años ($p = 0,48$, prueba U de Mann-Whitney) y la edad categorizada ≥ 75 años ($p = 0,21$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos robusto y prefrágil/frágil con la Escala de Percepción de Salud autoevaluada ($p = 0,81$) ni en la Escala Yesavage ($p = 0,71$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos).

Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes metastásicos y localizados con la Escala de Atenas, con un valor medio para pacientes metastásicos de $3,59 \pm 0,43$ (SEM) y un valor medio para pacientes localizados de $3,00 \pm 0,69$ ($p = 0,02$, prueba U de Mann-Whitney) como se muestra en la Figura 3. No hubo diferencias significativas entre los pacientes metastásicos y localizados con el MMSE para la orientación temporal ($p = 0,66$), orientación espacial ($p = 0,96$), fijación ($p = 0,23$), atención y cálculo ($p = 0,89$), recuerdo diferido ($p = 0,86$), lenguaje ($p = 0,16$), o puntuación total del MMSE ($p = 0,48$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos). Asimismo, no hubo diferencias significativas entre los grupos metastásicos y localizados con la escala de percepción del estado de salud ($p = 0,40$, prueba U de Mann-Whitney) o con la escala de Yesavage ($p = 0,84$, prueba U de Mann-Whitney).

Artículo 3: Plasma Androstenedione Concentration Can Discriminate Frail versus Non-Frail Men with Prostate Cancer under Androgen Deprivation Therapy.

Datos sociodemográficos y clínicos

En el estudio participaron sesenta y cinco hombres diagnosticados con mPCa o PCa localizado de alto riesgo, con una edad media de $73,7 \pm 1,11$ años (SEM; rango: 55-92 años). Todos residían en Valencia (España) y su estado civil era mayoritariamente casado (86,2%), seguido de divorciado (4,6%), separado (6,2%) o viudo (3,1%). La duración media del bloqueo androgénico fue de $71,56 \pm 8,59$ meses (SEM; rango: 1 a 211 meses). En el momento del estudio, el 55,4% de los pacientes habían recibido un tratamiento radical, mientras que el 44,6%

no lo habían hecho. El IMC medio de los participantes fue de $27,7 \pm 0,42$ (SEM; rango: 20-38), y según estos datos, el 23,1% tenía un peso normal (IMC = 18,5-24,9 kg/m²), el 55,4% tenía sobrepeso (IMC = 25-29,9 kg/m²) y el 21,5% eran obesos (IMC > 30 kg/m²). Ninguno tenía bajo peso (IMC <18,5 kg/m²). Alrededor del 58,5% presentaba obesidad central o androide, con una circunferencia de cintura ≥ 102 cm. El índice de Charlson ajustado por edad indicó un índice medio de $2,87 \pm 0,20$ (SEM; rango: 0-7), tal como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Datos sociodemográficos y clínicos entre el síndrome de fragilidad y la concentración de andrógenos en el cáncer de próstata metastásico y localizado

Variables	Frecuencia porcentual para variables categóricas o media $\pm$ error estándar de la media (rango mínimo-máximo) para variables discretas	Pacientes con cáncer de próstata metastásico (n = 29)	Pacientes con cáncer de próstata localizado (n = 36)
Edad	$73,7 \pm 1,11$ (55-92)	$74,6 \pm 1,5$	$72,9 \pm 1,6$
Tratamiento radical	37 (56,9%)	Yes (37,9%)	Yes (72,2%)
Si	28 (43,1%)	No (62,1%)	No (27,8%)
No			
IMC (kg/m ²)			
Bajo peso (< 18,5)	0		
Normal (18,5-24,9)	15 (23,1%)	9 (31%)	6 (16,7%)
Sobrepeso (25-29,9)	36 (55,4%)	16 (55,2%)	20 (55,6%)
Obesidad (> 30)	14 (21,5%)	4 (13,7%)	10 (27,8%)
Índice de Gleason	$7,30 \pm 0,14$ (5-10)	$7,5 \pm 0,22$	$7,1 \pm 0,17$
Índice de comorbilidades de	$2,87 \pm 0,20$ (0-7)	$2,6 \pm 0,39$	$3,3 \pm 0,23$

Charlson			
Número de criterios de fragilidad	1,46 ± 0,13 (0–4)	1,55 ± 0,20 (0–4)	1,38 ± 0,18 (0–4)
Criterios del síndrome de fragilidad:			
Robusto (0 criterios)	16 (24,6%)	6 (20,7%)	10 (27,8%)
Pre-frail (1–2 criterios)	38 (58,5%)	17 (58,6%)	21 (58,3%)
Frágil (>3 criterios)	11 (16,9%)	6 (20,7%)	5 (13,9%)

Relación entre el síndrome de fragilidad y la concentración de andrógenos en el cáncer de próstata metastásico y localizado

No se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración plasmática de testosterona ($Rho = -0,07$, $p = 0,48$, prueba no paramétrica Kendall Tau b) o entre la concentración plasmática de testosterona y los niveles de fragilidad en cualquiera de las tres categorías ($p = 0,47$, prueba de Kruskal-Wallis) o dos categorías (robusto y prefrágil/frágil; $p = 0,60$, prueba U de Mann-Whitney). Además, no se observaron diferencias significativas entre la concentración de testosterona en relación con cada criterio de fragilidad evaluado. Tanto la pérdida de peso involuntaria ($p = 0,80$) como la fatiga ($p = 0,71$), la disminución de la actividad física ($p = 0,11$), la reducción de la fuerza muscular ($p = 0,62$) y la disminución de la velocidad de la marcha ($p = 0,31$) no mostraron diferencias significativas según la prueba U de Mann-Whitney en todos los casos.

Sin embargo, se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración plasmática de androstenediona ($Rho = 0,30$, $p = 0,003$, correlación Kendall Tau b). Además, también se observaron diferencias significativas en las tres categorías de niveles de fragilidad y la concentración de androstenediona plasmática ($p = 0,006$, prueba de Kruskal-

Wallis), como se muestra en Figura 5A, y entre las dos categorías de fragilidad (robusta y prefrágil/frágil) y la concentración plasmática de androstenediona ($p = 0,01$, prueba U de Mann-Whitney), como se muestra en Figura 5B. También evaluamos cualquier vínculo potencial entre cada uno de los criterios de fragilidad y la concentración plasmática de androstenediona. No hubo diferencias significativas entre la pérdida de peso involuntaria, la fatiga, la actividad física o la disminución de la fuerza muscular y la concentración plasmática de androstenediona ($p = 0,31$, $p = 0,45$, $p = 0,11$, $p = 0,11$, $p = 0,29$), pero sí hubo diferencias entre una disminución de la velocidad de la marcha y la concentración plasmática de androstenediona ($p = 0,015$, prueba U de Mann-Whitney), como se muestra en Figura 6A.

Figura 5. Concentración de androstenediona en hombres robustos, prefrágiles y frágiles

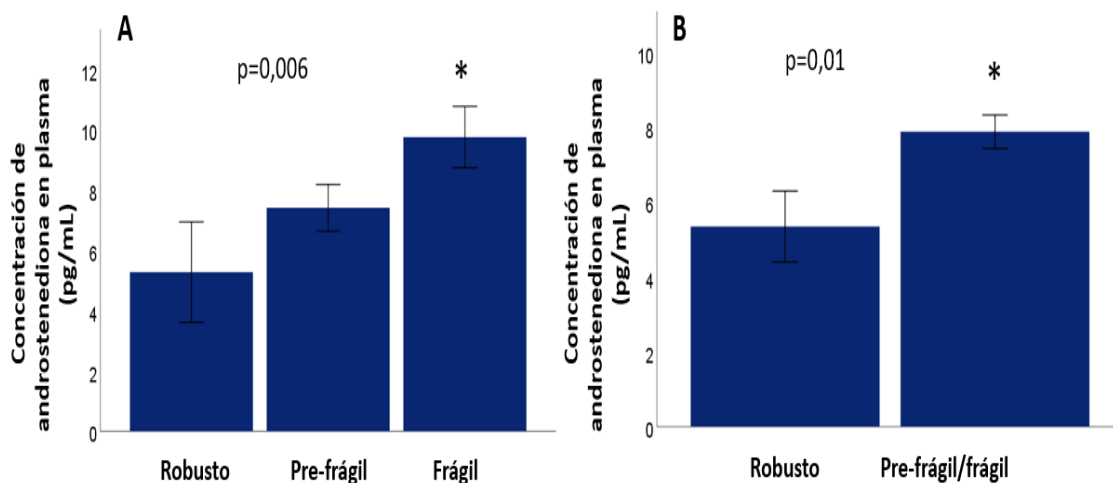


Figura 5. Concentración de androstenediona plasmática en los tres grupos de fragilidad en hombres con cáncer de próstata metastásico y localizado. (B) Concentración de androstenediona en plasma y fragilidad dicotomizada (robusta/prefrágil-frágil) en hombres con cáncer de próstata metastásico y localizado. * significa diferencias significativas en comparación con individuos robustos.

Figura 6. Relación entre la concentración de androstenediona en plasma y velocidad de la marcha en hombres con cáncer de próstata localizado y metastásico

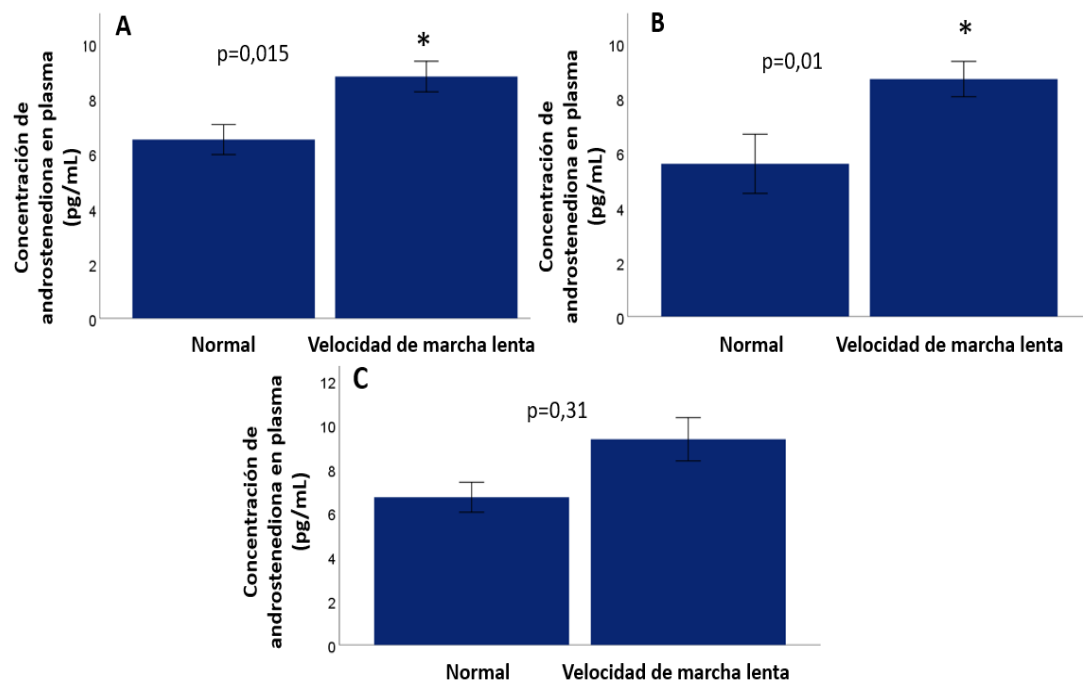


Figura 6. (A). Concentración de androstenediona plasmática y velocidad de la marcha en hombres con cáncer de próstata localizado y metastásico. (B) Concentración de androstenediona en plasma y velocidad de la marcha en hombres con cáncer de próstata metastásico. (C) Concentración de androstenediona en plasma y velocidad de la marcha en hombres con cáncer de próstata localizado. * significa diferencias significativas en comparación con la velocidad de peso normal.

No se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de DHEA ($Rho = -0,05$, $p = 0,62$, correlación Kendall Tau b). Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre la fragilidad categorizada con la concentración de DHEA ($p = 0,60$, prueba de Kruskal-Wallis) o con la variable dicotómica de fragilidad ($p = 0,42$, prueba U de Mann-Whitney). Además, no hubo diferencias significativas entre los

criterios de fragilidad y la concentración de DHEA. En el análisis individual, las pruebas de Mann-Whitney-U mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de DHEA y la pérdida de peso involuntaria ($p = 0,71$), fatiga ($p = 0,88$), disminución de la actividad física ($p = 0,44$), disminución de la fuerza muscular ($p = 0,19$), o una velocidad de marcha lenta ($p = 1,00$).

Además, se realizaron correlaciones con el fin de identificar posibles relaciones entre la concentración de androstenediona y las hormonas testosterona y DHEA. Los resultados obtenidos revelan que no se observaron correlaciones significativas entre la androstenediona y las hormonas ($Rho = 0,08$, $p = 0,53$, correlación de Spearman; $Rho = -0,03$, $p = 0,88$, correlación de Spearman, respectivamente). Por el contrario, hubo una correlación inversa significativa entre las concentraciones plasmáticas de DHEA y testosterona ($\rho = -0,42$, $p = 0,002$).

Relación entre el síndrome de fragilidad y la concentración de andrógenos en el cáncer de próstata metastásico

Nuestros resultados muestran que no hubo correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de testosterona en pacientes con mPCa ($Rho = 0,23$, $p = 0,15$, correlación Kendall Tau b). Además, los resultados de las pruebas no paramétricas no muestran diferencias significativas entre la variable categórica fragilidad y la concentración de testosterona ($p = 0,28$, prueba de Kruskal-Wallis) o la variable dicotómica de fragilidad ($p = 0,40$, prueba U de Mann-Whitney). Además, no hubo diferencias significativas entre la concentración de testosterona y los cinco criterios de fragilidad: pérdida de peso involuntaria ($p = 0,52$), fatiga ($p = 0,17$), disminución de la actividad física ($p = 0,49$), disminución de la fuerza muscular ($p = 0,40$) y velocidad de marcha lenta ($p = 0,36$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos).

Se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de androstenediona ($Rho = 0,34$, $p = 0,02$, correlación Kendall Tau b). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas entre la variable categórica fragilidad y la concentración de androstenediona ($p = 0,08$, prueba de Kruskal-Wallis) o la variable dicotómica de fragilidad ($p = 0,14$, prueba U de Mann-Whitney). Asimismo, no se observaron diferencias significativas en cuatro de los criterios de fragilidad: pérdida de peso involuntaria ($p = 0,71$), fatiga ($p = 0,74$), disminución de la actividad física ($p = 0,45$) y disminución de la fuerza muscular ($p = 0,17$), pero hubo diferencias significativas entre la velocidad de marcha y la concentración de androstenediona ($p = 0,016$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos), como se muestra en la Figura 6B.

No se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de DHEA ($Rho = -0,04$, $p = 0,75$, correlación Kendall Tau b). Asimismo, no se observaron diferencias significativas con las variables de fragilidad categorizadas ($p = 0,15$, prueba de Kruskal-Wallis) o dicotómicas ($p = 0,97$, prueba U de Mann-Whitney). Además, no se encontraron diferencias significativas entre la concentración de DHEA y los cinco criterios de fragilidad: pérdida de peso no intencionada ($p = 0,44$), fatiga ($p = 0,34$), disminución de la actividad física ($p = 0,23$), disminución de la fuerza muscular ($p = 0,06$), y marcha lenta ($p = 0,72$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos).

Relación entre el síndrome de fragilidad y la concentración de andrógenos en el cáncer de próstata localizado

No se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de testosterona en pacientes con PCa localizado ($Rho = -0,25$, $p = 0,05$, correlación Kendall Tau b). Tampoco se observaron diferencias significativas en relación con las variables categorizadas ($p = 0,39$,

prueba de Kruskal-Wallis) o dicotómicas de fragilidad ($p = 0,07$, prueba U de Mann-Whitney) o con pérdida de peso involuntaria ($p = 0,88$), fatiga ($p = 0,15$), disminución de la actividad física ($p = 0,35$) o disminución de la fuerza muscular ($p = 1,00$), aunque se encontraron diferencias significativas entre la velocidad de marcha y la concentración de testosterona ($p = 0,03$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos).

No se hallaron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de androstenediona ($Rho = 0,27$, $p = 0,05$, correlación Kendall Tau b). Asimismo, no se observaron diferencias significativas entre la variable categorizada ($p = 0,07$, prueba de Kruskal-Wallis) o dicotómicas ($p = 0,08$, prueba U de Mann-Whitney) o con los cinco criterios de fragilidad: pérdida de peso involuntaria ($p = 0,30$), fatiga ($p = 0,17$), disminución de la actividad física ($p = 0,14$), disminución de la fuerza muscular ($p = 0,96$) y velocidad de marcha lenta ($p = 0,31$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos), como se muestra en la Figura 6C.

De manera similar, no se encontraron correlaciones significativas entre el número de criterios de fragilidad y la concentración de DHEA ($Rho = -0,04$, $p = 0,74$, correlación Kendall Tau b). No se observaron diferencias significativas en relación con las variables de fragilidad categorizadas ($p = 0,24$, prueba de Kruskal-Wallis) o dicotómicas ($p = 0,25$, prueba U de Mann-Whitney) ni con los cinco criterios de fragilidad: pérdida de peso involuntaria ($p = 0,40$), fatiga ($p = 0,83$), disminución de la actividad física ($p = 0,43$), disminución de la fuerza muscular ($p = 0,42$) y velocidad de marcha lenta ($p = 0,39$, prueba U de Mann-Whitney en todos los casos).

Relación entre la concentración de andrógenos y los criterios de evaluación geriátrica en el cáncer de próstata metastásico y localizado

Las pruebas de Spearman no encontraron correlaciones significativas entre la concentración de testosterona y cada una de las subescalas del MMSE: orientación temporal ($Rho = 0,07$, $p = 0,58$), fijación ($Rho = -0,18$, $p = 0,13$), recuerdo diferido ($Rho = -0,04$, $p = 0,74$), lenguaje ($Rho = 0,20$, $p = 0,10$) y la puntuación total del MMSE ($Rho = 0,21$, $p = 0,09$). Sin embargo, hubo correlaciones significativas con las otras dos subescalas: orientación espacial ($Rho = 0,35$, $p = 0,004$) y atención y cálculo ($Rho = 0,34$, $p = 0,005$). Finalmente, no se encontraron correlaciones significativas entre la presencia de insomnio y la concentración de testosterona ($Rho = -0,05$, $p = 0,64$) ni con síntomas de depresión ($Rho = -0,15$, $p = 0,22$).

Además, las pruebas de Spearman no encontraron correlaciones significativas entre las subescalas del MMSE y la concentración de androstenediona. Las subescalas que no mostraron correlación significativa fueron orientación temporal ($Rho = -0,3$, $p = 0,83$), orientación parcial ($Rho = -0,009$, $p = 0,94$), fijación ($Rho = -0,15$, $p = 0,28$), atención y cálculo ($Rho = 0,06$, $p = 0,64$), recuerdo diferido ($Rho = -0,14$, $p = 0,32$), lenguaje ($Rho = 0,12$, $p = 0,34$) y puntuación general del MMSE ($Rho = -0,02$, $p = 0,89$). Además de las subescalas del MMSE, tampoco hubo correlación significativa entre el insomnio y las concentraciones plasmáticas de androstenediona ($Rho = 0,13$, $p = 0,33$). De manera similar, no hubo correlación significativa entre la presencia de síntomas de depresión y la concentración plasmática de androstenediona ($Rho = -0,07$, $p = 0,63$).

Utilizando también las pruebas de Spearman, no se encontraron correlaciones significativas entre la concentración de DHEA y ninguna de las subescalas del MMSE: orientación temporal ($Rho = -0,73$, $p = 0,60$), orientación espacial ($Rho = -0,14$, $p = 0,30$), fijación ($Rho = -0,04$, $p = 0,72$), atención y cálculo ($Rho = -0,15$, p

= 0,26), recuerdo diferido (Rho = 0,23, p = 0,08), lenguaje (Rho = 0,13, p = 0,33) y la puntuación general del MMSE (Rho = 0,06, p = 0,64). Asimismo, no se encontraron correlaciones significativas entre la presencia de insomnio y la concentración de DHEA (Rho = 0,05, p = 0,69) o síntomas de depresión (Rho = 0,16, p = 0,22). En resumen, los hallazgos sugieren que los niveles plasmáticos de androstenediona y DHEA no estaban relacionados con los resultados de la evaluación geriátrica en hombres con PCa localizado y metastásico.

Síndrome de fragilidad y concentración plasmática de androstenediona

Se utilizó análisis de regresión logística para determinar las asociaciones con las variables significativas identificadas en los análisis bivariados. Como variable dependiente, la fragilidad se dividió en dos categorías (robusta = 0 y prefrágil/frágil = 1). Se encontraron asociaciones significativas entre la fragilidad y la concentración plasmática de androstenediona (p = 0,018; odds ratio [OR] = 4,66; IC del 95 % [1,30, 16,6]), pero no se identificaron asociaciones entre la fragilidad y la testosterona (p = 0,36; OR = 0,89, IC del 95 % [0,69, 1,14]) y DHEA (p = 0,23; OR = 0,97, IC del 95 % [0,92, 1,01]), como se muestra en la Figura 7.

Figura 2. Curva de características operativas del receptor (ROC) para androstenediona

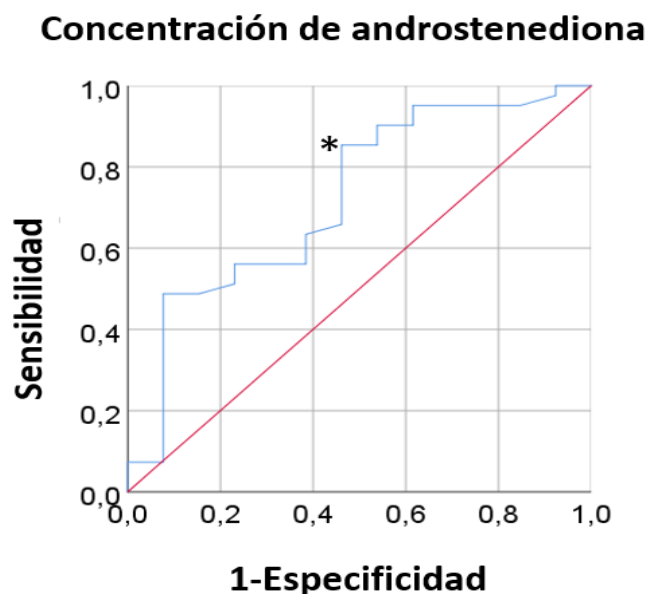


Figura 7. Curva de características operativas del receptor (ROC) para androstenediona. La línea roja representa una curva ROC hipotética de un clasificador perfecto. La curva azul representa el clasificador de curva ROC real. * indica el punto seleccionado como punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad.

A continuación, realizamos un análisis de la curva característica operativa del receptor para evaluar el poder diagnóstico de este biomarcador para detectar el síndrome de fragilidad cuando se clasifica como robusto y prefrágil/frágil en hombres que cumplían con al menos un criterio de fragilidad. Este análisis proporcionó información sobre la relación entre la sensibilidad y especificidad de las concentraciones plasmáticas de androstenediona para el diagnóstico de fragilidad. Para la concentración de androstenediona en plasma el área bajo la curva fue de 0,72, con un IC 95% de 0,55 a 0,88 con valores aceptables y un punto de corte de 4,51, sensibilidad de 82,9% y especificidad de 53,8%.

CAPÍTULO IV-DISCUSIÓN GENERAL

El cáncer de próstata es uno de los cánceres más comunes entre los hombres mayores de 70 años en Europa [76]. Caracterizado por su dependencia de los andrógenos para su crecimiento y desarrollo, el tratamiento de la privación de andrógenos se ha establecido como una estrategia terapéutica efectiva y ampliamente utilizada en la práctica clínica [167]. Además de reducir la carga tumoral y mejorar la supervivencia, esta terapia también alivia los síntomas asociados con la enfermedad [167]. Entre los enfoques terapéuticos, la terapia de privación de andrógenos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) ha sido la terapia sistémica primaria para el CaP metastásico y también como terapia concurrente o adyuvante con radiación para el CaP localmente avanzado [168–170]. Se aplica cuando el cáncer está demasiado avanzado para la cirugía o la radiación, o si el paciente no es candidato para estos tratamientos. También se considera si el cáncer persiste o reaparece después de la cirugía o la radioterapia. Además, puede administrarse en combinación con radioterapia (RT) como tratamiento inicial si existe un riesgo elevado de que el cáncer regrese después del tratamiento (según una alta puntuación de Gleason, un alto nivel de PSA y/o crecimiento del cáncer fuera de la próstata), o antes de recibir radioterapia para reducir el tamaño del tumor y mejorar la eficacia del tratamiento [168,170,171]. Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (p.ej., leuprorelina, goserelina, triptorelina), antagonistas de AR (receptor de andrógenos) no esteroides de segunda generación (p.ej., enzalutamida, apalutamida y darolutamida) y el inhibidor de la biosíntesis de andrógenos abiraterona [167]. Son una opción de tratamiento bien establecida para lograr esto, al bloquear la producción testicular de testosterona a través de la regulación negativa del receptor y reducir también el metabolito activo dihidrotestosterona (DHT) [171,172]. No obstante, a pesar de la importancia de estas terapias para el control de la

enfermedad, existe una asociación potencial entre su uso y el desarrollo del síndrome de fragilidad [67], una condición multifactorial que compromete la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes [137]. La comprensión de los factores que contribuyen a la fragilidad en este contexto es fundamental para mejorar el manejo clínico y la atención integral de estos individuos, lo que incluye no solo el control del cáncer de próstata, sino también la prevención y el tratamiento de la fragilidad asociada.

El objetivo principal de este estudio fue investigar la relación entre el síndrome de fragilidad y el cáncer de próstata, con un enfoque en dos aspectos fundamentales. En primer lugar, se buscó evaluar si existen diferencias significativas en la prevalencia de fragilidad entre pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa) y aquellos con enfermedad localizada bajo tratamiento de bloqueo androgénico, así como su relación con otros parámetros de la Evaluación Geriátrica Integral. Además, se pretendía examinar si existen diferencias en los criterios de fragilidad entre el cáncer de próstata metastásico y el cáncer de próstata localizado. En segundo lugar, se aspiraba a investigar si los niveles de testosterona, androstenediona o DHEA estaban asociados con el síndrome de fragilidad y otras alteraciones funcionales en pacientes con cáncer de próstata durante la terapia de privación de andrógenos. Además, el estudio tuvo como objetivo identificar biomarcadores que podrían utilizarse para clasificar a los individuos como frágiles o no frágiles con una sensibilidad y especificidad adecuadas, lo que podría mejorar la estratificación de riesgo y el manejo clínico de estos pacientes.

En el primer artículo, se realizó una revisión exhaustiva para analizar de manera sistemática los estudios publicados sobre el síndrome de fragilidad en el cáncer de próstata metastásico. Las búsquedas se llevaron a cabo en bases de datos electrónicas pertinentes, siguiendo las directrices de los Artículos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). Por

otro lado, en los dos artículos restantes se empleó un enfoque observacional transversal y analítico para identificar la presencia y los factores determinantes del síndrome de fragilidad en una cohorte de pacientes. Esta cohorte estuvo compuesta por un total de 65 hombres con cáncer de próstata metastásico y localizado. El estudio se llevó a cabo en Valencia, España, en colaboración con el Departamento de Urología Oncológica de la Fundación IVO y el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Doctor Peset, ambos ubicados en Valencia, España. Las evaluaciones se llevaron a cabo durante el período comprendido entre 2020 y 2023. Se utilizaron los cinco criterios de Fried para evaluar el síndrome de fragilidad, mientras que para la evaluación geriátrica se emplearon diversas herramientas, entre las que se incluyeron el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) para evaluar las funciones cognitivas, la Escala de Atenas para medir la calidad del sueño y la Escala de Yesavage para evaluar la presencia de síntomas depresivos. Además, se realizaron mediciones de hormonas en el plasma sanguíneo con el fin de identificar posibles biomarcadores asociados con el síndrome de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata. Cabe destacar que se aplicaron criterios de exclusión para aquellos participantes que no pudieran comprender correctamente el idioma español o el contenido de las preguntas realizadas durante la evaluación psicológica y funcional.

Se emplearon diversas técnicas de análisis estadístico para examinar los datos recopilados. Para describir las variables cuantitativas, se utilizaron estadísticas descriptivas como la media, el error estándar de la media (SEM) y el rango de valores, mientras que para las variables cualitativas se presentó la distribución de frecuencias. Se verificó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las correlaciones entre las variables cuantitativas fueron evaluadas mediante pruebas de correlación no paramétricas de Spearman. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: aquellos considerados robustos (sin

criterios de fragilidad) y aquellos prefrágiles/frágiles (que cumplían al menos un criterio de fragilidad). Para comparar estas dos categorías, se emplearon pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis debido a que las variables no seguían una distribución normal. La comparación de proporciones se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión logística con el fin de desarrollar un modelo predictivo que identificara las asociaciones entre las variables obtenidas en los análisis bivariados y la presencia de criterios de fragilidad. Este enfoque permite evaluar simultáneamente varios factores que podrían estar relacionados con la variable dependiente. Para evaluar la precisión discriminativa del modelo predictivo en términos de biomarcadores entre pacientes robustos y prefrágiles/frágiles, se calculó la estadística C, también conocida como área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC). Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de confianza del 95%, considerando significativa una puntuación ($p > 0,05$). El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el software SPSS (versión 24, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

La edad promedio de los participantes fue de $73,7 \pm 1,11$ años (SEM) (rango: 55-92 años). En cuanto al tratamiento recibido hasta la fecha del estudio, el 55,4% de los pacientes se había sometido a un tratamiento radical, mientras que el 44,6% restante no lo había hecho. Además, estaban recibiendo medicamentos que funcionan como análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), como parte de la terapia de privación de andrógenos. Tras las mediciones realizadas en este estudio, los pacientes con enfermedad metastásica recibieron terapias adicionales de privación de andrógenos, como enzalutamida, abiraterona o apalutamida, siguiendo las nuevas pautas clínicas. El tiempo medio de tratamiento con bloqueo androgénico fue de $72,8 \pm 8,65$ (SEM) meses (rango: 1-211 meses). Respecto a la estadificación internacional del cáncer de próstata (PCa) en el momento del diagnóstico, los pacientes

mostraron una distribución con cáncer en estadio I y II (1,6 % y 44,4 % respectivamente), estadio III (14,3 %), o estadio IV (38,1 %) con metástasis óseas ganglionares o viscerales, con una puntuación media de Gleason de $7,30 \pm 0,14$ (SEM) puntos (rango: 5-10 puntos). El índice de Charlson ajustado por edad indicó un índice medio de $2,87 \pm 0,20$ (SEM; rango: 0–7).

La fragilidad está surgiendo como uno de los determinantes más significativos de la salud y los resultados médicos [28]. Tanto el cáncer en sí mismo como los tratamientos utilizados para combatirlo pueden ejercer una presión adicional sobre las reservas fisiológicas del paciente. Además, el deterioro del bienestar y el aumento de los niveles de fragilidad son comunes con el envejecimiento, lo que hace que la incidencia de fragilidad en pacientes mayores con cáncer sea particularmente alta. Por consiguiente, la fragilidad puede tener un impacto considerable desde una perspectiva [26]. Aunque existen estudios limitados sobre la prevalencia del síndrome de fragilidad en hombres con cáncer de próstata metastásico (mPCa) versus localizado, nuestra revisión específica reveló que el 70% de los pacientes con mPCa mostraban mayor fragilidad [173]. Si bien las estimaciones pueden variar según los criterios de definición y medición de la fragilidad, así como otros factores contextuales, la tendencia general sugiere una mayor prevalencia de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico [173]. Los estudios que emplearon un puntaje de fragilidad G8 inferior a 14 puntos detectaron niveles más altos de fragilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico en comparación con aquellos con PCa localizado [137,160]. Por otro lado, la evaluación del síndrome de fragilidad mediante la apreciación del fenotipo físico reveló una prevalencia aproximadamente un 30% menor en comparación con otras herramientas utilizadas [164,165]. Sin embargo, es importante destacar que la evaluación de la fragilidad física se centra en signos y síntomas asociados con la disminución de los niveles de energía y no considera condiciones comórbidas específicas ni

variables psicosociales. Como evidencia de ello, la prevalencia de fragilidad entre las personas mayores que residen en comunidades y son evaluadas según los criterios de Fried (fenotipo físico) fue del 17,4% en todo el mundo [174]. En una revisión sistemática que analizó la prevalencia de la fragilidad mediante la evaluación de 21 estudios de cohortes comunitarias con la participación de 61,500 personas mayores, se observó una amplia variabilidad en las tasas de prevalencia informadas, que oscilaron entre el 4,0% y el 59,1%, debido a las diferencias en las definiciones operativas de fragilidad y los criterios de inclusión/exclusión. Al analizar específicamente los estudios que emplearon el modelo fenotípico, se encontró que la tasa media ponderada de prevalencia de fragilidad física fue del 9,9%, mientras que, para el fenotipo amplio de fragilidad, que consideró los aspectos psicosociales, fue del 13,6% [26]. Además, al tener en cuenta variables psicosociales según el índice de fragilidad basado en la teoría de la fragilidad por déficit de acumulación [175], la prevalencia de fragilidad en la población con cáncer de próstata metastásico fue aún mayor, oscilando entre el 50% y el 77% [161,163]. Esto plantea un desafío significativo en el manejo clínico de estos pacientes. Por otro lado, aunque la prevalencia de fragilidad tiende a ser menor en pacientes con cáncer de próstata localizado, sigue siendo relevante la identificación temprana y el manejo adecuado de la fragilidad en ambos grupos, especialmente en poblaciones de mayor edad o con comorbilidades adicionales.

La terapia de privación de andrógenos es esencial en el tratamiento del cáncer de próstata en etapas adyuvantes o paliativas debido a la notable influencia de los andrógenos en la fisiología y las funciones psicológicas. Varios estudios han sugerido que la ADT puede incidir en la fragilidad, lo que podría precipitar cambios físicos en adultos mayores, como alteraciones en la composición corporal [61,63], parámetros metabólicos [176], salud y riesgo de caídas [65], y niveles generales de fragilidad [67,165], afectando así considerablemente la CdV

del paciente [137]. Se han realizado pocos estudios que comparen el grado de fragilidad entre pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado [137,160–165]. En nuestro estudio, observamos que aproximadamente el 18,5% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico cumplían los criterios de fragilidad, mientras que el 63% mostraba signos de prefragilidad y el 18,5% se consideraba robusto. En contraste, en el grupo de cáncer de próstata localizado, el 13,8% de los pacientes fueron clasificados como frágiles, el 58,3% como prefrágiles y el 27,7% como robustos. Por lo tanto, si bien el número de pacientes frágiles fue similar en ambos grupos, se observó un mayor número de pacientes prefrágiles en el grupo de cáncer de próstata metastásico. Dado el tamaño limitado de nuestro estudio, no podemos afirmar con certeza que el grupo de mPCa presente una mayor prevalencia de prefragilidad o fragilidad. No obstante, los hallazgos de nuestro estudio han evidenciado una inclinación hacia la fragilidad física en dos de los cinco criterios de Fried (velocidad de marcha lenta y fuerza muscular baja), destacando que el 14,8% de los pacientes con mPCa presentaban una disminución en la fuerza muscular en comparación con el 2,7% en el grupo de PCa localizado, según el punto de corte establecido para este criterio de fragilidad. La disminución de la función física relacionada con la edad y la mayor prevalencia de fragilidad se correlacionan con la disminución de andrógenos observada en hombres mayores, lo que tiene un impacto negativo en varios aspectos de la salud masculina [177]. Los andrógenos desempeñan un papel crucial en el sistema musculoesquelético masculino. La testosterona, como principal andrógeno, activa el receptor de andrógenos en el músculo esquelético [178]. Este proceso tiene efectos tanto directos como indirectos en el tejido muscular. La testosterona se une directamente al receptor de andrógenos, formando un complejo que se transloca al núcleo celular, donde estimula la síntesis de proteínas muscular [179]. Además, la testosterona también ejerce efectos indirectos sobre el músculo esquelético. La desregulación o reducción de la testosterona, el

estrógeno, la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I), así como los factores neurodegenerativos, como la pérdida de neuronas motoras y la denervación que resulta en atrofia muscular, desempeñan un papel crucial en este proceso [180]. La disminución de los niveles de testosterona conlleva un deterioro en la homeostasis y una pérdida de fuerza muscular, como ha sido observado en hombres hipogonadales [181]. Estudios previos han demostrado que la fuerza muscular, evaluada mediante dinamometría manual, fue un 29% menor en pacientes con cáncer de próstata tratados con ADT en comparación con el grupo de control libre de enfermedad, de similar edad [181,182] investigaron los efectos a largo plazo de la terapia de privación de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata, encontrando una reducción de la fuerza muscular en las extremidades superiores en hombres privados de andrógenos en comparación con los controles.

Además, los resultados de este estudio han demostrado que el 59,2% de los pacientes con mPCa tenían una velocidad de marcha más lenta en comparación con el 11,1% en el grupo con PCa localizado, utilizando el umbral de fragilidad establecido para este criterio. Durante las últimas décadas, la disminución de la masa y la fuerza muscular relacionada con la edad ha sido un foco de investigación gerontológica como un medio para explorar el proceso de envejecimiento y sus consecuencias y ha sido reconocido como un importante problema de salud pública [183]. La pérdida de masa y fuerza muscular relacionada con la edad, conocida como sarcopenia, puede complicarse aún más con el desarrollo del cáncer y los tratamientos relacionados con el cáncer [184]. Aunque los hombres con cáncer de próstata que reciben terapia de privación de andrógenos generalmente experimentan un aumento de peso en lugar de una pérdida, existe evidencia sólida de que esta terapia altera significativamente la composición corporal. Como resultado de su inicio, los hombres tienden a perder masa muscular magra mientras ganan masa grasa [63]. La pérdida de

masa corporal magra, conocida como sarcopenia, está directamente relacionada con la fuerza muscular y el rendimiento físico, siendo un componente crucial en el desarrollo de la fragilidad [185]. La evidencia indica que el inicio de la ADT puede acelerar la sarcopenia. La investigación sugiere que el comienzo de la ADT está asociado con un aumento de la sarcopenia. Por ejemplo, en un estudio que involucró a hombres jóvenes y sanos sometidos a ablación androgénica mediante un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), se observó una disminución significativa de la masa magra y la fuerza en cuestión de semanas [186]. Es probable que la pérdida de masa corporal magra inducida por la ADT, es decir, la sarcopenia inducida, sea un factor causal que aumente el riesgo de fragilidad, lo que incluye una mayor prevalencia de trastornos de movilidad, dependencia funcional y caídas [185].

La sarcopenia en el contexto oncológico ha despertado un creciente interés en la investigación, dada su alta prevalencia en adultos con cáncer, que oscila entre el 11 % y el 74 %, y su tendencia a ser aún más prevalente en adultos mayores con cáncer. Esta condición se asocia con resultados adversos significativos [187]. La sarcopenia, un trastorno progresivo del músculo esquelético, conlleva un mayor riesgo de fragilidad, discapacidad física y mortalidad [188]. Además, se ha observado que contribuye a una menor tolerabilidad al tratamiento, aumentando las toxicidades relacionadas con la quimioterapia y el uso de la ADT, así como las complicaciones posoperatorias y una supervivencia general más corta en adultos con cáncer, independientemente de la edad, el sexo, el estadio del cáncer y el tipo de tumor [184,187,189,190]. La desaceleración de la marcha en pacientes con cáncer de próstata metastásico puede atribuirse a múltiples factores. La presencia de metástasis óseas, común en el cáncer de próstata avanzado, puede ocasionar dolor y debilidad muscular, impactando la capacidad del paciente para caminar [191]. En los últimos años, se ha incrementado el interés en medir la velocidad de marcha habitual de los

pacientes en distancias cortas como un indicador de fragilidad. Esta prueba de detección es realmente rápida, de bajo costo y reproducible [192]. Aunque la velocidad de la marcha es una medida relativamente sencilla de obtener, caminar es una tarea compleja que involucra múltiples sistemas que deben trabajar en conjunto [193]. Estudios previos han demostrado que una velocidad de marcha lenta en un recorrido de más de 4 metros predice la mortalidad y el desarrollo de problemas médicos como hospitalizaciones, discapacidades, caídas y deterioro cognitivo en personas mayores que residen en la comunidad [188,194]. La asociación de la velocidad de la marcha con la mortalidad y la discapacidad es consistente con resultados recientes en oncología y nuevamente resalta la importancia de la velocidad de la marcha como un marcador potencial de fragilidad y como una herramienta crítica en la predicción del riesgo en adultos mayores con cáncer [193,195].

Es relevante destacar los hallazgos de este estudio, que examinó los elementos individuales del síndrome de fragilidad basados en el fenotipo de fragilidad física. Se encontraron diferencias notables en la velocidad de la marcha y las concentraciones de androstenediona en pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa). Los individuos con niveles elevados de androstenediona tendían a exhibir una marcha más lenta, mientras que, en aquellos con cáncer de próstata localizado, se observaron diferencias significativas en la velocidad de la marcha en relación con los niveles de testosterona. En otras palabras, los participantes con niveles más altos de testosterona mostraron un mejor desempeño en la velocidad de marcha. La velocidad de la marcha está influenciada por una combinación de factores físicos y neuronales, los cuales pueden alterarse durante el proceso de envejecimiento. Por lo tanto, la disminución de la producción de andrógenos durante la terapia con análogos de LHRH podría afectar el rendimiento de la unidad neuromuscular. Esta

observación coincide con la tendencia general a la deterioración de la función física que se observa comúnmente en hombres a medida que envejecen.

Se ha demostrado que la multimorbilidad está relacionada con la fragilidad, aunque no es sinónimo de ella [196]. Las comorbilidades son frecuentes en pacientes con cáncer, y su prevalencia tiende a aumentar con la edad. Estas condiciones concomitantes actúan como factores de confusión que complican tanto el diagnóstico como el tratamiento del cáncer. Además, pueden modular los efectos del cáncer y su tratamiento, lo que plantea riesgos competitivos de morbilidad y mortalidad [197]. En nuestro estudio, observamos diferencias significativas en el Índice de Charlson entre pacientes con cáncer de próstata metastásico (mPCa) y pacientes con enfermedad localizada. Contrariamente a lo esperado, los pacientes metastásicos presentaron menos comorbilidades que aquellos con enfermedad localizada. Por lo tanto, no se pudo atribuir la mayor fragilidad observada en dos de los cinco criterios de Fried (disminución de la fuerza muscular y de la velocidad de la marcha) a una mayor carga de comorbilidades. Hay evidencia de estudios que han analizado pacientes con cáncer de próstata, los cuales sugieren que tanto la edad como un mayor número de comorbilidades se relacionan con una mayor prevalencia de fragilidad [198].

Se ha demostrado que la deficiencia de testosterona se asocia de forma independiente con la fragilidad en las personas mayores, independientemente del sexo [71,72]. Además, la posible implicación de otros andrógenos, como la androstenediona y la dehidroepiandrosterona (DHEA), en el síndrome de fragilidad aún no se ha estudiado en hombres con PCa. Sin embargo, por primera vez, este estudio, reveló asociaciones significativas entre el síndrome de fragilidad y la concentración de androstenediona, pero no con otras hormonas como la testosterona o la DHEA. Los pacientes clasificados como frágiles, tanto en el grupo con cáncer de próstata metastásico como en el

localizado, presentaron niveles más altos de androstenediona en plasma. Es esencial entender la interacción entre las hormonas en el contexto del cáncer de próstata y su tratamiento con análogos de LHRH. El PCa responde a las hormonas sexuales masculinas, especialmente la testosterona y sus metabolitos. Los análogos de LHRH reducen los niveles de testosterona al bloquear la producción de LHRH en el hipotálamo, lo que disminuye la producción de testosterona en los testículos [167,199]. Sin embargo, estos análogos no afectan directamente la producción de androstenediona en las glándulas suprarrenales. Por lo tanto, a pesar de recibir tratamiento con análogos de LHRH, los pacientes con PCa pueden mantener niveles elevados de androstenediona. La androstenediona es un andrógeno producido principalmente en las glándulas suprarrenales y los testículos en los hombres. En condiciones normales, las glándulas suprarrenales producen de 2 a 3 mg/día y los testículos alrededor de 0,5 mg/día [200]. La importancia de la androstenediona, además de estimular los receptores de andrógenos, está relacionada con la capacidad del cuerpo humano para convertirla en otras hormonas, como la testosterona y el estrógeno [201].

Los niveles elevados de androstenediona en hombres con cáncer de próstata que reciben terapia de privación de andrógenos pueden atribuirse a diversas razones, siendo el mecanismo de acción de la ADT uno de los principales factores a considerar. La testosterona, hormona clave en el cáncer de próstata, se convierte en dihidrotestosterona (DHT) y androstenediona mediante la actividad de la enzima 5-alfa reductasa [202]. Al administrar la ADT, se bloquea la producción de testosterona y DHT, lo que potencialmente desencadena un aumento compensatorio en los niveles de androstenediona como respuesta del organismo para mantener los niveles hormonales [202]. La reducción de testosterona mediante la terapia de privación de andrógenos tiene mecanismos similares con la DHEA, pero no con la androstenediona, lo que sugiere que el

aumento de androstenediona asociado con la fragilidad se debe a mecanismos de síntesis en otros tejidos que no están regulados a través del eje gonadal hipotalámico. Es importante destacar que los tejidos endocrinos, como las gónadas y las glándulas suprarrenales, pueden producir hormonas esteroides activas a partir del colesterol [203]. Mientras que, en otros tejidos, la síntesis de esteroides se basa principalmente en la conversión de varios precursores circulantes, el tejido adiposo, además de su función como un sitio relevante de conversión de esteroides, posee la capacidad de iniciar la producción de esteroides de novo [204,205]. En este contexto, la enzima aromatasa se presenta como un elemento crucial en la síntesis de las hormonas sexuales. La actividad de la aromatasa está íntimamente vinculada con la disponibilidad local de sus sustratos androgénicos. En el tejido adiposo, donde desempeña un papel fundamental, la androstenediona surge como el principal sustrato de la aromatasa. Este compuesto, suministrado por la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada, ambas generadas en las glándulas suprarrenales, se convierte en estrona a través del proceso de aromatización [206]. Durante la terapia de privación de andrógenos, se pueden producir cambios en la actividad de la aromatasa, lo que lleva a una mayor conversión de androstenediona en estrona. Esto puede resultar en un aumento de los niveles de estrona y androstenediona en la circulación [206]. Los elevados niveles de estrona en hombres con cáncer de próstata pueden acarrear consecuencias negativas, tanto en la progresión de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento y la calidad de vida del paciente. En este sentido, surge la premisa de que la inhibición de la actividad de la aromatasa en estos pacientes podría provocar un aumento en la producción de androstenediona. Los resultados de un estudio longitudinal realizado en pacientes con cáncer de mama, sometidas a tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasa, respaldan esta idea [207]. Se observó un incremento significativo en los niveles plasmáticos de androstenediona como resultado de la inhibición de la actividad de la

aromatasa, lo que subraya la importancia de esta enzima en la regulación de la síntesis hormonal. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para determinar con certeza el origen de las concentraciones elevadas de androstenediona en pacientes con fragilidad.

Además de identificar la concentración de androstenediona como un posible biomarcador para detectar pacientes frágiles, según el diseño del presente estudio, no fue posible evaluar si la concentración de la hormona en pacientes frágiles con PCa también se produjo en hombres frágiles sin PCa. Al comparar los datos informados en la literatura sobre la concentración plasmática de androstenediona en hombres mayores sin cáncer, encontramos concentraciones plasmáticas que oscilan entre 0,2 y 1,57 ng/ml [208,209], que son más bajas en comparación con las concentraciones encontradas en nuestro estudio en pacientes con PCa. (rango de 1,72 a 12,04 ng/ml, valor medio de 7,27 ng/ml). Estudios futuros realizados en paralelo con dos grupos de control, por ejemplo, hombres con PCa sin ADT y hombres sin PCa, dilucidarían la especificidad de estas asociaciones entre la fragilidad y la concentración plasmática de androstenediona.

Aunque la terapia de privación de andrógenos ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata, conlleva numerosos efectos secundarios negativos, como la reducción de la libido, disfunción eréctil, sofocos y ginecomastia [118]. Otro efecto secundario menos abordado es la alteración del sueño, que afecta a entre el 25% y el 40% de los pacientes con cáncer de próstata [115]. El insomnio es un problema frecuente asociado al cáncer de próstata, que muchas veces ocurre independientemente de la ansiedad y la depresión, pero parece estar influenciado por la presencia de síntomas físicos y psicológicos asociados al cáncer de próstata y su tratamiento [124]. Estudios anteriores han demostrado que los hombres diagnosticados con cáncer de próstata tienen de dos a tres veces más probabilidades de experimentar síntomas de insomnio en

comparación con aquellos sin esta enfermedad [111]. Este fenómeno puede atribuirse a diversas causas, que van desde el impacto emocional del diagnóstico hasta los efectos secundarios de las distintas formas de tratamiento [112]. El tratamiento del cáncer de próstata también puede provocar nicturia, definida como la necesidad de orinar más de dos veces por noche, lo que se ha identificado como la causa más común de las alteraciones del sueño [114]. Existen estudios limitados que han examinado los síntomas de insomnio en hombres con cáncer de próstata metastásico. En nuestro estudio, identificamos una asociación significativa entre los pacientes con cáncer de próstata metastásico y aquellos con la enfermedad localizada en lo que respecta a los síntomas de insomnio. Observamos que los pacientes con cáncer de próstata metastásico presentaban puntuaciones más altas en el AIS y una calidad de sueño más deficiente en comparación con el grupo con cáncer localizado. Un estudio reciente destacó que los pacientes con cáncer de próstata localizado sometidos a terapia de privación de andrógenos experimentaron alteraciones significativas en el sueño durante el tratamiento, aunque no se observó un deterioro significativo con el tiempo [117]. Además, se han encontrado una asociación entre los sudores nocturnos y una calidad de sueño notablemente peor entre los pacientes que recibieron ADT en estos estudios [117,121]. Los sofocos son comunes en los pacientes tratados con terapia de privación de andrógenos, llegando a afectar hasta al 70% de los pacientes con cáncer de próstata sometidos a esta terapia [210]. Además, un estudio longitudinal informó que los trastornos del sueño aumentaron significativamente después de 3 meses de terapia de privación de andrógenos [211]. Un estudio comparativo entre pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapia de privación de andrógenos (ADT) y aquellos que no la recibieron reveló un incremento notable en los trastornos del sueño durante los primeros 6 meses de tratamiento con ADT en el grupo de pacientes tratados. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, las tasas de alteraciones

del sueño clínicamente significativas casi se duplicaron durante este período [118].

Los pacientes con insomnio son propensos a sufrir alteraciones emocionales, fatiga crónica, mal desempeño profesional y dependencia de sedantes [212]. Hay pruebas que sugieren una fuerte correlación entre la mala calidad del sueño y resultados profundamente negativos, incluido un funcionamiento físico y psicológico reducido y una peor calidad de vida [124]. La presencia de metástasis en el cáncer de próstata indica una enfermedad más avanzada y agresiva, lo que suele traducirse en un mayor impacto en la calidad de vida en comparación con el cáncer localizado [137]. Cabe destacar que, en los resultados de nuestra revisión del alcance, también se identificaron asociaciones significativas entre la fragilidad y la calidad de vida relacionada con la salud. Se observó que los pacientes frágiles con cáncer de próstata metastásico mostraban una peor calidad de vida en comparación con aquellos sin metástasis. De hecho, los resultados indicaron que los aspectos funcionales de la calidad de vida parecían ser más deficientes en pacientes con metástasis, y la percepción general de calidad de vida (carga) estaba más estrechamente relacionada con la fragilidad. Este fenómeno puede atribuirse a la presencia de síntomas que afectan tanto física como emocionalmente, a los tratamientos agresivos y a las limitaciones funcionales, que podrían haber influido en las puntuaciones inferiores en la evaluación de la fragilidad y la calidad de vida [137].

Los pacientes con cáncer de próstata metastásico pueden presentar una variedad de necesidades de seguimiento que abarcan desde el manejo de efectos secundarios físicos hasta el apoyo psicosocial relacionado con el diagnóstico y el tratamiento [213]. Es fundamental llevar a cabo una evaluación biopsicosocial en estos pacientes, ya que el cáncer no solo afecta el cuerpo físicamente, sino que también tiene un impacto significativo en el bienestar emocional, mental y social del individuo. La Sociedad Estadounidense de

Oncología Clínica ha actualizado sus pautas para incluir recomendaciones específicas sobre el manejo de pacientes mayores de 65 años que están recibiendo terapia sistémica. Según estas directrices, se sugiere que aquellos pacientes que presenten deficiencias identificadas a través de una evaluación geriátrica (GA) reciban un manejo guiado por la misma (GAM) como parte integral de su atención médica. El enfoque de GAM implica utilizar los resultados de la evaluación geriátrica para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento del cáncer y abordar las necesidades específicas del paciente mediante intervenciones, asesoramiento y referencias adecuadas [214].

LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En resumen, este estudio subraya la importancia de abordar de manera activa el síndrome de fragilidad en hombres con cáncer de próstata metastásico sometidos a terapia de privación de andrógenos, con el objetivo de mejorar su bienestar general. Además de promover la investigación dirigida al desarrollo y evaluación de intervenciones específicas para prevenir o atenuar la fragilidad en esta población, sería valioso destacar la relevancia de investigar la efectividad de intervenciones ya existentes. Por ejemplo, programas de ejercicio físico adaptados a pacientes con cáncer de próstata sometidos a terapia de privación de andrógenos podrían ser especialmente beneficiosos y merecen una evaluación más profunda en futuros estudios. Es crucial destacar la importancia de llevar a cabo estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la efectividad y la sostenibilidad de las intervenciones dirigidas a prevenir o mitigar la fragilidad en esta población. Estos estudios nos permitirán comprender más profundamente cómo evoluciona la fragilidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado, y cómo afecta su calidad de vida y pronóstico a lo largo del tiempo. Además, estos estudios nos brindarán una mejor comprensión de los efectos a largo plazo de la terapia de privación de andrógenos en estos pacientes. Este tipo de investigación proporcionaría una

base sólida para desarrollar estrategias de manejo de la fragilidad adaptadas a las necesidades específicas de los pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado, lo que potencialmente mejoraría su calidad de vida y su capacidad para enfrentar la enfermedad.

Además de explorar los factores sistémicos vinculados con la enfermedad metastásica, es crucial investigar otros elementos de riesgo que puedan contribuir a la fragilidad en pacientes con cáncer de próstata. Esto incluye aspectos como el estado nutricional, los niveles de actividad física y la presencia de enfermedades concomitantes. Se requiere una investigación más minuciosa para analizar en profundidad la presencia y el impacto de los factores sistémicos relacionados con la enfermedad metastásica, ya que estos podrían desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la fragilidad en pacientes con cáncer de próstata.

Considerando que el cáncer de próstata impacta considerablemente a hombres mayores, es fundamental examinar cómo los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento influyen en la respuesta al tratamiento en futuras investigaciones sobre biomarcadores sanguíneos. Además de los biomarcadores sanguíneos relacionados con el bienestar físico y psicológico, sería interesante explorar cómo los factores psicosociales, como el apoyo social, la ansiedad y la depresión, influyen en la fragilidad y el pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata.

Además de evaluar la funcionalidad, sería pertinente incluir medidas de calidad de vida en futuras investigaciones para comprender más a fondo el impacto global de la fragilidad y el tratamiento del cáncer de próstata en la vida de los pacientes. La integración de mediciones objetivas, como biomarcadores sanguíneos, permitiría a los médicos adaptar el tratamiento, evitando tanto el exceso como la insuficiencia de intervenciones según la fragilidad del paciente. Es fundamental resaltar la importancia de adoptar un enfoque de atención

centrado en el paciente en futuras investigaciones, que involucre activamente a los pacientes y sus familias en la toma de decisiones clínicas, considerando sus preferencias y valores individuales. Estos hallazgos pueden orientar investigaciones y estrategias terapéuticas futuras para mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes con cáncer de próstata. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales con muestras más amplias y un seguimiento prolongado para validar estos resultados y establecer una relación causal definitiva.

LIMITACIONES

La muestra de pacientes fue relativamente pequeña, lo que pudo limitar la generalización de los resultados a una población más amplia. La falta de una muestra lo suficientemente grande puede afectar la capacidad del estudio para detectar diferencias significativas entre los grupos de pacientes. No se pudo demostrar una mayor prevalencia de fragilidad. Aunque se observó un número mayor de pacientes prefrágiles en el grupo de cáncer de próstata metastásico (mPCa) en comparación con el grupo de cáncer de próstata localizado, la falta de un tamaño de muestra adecuado impidió demostrar de manera concluyente una mayor prevalencia de fragilidad en el grupo mPCa.

Al ser estudios transversales, el tiempo de duración podría no haber sido lo suficiente como para captar completamente la evolución de la fragilidad a lo largo del tiempo en pacientes con cáncer de próstata metastásico y localizado bajo tratamiento con terapia de privación de andrógenos. Un seguimiento más prolongado podría proporcionar una comprensión más completa de cómo la fragilidad cambia con el tiempo y cómo afecta el pronóstico de los pacientes.

Debido a las características específicas de la muestra y del diseño del estudio, los resultados pueden no ser aplicables a todas las poblaciones de pacientes con cáncer de próstata que reciben ADT.

Una limitación de nuestro estudio radica en la falta de información sobre la duración exacta del tratamiento hormonal recibido por los pacientes con cáncer de próstata localizado. Este factor podría condicionar los resultados observados en relación con la fragilidad, ya que la exposición al bloqueo androgénico (BA) a lo largo del tiempo puede tener un impacto significativo en el desarrollo y la progresión de la fragilidad. Dado que no disponemos de datos precisos sobre la duración específica del tratamiento hormonal en estos pacientes, no podemos evaluar adecuadamente su influencia en los resultados del estudio.

Aunque este estudio ofrece datos significativos sobre la relación entre fragilidad y niveles elevados de biomarcadores sanguíneos, es fundamental tener en cuenta ciertas limitaciones al interpretar sus resultados y al planificar investigaciones posteriores. La ausencia de un grupo de control sin terapia de privación de andrógenos como referencia limita la capacidad del estudio para establecer una relación causal entre los aumentos de androstenediona y la ADT. Esto también podría dificultar la interpretación de los resultados en el contexto más amplio de la enfermedad y su tratamiento.

A pesar de los esfuerzos por controlar las variables relevantes, podría haber factores de confusión no identificados o no controlados que podrían haber influido en los resultados del estudio. Estos podrían incluir cambios en el estilo de vida, factores socioeconómicos o la presencia de otras enfermedades concurrentes que podrían haber afectado la fragilidad en los pacientes con cáncer de próstata metastásico.

La evaluación de la fragilidad puede ser subjetiva y estar sujeta a variabilidad interobservador. Utilizar múltiples herramientas de evaluación de la fragilidad y tener en cuenta la opinión de varios profesionales de la salud podría mejorar la validez de los resultados. Además, se necesitan estudios adicionales con diseños más robustos, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y estudios longitudinales con muestras más grandes y períodos de seguimiento más

largos, para validar los hallazgos del estudio actual y para investigar más a fondo la relación entre fragilidad y cáncer de próstata en pacientes bajo terapia de privación de andrógenos.

Bibliografía

1. Rockwood, K.; Stadnyk, K.; MacKnight, C.; McDowell, I.; Hebert, R.; Hogan, D.B. A Brief Clinical Instrument to Classify Frailty in Elderly People. *Lancet* **1999**, 353, 205–206, doi:10.1016/S0140-6736(98)04402-X.
2. Winograd, C.H.; Gerety, M.B.; Chung, M.; Goldstein, M.K.; Dominguez, F.; Vallone, R. Screening for Frailty: Criteria and Predictors of Outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1991**, 39, 778–784, doi:10.1111/J.1532-5415.1991.TB02700.X.
3. van Kan, G.A.; Rolland, Y.M.; Morley, J.E.; Vellas, B. Frailty: Toward a Clinical Definition. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2008**, 9, 71–72, doi:10.1016/J.JAMDA.2007.11.005.
4. Rodríguez-Mañas, L.; Féart, C.; Mann, G.; Viña, J.; Chatterji, S.; Chodzko-Zajko, W.; Gonzalez-Colaço Harmand, M.; Bergman, H.; Carcaillon, L.; Nicholson, C.; et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2013**, 68, 62, doi:10.1093/GERONA/GLS119.
5. Hajjar, E.R.; Hanlon, J.T.; Sloane, R.J.; Lindblad, C.I.; Pieper, C.F.; Ruby, C.M.; Branch, L.C.; Schmader, K.E. Unnecessary Drug Use in Frail Older People at Hospital Discharge. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**, 53, 1518–1523, doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53523.x.
6. Seeman, T.E.; Merkin, S.S.; Crimmins, E.M.; Karlamangla, A.S. Disability Trends Among Older Americans: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–1994 and 1999–2004. *Am. J. Public Health* **2010**, 100, 100, doi:10.2105/AJPH.2008.157388.
7. Rockwood, K.; Song, X.; MacKnight, C.; Bergman, H.; Hogan, D.B.;

- McDowell, I.; Mitnitski, A. A Global Clinical Measure of Fitness and Frailty in Elderly People. *C. Can. Med. Assoc. J.* **2005**, *173*, 489, doi:10.1503/CMAJ.050051.
8. Strawbridge, W.J.; Shema, S.J.; Balfour, J.L.; Higby, H.R.; Kaplan, G.A. Antecedents of Frailty over Three Decades in an Older Cohort. *Journals Gerontol. - Ser. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* **1998**, *53*, doi:10.1093/geronb/53B.1.S9.
 9. A Paw, M.J.M.C.; Dekker, J.M.; Feskens, E.J.M.; Schouten, E.G.; Kromhout, D. How to Select a Frail Elderly Population? A Comparison of Three Working Definitions. *J. Clin. Epidemiol.* **1999**, *52*, 1015–1021, doi:10.1016/S0895-4356(99)00077-3.
 10. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol. Ser. A* **2001**, *56*, M146–M157, doi:10.1093/GERONA/56.3.M146.
 11. Campbell, A.J.; Buchner, D.M. Unstable Disability and the Fluctuations of Frailty. *Age Ageing* **1997**, *26*, 315–318, doi:10.1093/ageing/26.4.315.
 12. Hamerman, D. Toward an Understanding of Frailty. *Ann. Intern. Med.* **1999**, *130*, 945–950, doi:10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00022.
 13. Xue, Q.L. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin. Geriatr. Med.* **2011**, *27*, 1, doi:10.1016/J.CGER.2010.08.009.
 14. de Vries, N.M.; Staal, J.B.; van Ravensberg, C.D.; Hobbelen, J.S.M.; Olde Rikkert, M.G.M.; Nijhuis-van der Sanden, M.W.G. Outcome Instruments to Measure Frailty: A Systematic Review. *Ageing Res. Rev.* **2011**, *10*, 104–114, doi:10.1016/J.ARR.2010.09.001.
 15. Bergman, H.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.; Hogan, D.B.; Hummel, S.;

- Karunananthan, S.; Wolfson, C. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm—Issues and Controversies. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 731, doi:10.1093/GERONA/62.7.731.
16. Ávila-Funes, J.A.; Amieva, H.; Barberger-Gateau, P.; Le Goff, M.; Raoux, N.; Ritchie, K.; Carrière, I.; Tavernier, B.; Tzourio, C.; Gutiérrez-Robledo, L.M.; et al. Cognitive Impairment Improves the Predictive Validity of the Phenotype of Frailty for Adverse Health Outcomes: The Three-City Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2009**, *57*, 453–461, doi:10.1111/J.1532-5415.2008.02136.X.
 17. Robinson, T.N.; Eiseman, B.; Wallace, J.I.; Church, S.D.; McFann, K.K.; Pfister, S.M.; Sharp, T.J.; Moss, M. Redefining Geriatric Preoperative Assessment Using Frailty, Disability and Co-Morbidity. *Ann. Surg.* **2009**, *250*, 449–453, doi:10.1097/SLA.0B013E3181B45598.
 18. Sündermann, S.; Dademasch, A.; Rastan, A.; Praetorius, J.; Rodriguez, H.; Walther, T.; Mohr, F.W.; Falk, V. One-Year Follow-up of Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery Assessed with the Comprehensive Assessment of Frailty Test and Its Simplified Form. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **2011**, *13*, 119–123, doi:10.1510/ICVTS.2010.251884/2/ICVTS251884_FIG4.GIF.
 19. Robinson, T.N.; Walston, J.D.; Brummel, N.E.; Deiner, S.; Brown, C.H.; Kennedy, M.; Hurria, A. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J. Am. Coll. Surg.* **2015**, *221*, 1083, doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2015.08.428.
 20. Walston, J.; Hadley, E.C.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Newman, A.B.; Studenski, S.A.; Ershler, W.B.; Harris, T.; Fried, L.P. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National

- Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2006**, *54*, 991–1001, doi:10.1111/J.1532-5415.2006.00745.X.
21. Clegg, A.; Young, J.; Iliffe, S.; Rikkert, M.O.; Rockwood, K. Frailty in Elderly People. *Lancet* **2013**, *381*, 752–762, doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9/ATTACHMENT/ABF7DD06-DF19-41FD-AB4A-70BAE57946ED/MMC1.MP4.
 22. Güzelöz, Z.; Balci, U.G. The Impact of Radiotherapy on Frailty in Patients Aged 65 and Over. *Cureus* **2023**, *15*, doi:10.7759/CUREUS.46351.
 23. Walston, J.; Hadley, E.C.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Newman, A.B.; Studenski, S.A.; Ershler, W.B.; Harris, T.; Fried, L.P. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2006**, *54*, 991–1001, doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x.
 24. Mohile, S.G.; Dale, W.; Somerfield, M.R.; Schonberg, M.A.; Boyd, C.M.; Burhenn, P.S.; Canin, B.; Cohen, H.J.; Holmes, H.M.; Hopkins, J.O.; et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: Asco Guideline for Geriatric Oncology. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2326–2347, doi:10.1200/JCO.2018.78.8687.
 25. Zhang, X.; Meng, X.; Chen, Y.; Leng, S.X.; Zhang, H. The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity. *Cancer J. (United States)* **2017**, *23*, 201–205, doi:10.1097/PPO.0000000000000270.
 26. Collard, R.M.; Boter, H.; Schoevers, R.A.; Oude Voshaar, R.C. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2012**, *60*, 1487–1492, doi:10.1111/J.1532-5415.2012.04054.X.

27. Song, X.; Mitnitski, A.; Rockwood, K. Prevalence and 10-Year Outcomes of Frailty in Older Adults in Relation to Deficit Accumulation. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 681–687, doi:10.1111/J.1532-5415.2010.02764.X.
28. Robinson, T.N.; Walston, J.D.; Brummel, N.E.; Deiner, S.; Brown, C.H.; Kennedy, M.; Hurria, A. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *J. Am. Coll. Surg.* **2015**, *221*, 1083, doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2015.08.428.
29. Alfieri, W. De; Borgogni, T. THROUGH THE LOOKING GLASS AND WHAT FRAILTY FOUND THERE: LOOKING FOR RESILIENCE IN OLDER ADULTS. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 602–603, doi:10.1111/J.1532-5415.2010.02754.X.
30. Suvvari, T.K.; Thomas, V.; Nazir, A.; Parvathy, G.; Thomas, L. From Fragility to Resilience: Advancing Early Identification and Management of Osteoporosis in Post-Menopausal Women. *Women's Heal.* **2023**, *19*, doi:10.1177/17455057231194140.
31. López-Otín, C.; Blasco, M.A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The Hallmarks of Aging. *Cell* **2013**, *153*, 1194, doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
32. Khan, K.T.; Hemati, K.; Donovan, A.L. Geriatric Physiology and the Frailty Syndrome. *Anesthesiol. Clin.* **2019**, *37*, 453–474, doi:10.1016/j.anclin.2019.04.006.
33. Lipsitz, L.A. Dynamics of Stability: The Physiologic Basis of Functional Health and Frailty. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2002**, *57*, 115–125, doi:10.1093/gerona/57.3.B115.
34. Park, C.; Ko, F.C. The Science of Frailty: Sex Differences. *Clin. Geriatr. Med.* **2021**, *37*, 625, doi:10.1016/J.CGER.2021.05.008.
35. Bishop, N.A.; Lu, T.; Yankner, B.A. Neural Mechanisms of Ageing and

- Cognitive Decline. *Nature* **2010**, 464, 529–535, doi:10.1038/nature08983.
36. Panegyres, P.K. The Contribution of the Study of Neurodegenerative Disorders to the Understanding of Human Memory. *QJM - Mon. J. Assoc. Physicians* **2004**, 97, 555–567, doi:10.1093/qjmed/hch096.
 37. Miller, D.B.; O'Callaghan, J.P. Aging, Stress and the Hippocampus. *Ageing Res. Rev.* **2005**, 4, 123–140, doi:10.1016/j.arr.2005.03.002.
 38. Boyle, P.A.; Buchman, A.S.; Wilson, R.S.; Leurgans, S.E.; Bennett, D.A. Physical Frailty Is Associated with Incident Mild Cognitive Impairment in Community-Based Older Persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, 58, 248–255, doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02671.x.
 39. Buchman, A.S.; Boyle, P.A.; Wilson, R.S.; Tang, Y.; Bennett, D.A. Frailty Is Associated with Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosom. Med.* **2007**, 69, 483–489, doi:10.1097/psy.0b013e318068de1d.
 40. Song, X.; Mitnitski, A.; Rockwood, K. Nontraditional Risk Factors Combine to Predict Alzheimer Disease and Dementia. *Neurology* **2011**, 77, 227–234, doi:10.1212/WNL.0B013E318225C6BC/SUPPL_FILE/SONG.TABLE_E-2.DOC.
 41. Luo, X.G.; Ding, J.Q.; Chen, S. Di Microglia in the Aging Brain: Relevance to Neurodegeneration. *Mol. Neurodegener.* **2010**, 5, 1–9, doi:10.1186/1750-1326-5-12.
 42. Eeles, E.M.P.; White, S. V.; O'mahony, S.M.; Bayer, A.J.; Hubbard, R.E. The Impact of Frailty and Delirium on Mortality in Older Inpatients. *Age Ageing* **2012**, 41, 412–416, doi:10.1093/ageing/afs021.
 43. Lamberts, S.W.J. The Endocrinology of Aging and the Brain. *Arch. Neurol.*

- 2002**, 59, 1709–1711, doi:10.1001/ARCHNEUR.59.11.1709.
44. Leng, S.; Chen, X.; Mao, G. Frailty Syndrome: An Overview. *Clin. Interv. Aging* **2014**, 433, doi:10.2147/cia.s45300.
 45. Miller, R.A. The Aging Immune System: Primer and Prospectus. *Science* (80-.). **1996**, 273, 70–74, doi:10.1126/science.273.5271.70.
 46. Walston, J.; McBurnie, M.A.; Newman, A.; Tracy, R.P.; Kop, W.J.; Hirsch, C.H.; Gottdiener, J.; Fried, L.P. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems with and without Clinical Comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* **2002**, 162, 2333–2341, doi:10.1001/archinte.162.20.2333.
 47. Gonçalves, R.S. dos S.A.; Maciel, Á.C.C.; Rolland, Y.; Vellas, B.; de Souto Barreto, P. Frailty Biomarkers under the Perspective of Geroscience: A Narrative Review. *Ageing Res. Rev.* **2022**, 81, 101737, doi:10.1016/J.ARR.2022.101737.
 48. Lang, P.O.; Michel, J.P.; Zekry, D. Frailty Syndrome: A Transitional State in a Dynamic Process. *Gerontology* **2009**, 55, 539–549, doi:10.1159/000211949.
 49. Salvioli, S.; Basile, M.S.; Bencivenga, L.; Carrino, S.; Conte, M.; Damanti, S.; De Lorenzo, R.; Fiorenzato, E.; Gialluisi, A.; Ingannato, A.; et al. Biomarkers of Aging in Frailty and Age-Associated Disorders: State of the Art and Future Perspective. *Ageing Res. Rev.* **2023**, 91, 102044, doi:10.1016/J.ARR.2023.102044.
 50. Coppé, J.P.; Patil, C.K.; Rodier, F.; Sun, Y.; Muñoz, D.P.; Goldstein, J.; Nelson, P.S.; Desprez, P.Y.; Campisi, J. Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the P53 Tumor Suppressor. *PLOS Biol.* **2008**, 6, e301,

doi:10.1371/JOURNAL.PBIO.0060301.

51. Franceschi, C.; Garagnani, P.; Vitale, G.; Capri, M.; Salvioli, S. Inflammaging and 'Garb-Aging.' *Trends Endocrinol. Metab.* **2017**, *28*, 199–212, doi:10.1016/j.tem.2016.09.005.
52. Hubbard, R.E.; O'Mahony, M.S.; Savva, G.M.; Calver, B.L.; Woodhouse, K.W. Inflammation and Frailty Measures in Older People. *J. Cell. Mol. Med.* **2009**, *13*, 3103–3109, doi:10.1111/J.1582-4934.2009.00733.X.
53. Bandeen-Roche, K.; Xue, Q.-L.; Ferrucci, L.; Walston, J.; Guralnik, J.M.; Chaves, P.; Zeger, S.L.; Fried, L.P. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *Journals Gerontol. Ser. A* **2006**, *61*, 262–266, doi:10.1093/GERONA/61.3.262.
54. Manini, T.M.; Clark, B.C. Dynapenia and Aging: An Update. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2012**, *67 A*, 28–40, doi:10.1093/gerona/glr010.
55. Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; et al. Sarcopenia: European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing* **2010**, *39*, 412–423, doi:10.1093/ageing/afq034.
56. Evans, W.J. What Is Sarcopenia? *Journals Gerontol. Ser. A* **1995**, *50A*, 5–8, doi:10.1093/GERONA/50A.SPECIAL_ISSUE.5.
57. Rhee, H.; Navaratnam, A.; Oleinikova, I.; Gilroy, D.; Scuderi, Y.; Heathcote, P.; Nguyen, T.; Wood, S.; Ho, K.K.Y. A Novel Liver-Targeted Testosterone Therapy for Sarcopenia in Androgen Deprived Men With Prostate Cancer. *J. Endocr. Soc.* **2021**, *5*, 1–9, doi:10.1210/JENDSO/BVAB116.
58. Kim, D.K.; Lee, J.Y.; Kim, K.J.; Hong, N.; Kim, J.W.; Hah, Y.S.; Koo, K.C.;

- Kim, J.H.; Cho, K.S. Effect of Androgen-Deprivation Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, doi:10.3390/JCM8010113.
59. Cornford, P.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Briers, E.; De Santis, M.; Gross, T.; Henry, A.M.; Joniau, S.; Lam, T.B.; Mason, M.D.; et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur. Urol.* **2017**, *71*, 630–642, doi:10.1016/J.EURURO.2016.08.002.
 60. Chang, D.; Joseph, D.J.; Ebert, M.A.; Galvão, D.A.; Taaffe, D.R.; Denham, J.W.; Newton, R.U.; Spry, N.A. Effect of Androgen Deprivation Therapy on Muscle Attenuation in Men with Prostate Cancer. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* **2014**, *58*, 223–228, doi:10.1111/1754-9485.12124.
 61. Galvão, D.A.; Spry, N.A.; Taaffe, D.R.; Newton, R.U.; Stanley, J.; Shannon, T.; Rowling, C.; Prince, R. Changes in Muscle, Fat and Bone Mass after 36 Weeks of Maximal Androgen Blockade for Prostate Cancer. *BJU Int.* **2008**, *102*, 44–47, doi:10.1111/J.1464-410X.2008.07539.X.
 62. Galvão, D.A.; Taaffe, D.R.; Spry, N.; Joseph, D.; Turner, D.; Newton, R.U. Reduced Muscle Strength and Functional Performance in Men with Prostate Cancer Undergoing Androgen Suppression: A Comprehensive Cross-Sectional Investigation. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **2009**, *12*, 198–203, doi:10.1038/PCAN.2008.51.
 63. Smith, M.R.; Finkelstein, J.S.; McGovern, F.J.; Zietman, A.L.; Fallon, M.A.; Schoenfeld, D.A.; Kantoff, P.W. Changes in Body Composition during Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 599–603, doi:10.1210/JCEM.87.2.8299.
 64. Basaria, S.; Muller, D.C.; Carducci, M.A.; Egan, J.; Dobs, A.S. Hyperglycemia and Insulin Resistance in Men with Prostate Carcinoma

- Who Receive Androgen-Deprivation Therapy. *Cancer* **2006**, *106*, 581–588, doi:10.1002/CNCR.21642.
65. Winters-Stone, K.M.; Moe, E.; Graff, J.N.; Dieckmann, N.F.; Stoyles, S.; Borsch, C.; Alumkal, J.J.; Amling, C.L.; Beer, T.M. Falls and Frailty in Prostate Cancer Survivors: Current, Past, and Never Users of Androgen Deprivation Therapy. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2017**, *65*, 1414–1419, doi:10.1111/JGS.14795.
 66. Spry, N.A.; Kristjanson, L.; Hooton, B.; Hayden, L.; Neerhut, G.; Gurney, H.; Corica, T.; Korb, E.; Weinstein, S.; McCaul, K. Adverse Effects to Quality of Life Arising from Treatment Can Recover with Intermittent Androgen Suppression in Men with Prostate Cancer. *Eur. J. Cancer* **2006**, *42*, 1083–1092, doi:10.1016/J.EJCA.2006.01.029.
 67. Bylow, K.; Hemmerich, J.; Mohile, S.G.; Stadler, W.M.; Sajid, S.; Dale, W. Obese Frailty, Physical Performance Deficits, and Falls in Older Men with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy: A Case-Control Study. *Urology* **2011**, *77*, 934, doi:10.1016/J.UROLOGY.2010.11.024.
 68. Bylow, K.; Mohile, S.G.; Stadler, W.M.; Dale, W. Does Androgen-Deprivation Therapy Accelerate the Development of Frailty in Older Men with Prostate Cancer? A Conceptual Review. *Cancer* **2007**, *110*, 2604–2613.
 69. Inglis, J.E.; Fernandez, I.D.; van Wijngaarden, E.; Culakova, E.; Reschke, J.E.; Kleckner, A.S.; Lin, P.J.; Mustian, K.M.; Peppone, L.J. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Phase Angle and Physical Function in Patients with Prostate Cancer on ADT. *Nutr. Cancer* **2021**, *73*, 1882, doi:10.1080/01635581.2020.1819348.
 70. Hughes, V.A.; Frontera, W.R.; Wood, M.; Evans, W.J.; Dallal, G.E.; Roubenoff, R.; Fiatarone Singh, M.A. Longitudinal Muscle Strength

- Changes in Older Adults: Influence of Muscle Mass, Physical Activity, and Health. *Journals Gerontol. Ser. A* **2001**, *56*, B209–B217, doi:10.1093/GERONA/56.5.B209.
71. Wu, I.C.; Lin, X.Z.; Liu, P.F.; Tsai, W.L.; Shiesh, S.C. Low Serum Testosterone and Frailty in Older Men and Women. *Maturitas* **2010**, *67*, 348–352, doi:10.1016/J.MATURITAS.2010.07.010.
 72. Cawthon, P.M.; Ensrud, K.E.; Laughlin, G.A.; Cauley, J.A.; Dam, T.T.L.; Barrett-Connor, E.; Fink, H.A.; Hoffman, A.R.; Lau, E.; Lane, N.E.; et al. Sex Hormones and Frailty in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2009**, *94*, 3806–3815, doi:10.1210/JC.2009-0417.
 73. Hsu, B.; Cumming, R.G.; Handelsman, D.J. Testosterone, Frailty and Physical Function in Older Men. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* **2018**, *13*, 159–165, doi:10.1080/17446651.2018.1475227.
 74. Ferrando, A.A.; Sheffield-Moore, M.; Yeckel, C.W.; Gilkison, C.; Jiang, J.; Achacosa, A.; Lieberman, S.A.; Tipton, K.; Wolfe, R.R.; Urban, R.J. Testosterone Administration to Older Men Improves Muscle Function: Molecular and Physiological Mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2002**, *282*, doi:10.1152/AJPENDO.00362.2001.
 75. Mohamad, N.V.; Wong, S.K.; Wan Hasan, W.N.; Jolly, J.J.; Nur-Farhana, M.F.; Ima-Nirwana, S.; Chin, K.Y. The Relationship between Circulating Testosterone and Inflammatory Cytokines in Men. *Aging Male* **2019**, *22*, 129–140, doi:10.1080/13685538.2018.1482487.
 76. Yiannopoulou, K.G.; Anastasiou, A.I.; Kontoangelos, K.; Papageorgiou, C.; Anastasiou, I.P. Cognitive and Psychological Impacts of Different Treatment Options for Prostate Cancer: A Critical Analysis. *Curr. Urol.* **2020**, *14*, 169, doi:10.1159/000499242.

77. Siebert, A.L.; Lapping-Carr, L.; Morgans, A.K. Neuropsychiatric Impact of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Prostate Cancer: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *Eur. Urol. Focus* **2020**, *6*, 1170–1179, doi:10.1016/J.EUF.2020.05.014.
78. Yeap, B.B. Hormonal Changes and Their Impact on Cognition and Mental Health of Ageing Men. *Maturitas* **2014**, *79*, 227–235, doi:10.1016/J.MATURITAS.2014.05.015.
79. Deka, R.; Rose, B.S.; Bryant, A.K.; Sarkar, R.R.; Nalawade, V.; McKay, R.; Murphy, J.D.; Simpson, D.R. Androgen Deprivation Therapy and Depression in Men with Prostate Cancer Treated with Definitive Radiation Therapy. *Cancer* **2019**, *125*, 1070–1080, doi:10.1002/cnecr.31982.
80. Hauger, R.L.; Saelzler, U.G.; Pagadala, M.S.; Panizzon, M.S. The Role of Testosterone, the Androgen Receptor, and Hypothalamic-Pituitary–Gonadal Axis in Depression in Ageing Men. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2022**, *23*, 1259, doi:10.1007/S11154-022-09767-0.
81. Walther, A.; Breidenstein, J.; Miller, R. Association of Testosterone Treatment with Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Psychiatry* **2019**, *76*, 31–40, doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.2734.
82. McHenry, J.; Carrier, N.; Hull, E.; Kabbaj, M. Sex Differences in Anxiety and Depression: Role of Testosterone. *Front. Neuroendocrinol.* **2014**, *35*, 42–57, doi:10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
83. Reiss, A.B.; Gulkarov, S.; Pinkhasov, A.; Sheehan, K.M.; Srivastava, A.; De Leon, J.; Katz, A.E. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Focus on Cognitive Function and Mood. *Med.* **2024**, *60*, doi:10.3390/medicina60010077.

84. Thomas, H.R.; Chen, M.H.; D'Amico, A. V.; Bennett, C.L.; Kattan, M.W.; Sartor, O.; Stein, K.; Nguyen, P.L. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Patient-Reported Depression in Men With Recurrent Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* **2018**, *16*, 313–317, doi:10.1016/J.CLGC.2018.05.007.
85. Chung, S.D.; Kao, L.T.; Lin, H.C.; Xirasagar, S.; Huang, C.C.; Lee, H.C. Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Have an Increased Risk of Depressive Disorder. *PLoS One* **2017**, *12*, e0173266, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0173266.
86. Shin, D.; Shin, D.; Shimi, S.R.; Kimid, C.H. Changes in Beck Depression Inventory Scores in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy or Prostatectomy. *PLoS One* **2020**, *15*, e0234264, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0234264.
87. Pirl, W.F.; Siegel, G.I.; Goode, M.J.; Smith, M.R. Depression in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Pilot Study. *Psychooncology*. **2002**, *11*, 518–523, doi:10.1002/PON.592.
88. Ceylan, Y.; Gunlusoy, B.; Koskderelioglu, A.; Gedizlioglu, M.; Degirmenci, T. The Depressive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer: A Comparative Study. *Aging Male* **2021**, *23*, 733–739, doi:10.1080/13685538.2019.1586869.
89. Zhang, Z.; Yang, L.; Xie, D.; Shi, H.; Li, G.; Yu, D. Depressive Symptoms Are Found to Be Potential Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Older Prostate Cancer Patients: A 15-Month Prospective, Observational Study. *Psychooncology*. **2017**, *26*, 2238–2244, doi:10.1002/PON.4453.
90. Dinh, K.T.; Reznor, G.; Muralidhar, V.; Mahal, B.A.; Nezoslosky, M.D.; Choueiri, T.K.; Hoffman, K.E.; Hu, J.C.; Sweeney, C.J.; Trinh, Q.D.; et al.

- Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 1905, doi:10.1200/JCO.2015.64.1969.
91. Yang, L.; Zhou, R.; Tong, Y.; Chen, P.; Shen, Y.; Miao, S.; Liu, X. Neuroprotection by Dihydrotestosterone in LPS-Induced Neuroinflammation. *Neurobiol. Dis.* **2020**, *140*, doi:10.1016/j.nbd.2020.104814.
 92. Niu, P.P.; Wang, X.; Xu, Y.M. Causal Effects of Serum Testosterone Levels on Brain Volume: A Sex-Stratified Mendelian Randomization Study. *J. Endocrinol. Invest.* **2023**, *46*, 1787–1798, doi:10.1007/s40618-023-02028-0.
 93. Alibhai, S.M.H.; Breunis, H.; Timilshina, N.; Marzouk, S.; Stewart, D.; Tannock, I.; Naglie, G.; Tomlinson, G.; Fleshner, N.; Krahn, M.; et al. Impact of Androgen-Deprivation Therapy on Cognitive Function in Men with Nonmetastatic Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 5030–5037, doi:10.1200/JCO.2010.30.8742.
 94. Mundell, N.L.; Daly, R.M.; Macpherson, H.; Fraser, S.F. Cognitive Decline in Prostate Cancer Patients Undergoing ADT: A Potential Role for Exercise Training. *Endocr. Relat. Cancer* **2017**, *24*, R145–R155, doi:10.1530/ERC-16-0493.
 95. Cowan, B.A.; Olivier, K.; Tombal, B.; Wefel, J.S. Treatment-Related Cognitive Impairment in Patients with Prostate Cancer: Patients' Real-World Insights for Optimizing Outcomes. *Adv. Ther.* **2023**, doi:10.1007/s12325-023-02721-9.
 96. Boukovala, M.; Spetsieris, N.; Efstathiou, E. Systemic Treatment of Prostate Cancer in Elderly Patients: Current Role and Safety Considerations of Androgen-Targeting Strategies. *Drugs Aging* **2019**, *36*, 701–717, doi:10.1007/S40266-019-00677-6.

97. Treanor, C.J.; Li, J.; Donnelly, M. Cognitive Impairment among Prostate Cancer Patients: An Overview of Reviews. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. **2017**, *26*, 1–18, doi:10.1111/ecc.12642.
98. Moffat, S.D.; Zonderman, A.B.; Jeffrey Metter, E.; Blackman, M.R.; Mitchell Harman, S.; Resnick, S.M. Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2002**, *87*, 5001–5007, doi:10.1210/jc.2002-020419.
99. Holland, J.; Bandelow, S.; Hogervorst, E. Testosterone Levels and Cognition in Elderly Men: A Review. *Maturitas* **2011**, *69*, 322–337, doi:10.1016/j.maturitas.2011.05.012.
100. Pike, C.J.; Carroll, J.C.; Rosario, E.R.; Barron, A.M. Protective Actions of Sex Steroid Hormones in Alzheimer’s Disease. *Front. Neuroendocrinol.* **2009**, *30*, 239–258, doi:10.1016/j.yfrne.2009.04.015.
101. McHugh, D.J.; Root, J.C.; Nelson, C.J.; Morris, M.J. Androgen-Deprivation Therapy, Dementia, and Cognitive Dysfunction in Men with Prostate Cancer: How Much Smoke and How Much Fire? *Cancer* **2018**, *124*, 1326–1334, doi:10.1002/cncr.31153.
102. Gonzalez, B.D.; Jim, H.S.L.; Booth-Jones, M.; Small, B.J.; Sutton, S.K.; Lin, H.Y.; Park, J.Y.; Spiess, P.E.; Fishman, M.N.; Jacobsen, P.B. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients with Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 2021–2027, doi:10.1200/JCO.2014.60.1963.
103. Gunlusoy, B.; Ceylan, Y.; Koskderelioglu, A.; Gedizlioglu, M.; Degirmenci, T.; Ortan, P.; Kozacioglu, Z. Cognitive Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer. *Urology* **2017**, *103*, 167–172, doi:10.1016/j.urology.2016.12.060.

104. Green, H.J.; Pakenham, K.I.; Headley, B.C.; Yaxley, J.; Nicol, D.L.; Mactaggart, P.N.; Swanson, C.; Watson, R.B.; Gardiner, R.A. Altered Cognitive Function in Men Treated for Prostate Cancer with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues and Cyproterone Acetate: A Randomized Controlled Trial. *BJU Int.* **2002**, *90*, 427–432, doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02917.x.
105. Salminen, E.; Portin, R.; Korpela, J.; Backman, H.; Parvinen, L.M.; Helenius, H.; Nurmi, M. Androgen Deprivation and Cognition in Prostate Cancer. *Br. J. Cancer* **2003**, *89*, 971–976, doi:10.1038/sj.bjc.6601235.
106. Cherrier, M.M.; Rose, A.L.; Higano, C. The Effects of Combined Androgen Blockade on Cognitive Function During the First Cycle of Intermittent Androgen Suppression in Patients With Prostate Cancer. *J. Urol.* **2003**, *170*, 1808–1811, doi:10.1097/01.JU.0000091640.59812.83.
107. Cinar, O.; Turunc, T.; Kazaz, I.O.; Yildirim, O.; Deliktas, H.; Cihan, A.; Gudeloglu, A.; Ure, I.; Deveci, S.; Sahin, B.; et al. Effects of Androgen Deprivation Therapy on Cognitive Functions in Patients with Metastatic Prostate Cancer: A Multicentric, Prospective Study of the Society of Urological Surgery Andrology Group. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, 1–7, doi:10.1111/ijcp.14095.
108. Kluger, J.; Roy, A.; Chao, H.H. Cognitive Function in Prostate C. *Curr. Oncol. Rep.* **2020**, *22*.
109. Sparasci, D.; Napoli, I.; Rossi, L.; Pereira-Mestre, R.; Manconi, M.; Treglia, G.; Marandino, L.; Ottaviano, M.; Turco, F.; Mangan, D.; et al. Prostate Cancer and Sleep Disorders: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. **2022**, *14*.
110. Dirksen, S.R.; Epstein, D.R.; Hoyt, M.A. Insomnia, Depression, and Distress among Outpatients with Prostate Cancer. *Appl. Nurs. Res.* **2009**,

22, 154–158, doi:10.1016/j.apnr.2007.09.001.

111. Galvin, K.T.; Garland, S.N.; Wibowo, E. The Relationship between Sleep Hygiene, Mood, and Insomnia Symptoms in Men with Prostate Cancer. *Support. Care Cancer* **2022**, *30*, 4055–4064, doi:10.1007/s00520-021-06680-1.
112. Mondal, S.; Edwards, S.; Wibowo, E.; Ahmed, H.; Wassersug, R.J.; Ellis, J.; Isaac, M.; Dimitriou, D.; Mangar, S. Evaluating Patterns and Factors Related to Sleep Disturbances in Prostate Cancer Patients. *Healthcare* **2022**, *10*, doi:10.3390/HEALTHCARE10050832.
113. Miaskowski, C.; Paul, S.M.; Cooper, B.A.; Lee, K.; Dodd, M.; West, C.; Aouizerat, B.E.; Dunn, L.; Swift, P.S.; Wara, W. Predictors of the Trajectories of Self-Reported Sleep Disturbance in Men with Prostate Cancer during and Following Radiation Therapy. *Sleep* **2011**, *34*, 171–179, doi:10.1093/sleep/34.2.171.
114. Gonzalez, B.D.; Small, B.J.; Cases, M.G.; Williams, N.L.; Fishman, M.N.; Jacobsen, P.B.; Jim, H.S.L. Sleep Disturbance in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: The Role of Hot Flashes and Nocturia. *Cancer* **2018**, *124*, 499–506, doi:10.1002/CNCR.31024.
115. Savard, J.; Ivers, H.; Villa, J.; Caplette-Gingras, A.; Morin, C.M. Natural Course of Insomnia Comorbid with Cancer: An 18-Month Longitudinal Study. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 3580–3586, doi:10.1200/JCO.2010.33.2247.
116. Maguire, R.; Drummond, F.J.; Hanly, P.; Gavin, A.; Sharp, L. Problems Sleeping with Prostate Cancer: Exploring Possible Risk Factors for Sleep Disturbance in a Population-Based Sample of Survivors. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 3365–3373, doi:10.1007/s00520-018-4633-z.
117. Savard, J.; Ivers, H.; Savard, M.H.; Morin, C.M. Cancer Treatments and Their Side Effects Are Associated with Aggravation of Insomnia: Results

- of a Longitudinal Study. *Cancer* **2015**, *121*, 1703–1711, doi:10.1002/CNCR.29244.
118. Savard, J.; Hervouet, S.; Ivers, H. Prostate Cancer Treatments and Their Side Effects Are Associated with Increased Insomnia. *Psychooncology*. **2013**, *22*, 1381–1388, doi:10.1002/pon.3150.
 119. Savard, J.; Hervouet, S.; Ivers, H. Prostate Cancer Treatments and Their Side Effects Are Associated with Increased Insomnia. *Psychooncology*. **2013**, *22*, 1381–1388, doi:10.1002/PON.3150.
 120. Mondal, S.; Edwards, S.; Wibowo, E.; Ahmed, H.; Wassersug, R.J.; Ellis, J.; Isaac, M.; Dimitriou, D.; Mangar, S. Evaluating Patterns and Factors Related to Sleep Disturbances in Prostate Cancer Patients. *Healthc. (Basel, Switzerland)* **2022**, *10*, doi:10.3390/HEALTHCARE10050832.
 121. Gonzalez, B.D.; Small, B.J.; Cases, M.G.; Williams, N.L.; Fishman, M.N.; Jacobsen, P.B.; Jim, H.S.L. Sleep Disturbance in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: The Role of Hot Flashes and Nocturia. *Cancer* **2018**, *124*, 499–506, doi:10.1002/CNCR.31024.
 122. Delpachitra, S.; Campbell, A.; Wibowo, E. Preference for Sleep Management Strategies among Prostate Cancer Patients: An Aotearoa/New Zealand Perspective☆. *Cancer Treat. Res. Commun.* **2020**, *25*, 100219, doi:10.1016/j.ctarc.2020.100219.
 123. Sharp, L.; O’Leary, E.; Kinnear, H.; Gavin, A.; Drummond, F.J. Cancer-Related Symptoms Predict Psychological Wellbeing among Prostate Cancer Survivors: Results from the PiCTure Study. *Psychooncology*. **2016**, *25*, 282–291, doi:10.1002/PON.3909.
 124. Savard, J.; Simard, S.; Hervouet, S.; Ivers, H.; Lacombe, L.; Fradet, Y. Insomnia in Men Treated with Radical Prostatectomy for Prostate Cancer.

Psychooncology. **2005**, *14*, 147–156, doi:10.1002/PON.830.

125. Garland, S.N.; Savard, J.; Eisel, S.L.; Wassersug, R.J.; Rockwood, N.J.; Thoms, J.; Jim, H.S.L.; Gonzalez, B.D. A 2-Year Prospective Analysis of Insomnia as a Mediator of the Relationship between Androgen Deprivation Therapy and Perceived Cognitive Function in Men with Prostate Cancer. *Cancer* **2021**, *127*, 4656–4664, doi:10.1002/cncr.33850.
126. Mercadante, S.; Aielli, F.; Adile, C.; Ferrera, P.; Valle, A.; Cartoni, C.; Pizzuto, M.; Caruselli, A.; Parsi, R.; Cortegiani, A.; et al. Sleep Disturbances in Patients with Advanced Cancer in Different Palliative Care Settings. *J. Pain Symptom Manage.* **2015**, *50*, 786–792, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.018.
127. Liu, X.; Sun, W. Frailty Assessment for Outcome Prediction of Patients With Prostate Cancer Receiving Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Clin. Nurs. Res.* **2022**, *31*, 1136–1147, doi:10.1177/10547738221100350.
128. Decoster, L.; Van Puyvelde, K.; Mohile, S.; Wedding, U.; Basso, U.; Colloca, G.; Rostoft, S.; Overcash, J.; Wildiers, H.; Steer, C.; et al. Screening Tools for Multidimensional Health Problems Warranting a Geriatric Assessment in Older Cancer Patients: An Update on SIOG Recommendations. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, 288–300, doi:10.1093/ANNONC/MDU210.
129. Handforth, C.; Clegg, A.; Young, C.; Simpkins, S.; Seymour, M.T.; Selby, P.J.; Young, J. The Prevalence and Outcomes of Frailty in Older Cancer Patients: A Systematic Review. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, 1091–1101, doi:10.1093/annonc/mdu540.
130. Rockwood, K.; Silviu, J.L.; Fox, R.A. Comprehensive Geriatric Assessment. *Postgrad. Med.* **1998**, *103*, 247–264,

doi:10.3810/PGM.1998.03.424.

131. Nishijima, T.F.; Shimokawa, M.; Esaki, T.; Morita, M.; Toh, Y.; Muss, H.B. Comprehensive Geriatric Assessment: Valuation and Patient Preferences in Older Japanese Adults with Cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2023**, *71*, 259–267, doi:10.1111/JGS.18023.
132. Molina-Garrido, M.J.; Guillén-Ponce, C. Use of Geriatric Assessment and Screening Tools of Frailty in Elderly Patients with Prostate Cancer. Review. <http://dx.doi.org/10.1080/13685538.2016.1277516> **2017**, *20*, 102–109, doi:10.1080/13685538.2016.1277516.
133. Hurria, A.; Togawa, K.; Mohile, S.G.; Owusu, C.; Klepin, H.D.; Gross, C.P.; Lichtman, S.M.; Gajra, A.; Bhatia, S.; Katheria, V.; et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults with Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 3457–3465, doi:10.1200/JCO.2011.34.7625.
134. Kanavar, R.; Li, H.; Koo, K.N.; Poon, D. Analysis of Prognostic Factors of Comprehensive Geriatric Assessment and Development of a Clinical Scoring System in Elderly Asian Patients with Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 3620–3627, doi:10.1200/JCO.2010.32.0796.
135. Wildiers, H.; Heeren, P.; Puts, M.; Topinkova, E.; Janssen-Heijnen, M.L.G.; Extermann, M.; Falandry, C.; Artz, A.; Brain, E.; Colloca, G.; et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 2595, doi:10.1200/JCO.2013.54.8347.
136. Hurria, A. We Need a Geriatric Assessment for Oncologists. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2006**, *3*, 642–643, doi:10.1038/ncponc0662.
137. Hamaya, T.; Hatakeyama, S.; Momota, M.; Narita, T.; Iwamura, H.;

- Kojima, Y.; Hamano, I.; Fujita, N.; Okamoto, T.; Togashi, K.; et al. Association between the Baseline Frailty and Quality of Life in Patients with Prostate Cancer (FRAQ-PC Study). *Int. J. Clin. Oncol.* **2021**, *26*, 199–206, doi:10.1007/S10147-020-01798-4/FIGURES/2.
138. Cavusoglu, C.; Deniz, O.; Tuna Dogrul, R.; Ileri, I.; Yildirim, F.; Caliskan, H.; Ozsurekci, C.; Coteli, S.; Kizilarlanoglu, M.C.; Goker, B. Validity and Reliability of the G8 Screening Test in Older Non-Cancer Patients. *Eur. Geriatr. Med.* **2021**, *12*, 397–404, doi:10.1007/S41999-020-00404-0.
 139. Droz, J.P.; Aapro, M.; Balducci, L.; Boyle, H.; Van den Broeck, T.; Cathcart, P.; Dickinson, L.; Efstathiou, E.; Emberton, M.; Fitzpatrick, J.M.; et al. Management of Prostate Cancer in Older Patients: Updated Recommendations of a Working Group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, doi:10.1016/S1470-2045(14)70018-X.
 140. Bellera, C.A.; Rainfray, M.; Mathoulin-Pélissier, S.; Mertens, C.; Delva, F.; Fonck, M.; Soubeyran, P.L. Screening Older Cancer Patients: First Evaluation of the G-8 Geriatric Screening Tool. *Ann. Oncol.* **2012**, *23*, 2166–2172, doi:10.1093/ANNONC/MDR587.
 141. van Walree, I.C.; Scheepers, E.; van Huis-Tanja, L.; Emmelot-Vonk, M.H.; Bellera, C.; Soubeyran, P.; Hamaker, M.E. A Systematic Review on the Association of the G8 with Geriatric Assessment, Prognosis and Course of Treatment in Older Patients with Cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, *10*, 847–858, doi:10.1016/J.JGO.2019.04.016.
 142. Horiuchi, K.; Kuno, T.; Takagi, H.; Egorova, N.N.; Afezolli, D. Predictive Value of the G8 Screening Tool for Postoperative Complications in Older Adults Undergoing Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Geriatr. Oncol.* **2023**, 101656, doi:10.1016/J.JGO.2023.101656.

143. Chow, W.B.; Rosenthal, R.A.; Merkow, R.P.; Ko, C.Y.; Esnaola, N.F. Optimal Preoperative Assessment of the Geriatric Surgical Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society. *J. Am. Coll. Surg.* **2012**, *215*, 453–466, doi:10.1016/J.JAMCOLLSURG.2012.06.017.
144. Johansen, K.L.; Dalrymple, L.S.; Delgado, C.; Kaysen, G.A.; Kornak, J.; Grimes, B.; Chertow, G.M. Association between Body Composition and Frailty among Prevalent Hemodialysis Patients: A US Renal Data System Special Study. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2014**, *25*, 381–389, doi:10.1681/ASN.2013040431/-/DCSUPPLEMENTAL.
145. Ensrud, K.E.; Ewing, S.K.; Cawthon, P.M.; Fink, H.A.; Taylor, B.C.; Cauley, J.A.; Dam, T.T.; Marshall, L.M.; Orwoll, E.S.; Cummings, S.R. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2009**, *57*, 492–498, doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x.
146. Pamoukdjian, F.; Laurent, M.; Martinez-Tapia, C.; Rolland, Y.; Paillaud, E.; Canoui-Poitrine, F. Frailty Parameters, Morbidity and Mortality in Older Adults with Cancer: A Structural Equation Modelling Approach Based on the Fried Phenotype. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1–15, doi:10.3390/JCM9061826.
147. Subramaniam, S.; Aalberg, J.J.; Soriano, R.P.; Divino, C.M. New 5-Factor Modified Frailty Index Using American College of Surgeons NSQIP Data. *J. Am. Coll. Surg.* **2018**, *226*, 173–181.e8, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.005.
148. Keller, D.S.; Reif de Paula, T.; Kiran, R.P.; Nemeth, S.K. Evaluating the Association of the New National Surgical Quality Improvement Program

- Modified 5-Factor Frailty Index with Outcomes in Elective Colorectal Surgery. *Color. Dis.* **2020**, 22, 1396–1405, doi:10.1111/codi.15066.
149. Weaver, D.J.; Malik, A.T.; Jain, N.; Yu, E.; Kim, J.; Khan, S.N. The Modified 5-Item Frailty Index: A Concise and Useful Tool for Assessing the Impact of Frailty on Postoperative Morbidity Following Elective Posterior Lumbar Fusions. *World Neurosurg.* **2019**, 124, e626–e632, doi:10.1016/J.WNEU.2018.12.168.
 150. Shahait, M.; Labban, M.; Dobbs, R.W.; Cheaib, J.G.; Lee, D.I.; Tamim, H.; El-Hajj, A. A 5-Item Frailty Index for Predicting Morbidity and Mortality After Radical Prostatectomy: An Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. *J. Endourol.* **2021**, 35, 483–489, doi:10.1089/END.2020.0597.
 151. Fried, L.P.; Ferrucci, L.; Darer, J.; Williamson, J.D.; Anderson, G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2004**, 59, 255–263, doi:10.1093/gerona/59.3.m255.
 152. Church, S.; Rogers, E.; Rockwood, K.; Theou, O. A Scoping Review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr.* **2020**, 20, doi:10.1186/S12877-020-01801-7.
 153. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* **2009**, 62, e1–e34, doi:10.1016/J.JCLINEPI.2009.06.006.
 154. Trivedi, D. Cochrane Review Summary: Mini-Mental State Examination (MMSE) for the Detection of Dementia in Clinically Unevaluated People

- Aged 65 and over in Community and Primary Care Populations. *Prim. Health Care Res. Dev.* **2017**, *18*, 527–528, doi:10.1017/S1463423617000202.
155. Lobo, A.; Saz, P.; Marcos, G.; Día, J.L.; De La Cámara, C.; Ventura, T.; Asín, F.M.; Pascual, L.F.; Montañés, J.Á.; Aznar, S. [Revalidation and Standardization of the Cognition Mini-Exam (First Spanish Version of the Mini-Mental Status Examination) in the General Geriatric Population]. *Med. Clin. (Barc).* **1999**, *112*, 767–774.
 156. Soldatos, C.R.; Dikeos, D.G.; Paparrigopoulos, T.J. Athens Insomnia Scale: Validation of an Instrument Based on ICD-10 Criteria. *J. Psychosom. Res.* **2000**, *48*, 555–560, doi:10.1016/S0022-3999(00)00095-7.
 157. Gómez-Benito, J.; Ruiz, C.; Guilera, G. A Spanish Version of the Athens Insomnia Scale. *Qual. Life Res.* **2011**, *20*, 931–937, doi:10.1007/S11136-010-9827-X/TABLES/4.
 158. Yesavage, J.A.; Brink, T.L.; Rose, T.L.; Lum, O.; Huang, V.; Adey, M.; Leirer, V.O. Development and Validation of a Geriatric Depression Screening Scale: A Preliminary Report. *J. Psychiatr. Res.* **1982**, *17*, 37–49, doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4.
 159. Martínez de la Iglesia, J.; Onís Vilches, M.; Aguado Taberné, C.; Dueñas Herrero, R.; Albert Colomer, C.; Luque Luque, R. Versión Española Del Cuestionario de Yesavage Abreviado (GDS) Para El Despistaje de Depresión En Mayores de 65 Años: Adaptación y Validación. *Medifam (Madr.)* **2002**, 620–630.
 160. Momota, M.; Hatakeyama, S.; Soma, O.; Tanaka, T.; Hamano, I.; Fujita, N.; Okamoto, T.; Yoneyama, T.; Yamamoto, H.; Imai, A.; et al. Geriatric 8 Screening of Frailty in Patients with Prostate Cancer. *Int. J. Urol.* **2020**, *27*, 642–648, doi:10.1111/iju.14256.

161. Handforth, C.; Burkinshaw, R.; Freeman, J.; Brown, J.E.; Snowden, J.A.; Coleman, R.E.; Greenfield, D.M. Comprehensive Geriatric Assessment and Decision-Making in Older Men with Incurable but Manageable (Chronic) Cancer. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 1755–1763, doi:10.1007/S00520-018-4410-Z/FIGURES/2.
162. Pepa, C. Della; Cavaliere, C.; Rossetti, S.; Di Napoli, M.; Cecere, S.C.; Crispo, A.; De Sangro, C.; Rossi, E.; Turitto, D.; Germano, D.; et al. Predictive Comprehensive Geriatric Assessment in Elderly Prostate Cancer Patients: The Prospective Observational Scoop Trial Results. *Anticancer. Drugs* **2017**, *28*, 104–109, doi:10.1097/CAD.0000000000000428.
163. Zakaria, H.M.; Llaniguez, J.T.; Telemi, E.; Chuang, M.; Abouelleil, M.; Wilkinson, B.; Chandra, A.; Boyce-Fappiano, D.; Elibe, E.; Schultz, L.; et al. Sarcopenia Predicts Overall Survival in Patients with Lung, Breast, Prostate, or Myeloma Spine Metastases Undergoing Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT), Independent of Histology. *Neurosurgery* **2020**, *86*, 705–716, doi:10.1093/neuros/nyz216.
164. Navarro-Martínez, R.; Serrano-Carrascosa, M.; Buigues, C.; Fernández-Garrido, J.; Sánchez-Martínez, V.; Castelló-Domenech, A.B.; García-Villodre, L.; Wong-Gutiérrez, A.; Rubio-Briones, J.; Cauli, O. Frailty Syndrome Is Associated with Changes in Peripheral Inflammatory Markers in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **2019**, *37*, 976–987, doi:10.1016/J.UROLONC.2019.08.005.
165. Buigues, C.; Navarro-Martínez, R.; Sánchez-Martínez, V.; Serrano-Carrascosa, M.; Rubio-Briones, J.; Cauli, O. Interleukin-6 and Lymphocyte Count Associated and Predicted the Progression of Frailty Syndrome in Prostate Cancer Patients Undergoing Antiandrogen Therapy. *Cancers*

(Basel). **2020**, 12, 1–17, doi:10.3390/CANCERS12071716.

166. Ellis, G.; Gardner, M.; Tsiachristas, A.; Langhorne, P.; Burke, O.; Harwood, R.H.; Conroy, S.P.; Kircher, T.; Somme, D.; Saltvedt, I.; et al. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Adults Admitted To. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, 2017, doi:10.1002/14651858.CD006211.PUB3.
167. Desai, K.; McManus, J.M.; Sharifi, N. Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocr. Rev.* **2021**, 42, 354, doi:10.1210/ENDREV/BNAB002.
168. Nabid, A.; Carrier, N.; Martin, A.G.; Bahary, J.P.; Lemaire, C.; Vass, S.; Bahoric, B.; Archambault, R.; Vincent, F.; Bettahar, R.; et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-Risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur. Urol.* **2018**, 74, 432–441, doi:10.1016/j.eururo.2018.06.018.
169. Pignot, G.; Maillet, D.; Gross, E.; Barthelemy, P.; Beauval, J.B.; Constans-Schlurmann, F.; Lorient, Y.; Ploussard, G.; Sargos, P.; Timsit, M.O.; et al. Systemic Treatments for High-Risk Localized Prostate Cancer. *Nat. Rev. Urol.* **2018**, 15, 498–510, doi:10.1038/S41585-018-0017-X.
170. Xi, L.; Kraskauskas, D.; Muniyan, S.; Batra, S.K.; Kukreja, R.C. Androgen-Deprivation Therapy with Leuprolide Increases Abdominal Adiposity without Causing Cardiac Dysfunction in Middle-Aged Male Mice: Effect of Sildenafil. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2023**, 324, R589–R600, doi:10.1152/ajpregu.00259.2022.
171. Scher, H.I.; Halabi, S.; Tannock, I.; Morris, M.; Sternberg, C.N.; Carducci, M.A.; Eisenberger, M.A.; Higano, C.; Bubley, G.J.; Dreicer, R.; et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J. Clin. Oncol.* **2008**,

26, 1148, doi:10.1200/JCO.2007.12.4487.

172. DeJongh, J.; Ahsman, M.; Snelder, N. A Population K-PD Model Analysis of Long-Term Testosterone Inhibition in Prostate Cancer Patients Undergoing Intermittent Androgen Deprivation Therapy. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **2021**, *48*, 465–477, doi:10.1007/s10928-020-09736-7.
173. Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Analysis of Frailty Syndrome in Men with Metastatic Prostate Cancer: A Scoping Review. *J. Pers. Med.* **2023**, *13*, 319, doi:10.3390/JPM13020319.
174. Siriwardhana, D.D.; Hardoon, S.; Rait, G.; Weerasinghe, M.C.; Walters, K.R. Prevalence of Frailty and Prefrailty among Community-Dwelling Older Adults in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* **2018**, *8*, 18195, doi:10.1136/BMJOPEN-2017-018195.
175. Rockwood, K.; Mitnitski, A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 722–727, doi:10.1093/GERONA/62.7.722.
176. Cheung, A.S.; Hoermann, R.; Dupuis, P.; Joon, D.L.; Zajac, J.D.; Grossmann, M. Relationships between Insulin Resistance and Frailty with Body Composition and Testosterone in Men Undergoing Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Eur. J. Endocrinol.* **2016**, *175*, 229–237, doi:10.1530/EJE-16-0200.
177. Kaufman, J.M.; Vermeulen, A. The Decline of Androgen Levels in Elderly Men and Its Clinical and Therapeutic Implications. *Endocr. Rev.* **2005**, *26*, 833–876, doi:10.1210/ER.2004-0013.
178. Sheffield-Moore, M. Androgens and the Control of Skeletal Muscle

- Protein Synthesis. *Ann. Med.* **2000**, 32, 181–186, doi:10.3109/07853890008998825.
179. Kadi, F.; Bonnerud, P.; Eriksson, A.; Thornell, L.E. The Expression of Androgen Receptors in Human Neck and Limb Muscles: Effects of Training and Self-Administration of Androgenic-Anabolic Steroids. *Histochem. Cell Biol.* **2000**, 113, 25–29, doi:10.1007/S004180050003/METRICS.
 180. Jarmusch, S.; Baber, L.; Bidlingmaier, M.; Ferrari, U.; Hofmeister, F.; Hintze, S.; Mehaffey, S.; Meinke, P.; Neuerburg, C.; Schoser, B.; et al. Influence of IGF-I Serum Concentration on Muscular Regeneration Capacity in Patients with Sarcopenia. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2021**, 22, 1–11, doi:10.1186/s12891-021-04699-3.
 181. Soyupek, F.; Soyupek, S.; Perk, H.; Özorak, A. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: Effects on Hand Function. *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **2008**, 26, 141–146, doi:10.1016/J.UROLONC.2006.12.014.
 182. Basaria, S.; Ii, J.L.; Tang, A.M.; Deweese, T.; Carducci, M.; Eisenberger, M.; Dobs, A.S. Long-Term Effects of Androgen Deprivation Therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* **2002**, 65, 779–786.
 183. Rolland, Y.; Czerwinski, S.; Van Kan, G.A.; Morley, J.E.; Cesari, M.; Onder, G.; Woo, J.; Baumgartner, R.; Pillard, F.; Boirie, Y.; et al. Sarcopenia: Its Assessment, Etiology, Pathogenesis, Consequences and Future Perspectives. *J. Nutr. Heal. Aging* **2008**, 12, 433–450, doi:10.1007/BF02982704.
 184. Williams, G.R.; Rier, H.N.; McDonald, A.; Shachar, S.S. Sarcopenia & Aging in Cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, 10, 374, doi:10.1016/J.JGO.2018.10.009.

185. Bylow, K.; Mohile, S.G.; Stadler, W.M.; Dale, W. Does Androgen-Deprivation Therapy Accelerate the Development of Frailty in Older Men with Prostate Cancer? *Cancer* **2007**, *110*, 2604–2613, doi:10.1002/CNCR.23084.
186. Mauras, N.; Hayes, V.; Welch, S.; Rini, A.; Helgeson, K.; Dokler, M.; Veldhuis, J.D.; Urban, R.J. Testosterone Deficiency in Young Men: Marked Alterations in Whole Body Protein Kinetics, Strength, and Adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1998**, *83*, 1886–1892, doi:10.1210/JCEM.83.6.4892.
187. Shachar, S.S.; Williams, G.R.; Muss, H.B.; Nishijima, T.F. Prognostic Value of Sarcopenia in Adults with Solid Tumours: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Eur. J. Cancer* **2016**, *57*, 58–67, doi:10.1016/j.ejca.2015.12.030.
188. Kitamura, A.; Seino, S.; Abe, T.; Nofuji, Y.; Yokoyama, Y.; Amano, H.; Nishi, M.; Taniguchi, Y.; Narita, M.; Fujiwara, Y.; et al. Sarcopenia: Prevalence, Associated Factors, and the Risk of Mortality and Disability in Japanese Older Adults. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* **2021**, *12*, 30, doi:10.1002/JCSM.12651.
189. Edmunds, K.; Tuffaha, H.; Galvão, D.A.; Scuffham, P.; Newton, R.U. Incidence of the Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Support. Care Cancer* **2020**, *28*, 2079–2093, doi:10.1007/S00520-019-05255-5/TABLES/5.
190. Dunne, R.F.; Roussel, B.; Culakova, E.; Pandya, C.; Fleming, F.J.; Hensley, B.; Magnuson, A.M.; Loh, K.P.; Gilles, M.; Ramsdale, E.; et al. Characterizing Cancer Cachexia in the Geriatric Oncology Population. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, *10*, 415–419, doi:10.1016/J.JGO.2018.08.008.
191. Hong, S.; Youk, T.; Lee, S.J.; Kim, K.M.; Vajdic, C.M. Bone Metastasis and

- Skeletal-Related Events in Patients with Solid Cancer: A Korean Nationwide Health Insurance Database Study. *PLoS One* **2020**, *15*, doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0234927.
192. Pamoukdjian, F.; Paillaud, E.; Zelek, L.; Laurent, M.; Lévy, V.; Landre, T.; Sebbane, G. Measurement of Gait Speed in Older Adults to Identify Complications Associated with Frailty: A Systematic Review. *J. Geriatr. Oncol.* **2015**, *6*, 484–496, doi:10.1016/J.JGO.2015.08.006.
 193. Williams, G.R.; Chen, Y.; Kenzik, K.M.; McDonald, A.; Shachar, S.S.; Klepin, H.D.; Kritchevsky, S.; Bhatia, S. Assessment of Sarcopenia Measures, Survival, and Disability in Older Adults Before and After Diagnosis With Cancer. *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e204783, doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.4783.
 194. Abellan Van Kan, G.; Rolland, Y.; Andrieu, S.; Bauer, J.; Beauchet, O.; Bonnefoy, M.; Cesari, M.; Donini, L.M.; Gillette-Guyonnet, S.; Inzitari, M.; et al. Gait Speed at Usual Pace as a Predictor of Adverse Outcomes in Community-Dwelling Older People an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J. Nutr. Heal. Aging* **2009**, *13*, 881–889, doi:10.1007/S12603-009-0246-Z/METRICS.
 195. Klepin, H.D.; Geiger, A.M.; Tooze, J.A.; Newman, A.B.; Colbert, L.H.; Bauer, D.C.; Satterfield, S.; Pavon, J.; Kritchevsky, S.B. Physical Performance and Subsequent Disability and Survival in Older Adults with Malignancy: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2010**, *58*, 76–82, doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02620.x.
 196. Hanlon, P.; Nicholl, B.I.; Jani, B.D.; Lee, D.; McQueenie, R.; Mair, F.S. Frailty and Pre-Frailty in Middle-Aged and Older Adults and Its Association with Multimorbidity and Mortality: A Prospective Analysis

- of 493 737 UK Biobank Participants. *Lancet. Public Heal.* **2018**, *3*, e323, doi:10.1016/S2468-2667(18)30091-4.
197. Ritchie, C.S.; Kvale, E.; Fisch, M.J. Multimorbidity: An Issue of Growing Importance for Oncologists. *J. Oncol. Pract.* **2011**, *7*, 371–374, doi:10.1200/JOP.2011.000460.
 198. Kodama, H.; Hatakeyama, S.; Momota, M.; Togashi, K.; Hamaya, T.; Hamano, I.; Fujita, N.; Kojima, Y.; Okamoto, T.; Yoneyama, T.; et al. Effect of Frailty and Comorbidity on Surgical Contraindication in Patients with Localized Prostate Cancer (FRART-PC Study). *Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig.* **2021**, *39*, 191.e1-191.e8, doi:10.1016/J.UROLONC.2020.06.019.
 199. Crawford, E.D. Understanding the Epidemiology, Natural History, and Key Pathways Involved in Prostate Cancer. *Urology* **2009**, *73*, S4–S10, doi:10.1016/J.UROLOGY.2009.03.001.
 200. Badawy, M.T.; Sobeh, M.; Xiao, J.; Farag, M.A. Androstenedione (a Natural Steroid and a Drug Supplement): A Comprehensive Review of Its Consumption, Metabolism, Health Effects, and Toxicity with Sex Differences. *Molecules* **2021**, *26*, doi:10.3390/MOLECULES26206210.
 201. Nunes, V.O.; Vanzellotti, N. de C.; Fraga, J.L.; Pessoa, F.L.P.; Ferreira, T.F.; Amaral, P.F.F. Biotransformation of Phytosterols into Androstenedione—A Technological Prospecting Study. *Molecules* **2022**, *27*.
 202. van Nuland, M.; Venekamp, N.; Wouters, W.M.E.; van Rossum, H.H.; Rosing, H.; Beijnen, J.H. LC–MS/MS Assay for the Quantification of Testosterone, Dihydrotestosterone, Androstenedione, Cortisol and Prednisone in Plasma from Castrated Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate or Enzalutamide. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, *170*, 161–168, doi:10.1016/j.jpba.2019.03.043.

203. Van, L.T. Assessment of Steroidogenesis and Steroidogenic Enzyme Functions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013, *137*, 176–182.
204. Siiteri, P.K. Adipose Tissue as a Source of Hormones. *Am. J. Clin. Nutr.* **1987**, *45*, 277–282, doi:10.1093/AJCN/45.1.277.
205. Kuryłowicz, A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. *Biomedicines* 2023, *11*.
206. Li, J.; Papadopoulos, V.; Vihma, V. Steroid Biosynthesis in Adipose Tissue. *Steroids* **2015**, *103*, 89–104, doi:10.1016/j.steroids.2015.03.016.
207. García-Sánchez, J.; Mafla-España, M.A.; Torregrosa, M.D.; Cauli, O. Androstenedione and Follicle-Stimulating Hormone Concentration Predict the Progression of Frailty Syndrome at One Year Follow-Up in Patients with Localized Breast Cancer Treated with Aromatase Inhibitors. *Biomedicines* **2022**, *10*, doi:10.3390/BIOMEDICINES10071634.
208. Breuer, B.; Trungold, S.; Martucci, C.; Wallenstein, S.; Likourezos, A.; Libow, L.S.; Zumoff, B. *Relationships of Sex Hormone Levels to Dependence in Activities of Daily Living in the Frail Elderly*; 2001; Vol. 39;.
209. Eisenhofer, G.; Peitzsch, M.; Kaden, D.; Langton, K.; Pamporaki, C.; Masjkur, J.; Tsatsaronis, G.; Mangelis, A.; Williams, T.A.; Reincke, M.; et al. Reference Intervals for Plasma Concentrations of Adrenal Steroids Measured by LC-MS/MS: Impact of Gender, Age, Oral Contraceptives, Body Mass Index and Blood Pressure Status. *Clin. Chim. Acta* **2017**, *470*, 115–124, doi:10.1016/j.cca.2017.05.002.
210. Flaig, T.W.; Glodé, L.M. Management of the Side Effects of Androgen Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* **2008**, *9*, 2829–2841, doi:10.1517/14656566.9.16.2829.
211. Stephens, R.J.; Dearnaley, D.P.; Cowan, R.; Sydes, M.; Naylor, S.;

- Fallowfield, L. The Quality of Life of Men with Locally Advanced Prostate Cancer during Neoadjuvant Hormone Therapy: Data from the Medical Research Council RT01 Trial (ISRCTN 47772397). *BJU Int.* **2007**, 99, 301–310, doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06560.x.
212. Savard, J.; Morin, C.M. Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem. *J. Clin. Oncol.* **2001**, 19, 895–908, doi:10.1200/JCO.2001.19.3.895.
 213. Watson, E.; Shinkins, B.; Frith, E.; Neal, D.; Hamdy, F.; Walter, F.; Weller, D.; Wilkinson, C.; Faithfull, S.; Wolstenholme, J.; et al. Symptoms, Unmet Needs, Psychological Well-Being and Health Status in Survivors of Prostate Cancer: Implications for Redesigning Follow-Up. *BJU Int.* **2016**, 117, E10–E19, doi:10.1111/bju.13122.
 214. Dale, W.; Klepin, H.D.; Williams, G.R.; Alibhai, S.M.H.; Bergerot, C.; Brintzenhofeszc, K.; Hopkins, J.O.; Jhaver, M.P.; Katheria, V.; Loh, K.P.; et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* **2023**, doi:10.1200/JCO.23.00933.