FRESENIUS KABI
caring for life

Revista semestral | Nº 10 | 2020

INFOoncología

Revista especializada en la nutrición clínica del paciente oncológico

Fragilidad en Oncogeriatría

CONTENIDO

Tema de revisión clínica

¿Qué es la fragilidad y cuáles son sus aplicaciones en el paciente mayor con cáncer?

Casos clínicos

Quimioterapia y fragilidad: optimizando el tratamiento en el anciano con cáncer de colon metastásico

Abordaje multidisciplinar del paciente anciano con neoplasia vesical infiltrante, a propósito de un caso

Artículos de divulgación

Protocolo de evaluación de distintos métodos de detección de fragilidad en el anciano oncológico (Proyecto ONCOFRÁGIL)

Herramientas de cribado de fragilidad: su utilidad en Oncogeriatría. Estudio FRAILCLINIC

Revista semestral | Nº 10 | 2020

INFOoncología

Revista especializada en la nutrición clínica del paciente oncológico

Contenido

Editorial
Dra. María José Molina Garrido 2

TEMA DE REVISIÓN CLÍNICA

¿Qué es la fragilidad y cuáles son sus aplicaciones en el paciente mayor con cáncer?
Dra. Paula Sobrini Morillo y Dr. Alfonso J. Cruz Jentoft 4

CASOS CLÍNICOS

Quimioterapia y fragilidad: optimizando el tratamiento en el anciano con cáncer de colon metastásico
Dra. Ana Pertejo Fernández y Dr. Jaime Feliú Batlle 14

Abordaje multidisciplinar del paciente anciano con neoplasia vesical infiltrante, a propósito de un caso
Dra. Regina Gironés Sarrió, Dra. Silvia Forcano San Juan, Dr. Jose Luis Pontones Moreno y Dr. Francisco Delgado Oliva 20

ARTÍCULOs DE DIVULGACIÓN

Protocolo de evaluación de distintos métodos de detección de fragilidad en el anciano oncológico (Proyecto ONCOFRÁGIL)
Dra. María José Molina Garrido 24

Herramientas de cribado de fragilidad: su utilidad en Oncogeriatría. Estudio FRAILCLINIC
Dra. Marta Checa López y Dr. Leocadio Rodríguez Mañas 31

Patrocinado por

FRESENIUS KABI
caring for life

Dirección editorial

Profármaco.2

Avda. República Argentina, 165, pral. 1.ª
08023 Barcelona
DL B 17.457-2014
ISSN 2385-5630

Editorial

Una de las batallas pendientes de la Oncogeriatría es la consecución de un método "infalible" con el que detectar aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de toxicidad severa o de mortalidad secundarias a la terapia antitumoral (conseguir la "poción mágica" que anhela todo médico dedicado al tratamiento del anciano con cáncer).

Por esto mismo, como ya he comentado en otras ocasiones, el oncogeriatra se convierte en un auténtico quebrantahuesos de la Oncología: intentando calcular y estimar, de forma muy precisa, en qué ancianos será mayor el beneficio del tratamiento que la toxicidad y las complicaciones del mismo, y en quiénes se debe evitar un manejo activo (de igual forma que el quebrantahuesos calcula con precisión desde qué altura lanzar los restos óseos de animales, ya abandonados por los depredadores, para que se fragmenten en trozos que puedan ingerir posteriormente).

Pero, ¿a qué nos referimos realmente cuando se habla de **fragilidad**?

El envejecimiento se caracteriza por la pérdida progresiva de la reserva fisiológica, lo que conduce al deterioro de la función de los órganos y a una mayor susceptibilidad a eventos adversos[1]. El concepto que representa esa mayor susceptibilidad en el individuo de edad avanzada, y, por ende, en el anciano con cáncer, es la fragilidad[2], y la pieza angular para determinar su presencia, la Valoración Geriátrica Integral (VGI)[3]. Según Walston *et al.*[4] y Rockwood *et al.*[5], la fragilidad es un *"síndrome biológico asociado a la edad, caracterizado por el descenso de la reserva biológica de la resistencia al estrés, resultado del declinar en múltiples sistemas fisiológicos, que confiere al individuo una especial situación de riesgo frente a pequeñas agresiones, y es predictor de malos resultados (discapacidad, muerte y hospitalización)"*.

¿Y cuál es la importancia de la **fragilidad en Oncogeriatría**?

Los ancianos oncológicos son más frágiles que los no oncológicos[6]. Así, la prevalencia de fragilidad en individuos mayores de 65 años de edad en las distintas series es elevada (7-16,9%)[2,7,8], máxime en individuos con más de 85 años de edad (prevalencia del 25-50%)[9,10], mientras que la prevalencia de fragilidad en ancianos oncológicos a nivel mundial oscila entre el 7% (serie de Mangia *et al.*) y el 68% (series de Kellen *et al*. y de Molina-Garrido)[11].

Las repercusiones de la fragilidad en el anciano oncológico son severas; entre ellas, destaca su asociación con un mayor número de complicaciones posquirúrgicas y el riesgo incrementado de presentar toxicidad por el tratamiento sistémico[12].

Dado que se trata de un tema tan importante y con tanta trascendencia en la práctica clínica, se le ha dedicado un número completo de la revista InfoOncología. Al ser una materia tan amplia, se ha hecho una selección de los aspectos más interesantes para la práctica clínica, y se ha contado con la participación de grandes expertos en este área.

Así, la Dra. Paula Sobrini y el Dr. Alfonso Cruz-Jentof han elaborado una **revisión** muy actualizada acerca de la trascendencia de la fragilidad en Oncogeriatría, cómo definirla, cómo detectarla, y cuáles son sus repercusiones en el anciano oncológico. Se trata de una revisión muy interesante y muy completa, y permite tener una visión completa de la importancia de la fragilidad en el anciano con cáncer, con un alto carácter didáctico.

El Dr. Jaime Feliú y la Dra. Ana Pertejo, por un lado (cáncer colorrectal) y la Dra. Regina Gironés, por otro lado (cáncer de vejiga), han ilustrado este número de InfoOncología con dos **casos clínicos**, tan didácticos como representativos de los ancianos frágiles que

valoramos en nuestras consultas. Las neoplasias de colon y de vejiga suelen asociarse a una elevada prevalencia de fragilidad, y a partir de ambos casos clínicos se resalta la importancia de identificar al anciano frágil y de manejarlo de forma específica, integral y multidisciplinar, con modificaciones del tratamiento que permitan una mejor tolerancia del mismo y un menor riesgo de toxicidad.

Por último, al tratarse de un tema tan importante, en el apartado correspondiente a **Tema de divulgación** se han descrito dos protocolos de investigación, el estudio FRAILCLINIC (Dra. Marta Checa López y Dr. Leocadio Rodríguez-Mañas) y el proyecto ONCOFRÁGIL, que reflejan la necesidad de encontrar herramientas con las que identificar de forma fiable al anciano frágil, y la importancia de continuar investigado en el ámbito de la fragilidad.

En resumen, se trata de un número que puede aportar información concisa, así como precisa, acerca de este síndrome tan habitual en los pacientes ancianos que valoramos en nuestras consultas, y en el que se destaca la necesidad del abordaje multidisciplinar del mismo.

Esperamos que resulte un número de interés para los lectores que se aventuren a adentrarse en sus páginas.

Dra. María José Molina Garrido

Responsable de la Consulta de Cáncer en el Anciano.
Sección de Oncología Médica.
Hospital General Virgen de la Luz (Cuenca).

Bibliografía

1 • Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. Ageing Res Rev. 2018; 47: 214-77.

2 • Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146-56.

3 • Molina-Garrido MJ, Soriano Rodríguez MC, Guillén-Ponce C. What is the role of the comprehensive geriatric assessment in Geriatric Oncology? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019; 54(1): 27-33.

4 • Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. Med Clin North Am. 1999; 83(5): 1173-94.

5 • Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. Drugs Aging. 2000; 17(4): 295-302.

6 • Mohile SG, Xian Y, Dale W, Fisher SG, Rodin M, Morrow GR, et al. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. J Natl Cancer Inst. 2009; 101(17): 1206-15.

7 • Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006; 61(3): 262-6.

8 • Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60(8): 1487-92.

9 • 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(4): 681-7.

10 • Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013; 381(9868): 752-62.

11 • Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol. 2015; 26(6): 1091-101.

12 • Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2012; 13(10): e437-44.

TEMA DE REVISIÓN CLÍNICA

¿Qué es la fragilidad y cuáles son sus aplicaciones en el paciente mayor con cáncer?

Dra. Paula Sobrini Morillo y Dr. Alfonso J. Cruz Jentoft
Servicio de Geriatría
Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

A medida que aumenta el número de personas mayores con cáncer, los profesionales están percibiendo claramente que sus expectativas no son las mismas que las de los pacientes más jóvenes. Según aumenta la edad, crece la importancia de la calidad de vida frente a la duración de ésta y un determinante fundamental de la calidad de vida es la independencia funcional.

Para conservar la independencia es primordial establecer estrategias que permitan detectar el riesgo de discapacidad y prevenir su desarrollo, ya que una vez establecida puede ser difícil restaurar la plena autonomía. Esto explica el reciente y rápido avance en la investigación sobre el concepto de fragilidad. Este término fue inicialmente empleado por Campbell y Buchner en 1997, que definieron la fragilidad como un estado de vulnerabilidad a la discapacidad o muerte ante una situación de estrés. Esto se debe al deterioro de la reserva funcional de múltiples sistemas fisiológicos con incapacidad para mantener una adecuada homeostasis, dando lugar a un deterioro desproporcionado frente a un evento adverso[1]. La fragilidad se presenta como un elemento que condiciona de manera muy importante el curso evolutivo de los pacientes[2].

Los pacientes frágiles suponen un importante reto para el sistema sanitario actual, puesto que reaccionan peor ante la enfermedad y los agentes agresores, incluyendo el tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía, con una respuesta menos previsible; además presentan mayor riesgo de complicaciones, ingresos hospitalarios más prolongados y mayor mortalidad, consumiendo más recursos tanto sociales como de salud[3]. La investigación demuestra que dichos pacientes se benefician de un abordaje multidisciplinar y multidimensional, mediante una valoración integral que tenga en cuenta no solo su edad y expectativa de vida, sino también la estimación de su reserva funcional[2].

Concepto de fragilidad

A lo largo de los años el concepto de fragilidad ha ido evolucionando, aunque hay dos aspectos fundamentales que se han mantenido en el tiempo, su multidimensionalidad y su dinamismo[1]. Cuando empezó a usarse el término fragilidad, una persona con una grave discapacidad física y mental se consideraba frágil. Esto es cierto desde el punto de vista de mortalidad, ya que la dependencia física y mental son predictores de ésta. Este concepto se sigue usando hoy día, pero apenas aporta información respecto a las distintas medidas de discapacidad disponibles. El concepto ha ido evolucionando en los últimos años, de forma que actualmente se pretende con la fragilidad detectar personas aparentemente sanas y sin discapacidad (o en las fases más precoces de la misma) que tengan un especial riesgo de hacerse dependientes o de responder mal ante una enfermedad o una intervención terapéutica. Existe una clara distinción conceptual entre discapacidad y fragilidad[4]. La fragilidad es un fenómeno asociado al envejecimiento, pero no es una condición indispensable del proceso normal de envejecimiento y muchos adultos alcanzan edades avanzadas sin desarrollarla[5].

LA FRAGILIDAD ES UN ESTADO DE VULNERABILIDAD PREVIO A LA DISCAPACIDAD

Actualmente existen dos grandes aproximaciones a la detección de la fragilidad: el modelo de acumulación de déficits, propuesto por Rockwood, y el fenotipo de fragilidad, propuesto por Fried. El modelo de acumulación de déficits acuñado por el grupo liderado por Rockwood en el *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA), define la fragilidad por la suma de problemas binarios, que se plasma en un índice de fragilidad (que va de 0 a 1). Elige para ello un número amplio de características (de 30 a 60) que incluyen la presencia de enfermedades, déficits funcionales y mentales, alteraciones de laboratorio u otras: a mayor número de problemas, mayor fragilidad. La presencia de eventos adversos se debe a la vulnerabilidad generada por el número de déficits detectados y no por el efecto de cada uno de ellos de manera independiente[6]. De esta manera, las personas partirían del estado de robusto, sin discapacidad, hasta un estado de discapacidad grave, expresión del máximo grado de fragilidad debido a la suma de múltiples enfermedades. Por lo tanto, la enfermedad es un elemento constituyente de la fragilidad y la discapacidad es reflejo del mayor grado de fragilidad.

El modelo fenotípico de fragilidad física, definido en el 2001 por el grupo de Linda Fried según los resultados del *Cardiovascular Health Study* (CHS), es probablemente el más usado actualmente. La fragilidad se considera una etapa previa al proceso de discapacidad, que se manifiesta clínicamente por la presencia de deterioro en cinco áreas objetivas (pérdida de peso, baja energía, escasa actividad física, debilidad y lentitud), que definen tres niveles de fragilidad (robusto, prefrágil y frágil). Las personas con deterioro en tres de los cinco parámetros analizados son consideradas frágiles, con uno o dos prefrágiles y aquellos sin alteraciones, robustos. En este caso, aunque la fragilidad y la discapacidad pueden sobreponerse, son entidades diferentes, siendo la enfermedad un factor contribuyente a la fragilidad, pero no parte de él. Este modelo, con fuertes

bases biológicas, ha permitido una mayor caracterización e individualización de los pacientes en estado de prediscapacidad, permitiendo su detección y la prevención de la discapacidad.

Fragilidad, discapacidad y multimorbilidad son, por tanto, entidades diferentes, aunque coinciden con frecuencia[1]. Como se ha comentado, la fragilidad es un proceso dinámico, con transiciones espontáneas entre una y otra categoría aunque la mayoría de las personas tienden a transitar a un nivel de mayor fragilidad más que a la mejoría (FIGURA 1). Una vez se establece y continua su curso natural, es habitual que aparezcan otros síndromes geriátricos[3].

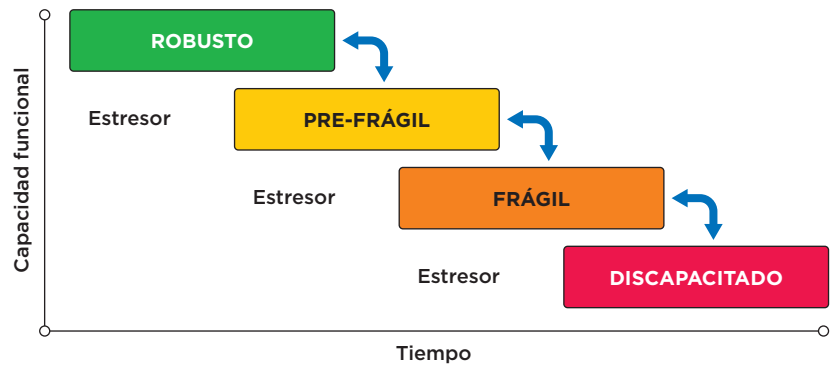

FIGURA 1. Concepto y proceso de desarrollo de fragilidad.

Epidemiología

La prevalencia de la fragilidad varía según el criterio de fragilidad empleado y los criterios de inclusión y exclusión de cada estudio[1]. Se estima que, en Europa, la prevalencia de fragilidad oscila alrededor de un 15% en adultos de 65 años o más y se incrementa hasta un 25% en mayores de 85 años. En general, la prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres, en minorías étnicas y en grupos con menor nivel socioeconómico[5].

EN EUROPA LA PREVALENCIA OSCILA ALREDEDOR DE UN 15% EN ADULTOS ≥65 AÑOS, INCREMENTÁNDOSE HASTA UN 25% EN >85 AÑOS

Existe una elevada incidencia de cáncer y tumores hematológicos en personas mayores. En Estados Unidos el 53% de los nuevos casos de cáncer se dan en personas de 65 años o más[7] y representan el 80% de las muertes[8] por cáncer cada año. El cáncer se asocia en muchos casos a fragilidad y a otras enfermedades; hasta el 70% de los pacientes mayores tienen 3 o más comorbilidades. El cáncer también se asocia a la fragilidad. La prevalencia de fragilidad en pacientes mayores con cáncer oscila entre el 39% y el 72%[2].

Fisiopatología y factores de riesgo

La fragilidad es consecuencia casi siempre de un proceso global multicausal. Existen numerosos factores, tanto genéticos como ambientales, implicados en el deterioro de los sistemas fisiológicos que condicionan el estado de fragilidad. El envejecimiento es considerado el resultado de la acumulación de daño celular y molecular a lo largo de la vida, a pesar de los mecanismos de reparación y la capacidad de reserva de los diferentes sistemas. No todos los cambios biológicos relacionados con la edad ocurren en todos los órganos y tejidos al mismo tiempo; además, no son necesariamente deletéreos, y los cambios intrínsecos se ven fuertemente afectados por las enfermedades crónicas y otros factores extrínsecos, de manera que los resultados adversos pueden ser en gran medida evitados o modificados[9]. Todo ello lleva a diferenciar la edad cronológica de la edad biológica. La elevada prevalencia de cáncer en personas mayores pone de manifiesto la estrecha relación biológica entre el envejecimiento y el cáncer, constituyendo dos caras de un mismo proceso celular y molecular subyacente. Sin embargo, se desconoce el punto exacto a partir del cual la fragilidad se empieza a hacer evidente.

Se ha comprobado la relación del desarrollo de fragilidad con marcadores inflamatorios como las interleuquinas (IL) y la proteína C reactiva (PCR), implicados en la activación de vías inflamatorias, así como con la disminución de niveles de IL-10, una citoquina antiinflamatoria, que condicionan un estado inflamatorio mantenido en el tiempo que provoca el catabolismo del músculo esquelético y del tejido adiposo, lo que contribuye la debilidad muscular y la pérdida de peso características de la fragilidad[9]. La pérdida progresiva de fuerza y masa muscular, denominada sarcopenia, se considera actualmente uno de los componentes fundamentales de la fragilidad física. En cuanto al desarrollo de cáncer, se ha visto que

la inflamación crónica aumenta el riesgo de su aparición, así como su progresión y metástasis. Las citoquinas inflamatorias favorecen la supervivencia y proliferación de las células tumorales, a través de la angiogénesis. De esta manera, el proceso llamado *inflammaging* parece el principal punto de unión entre el envejecimiento, la fragilidad y el cáncer.

El envejecimiento también se caracteriza por un deterioro progresivo del sistema inmune conocido como inmunosenescencia, que lleva al fracaso de los mecanismos inmunes antitumorales.

En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de fragilidad, los mayores contribuyentes a la misma son dos hábitos de vida: una mala alimentación (especialmente en el consumo de proteínas) y un bajo nivel de actividad física, especialmente cuando se mantienen a lo largo de muchos años de la vida adulta. Otro factor de riesgo es la multimorbilidad, definida como la coexistencia de múltiples enfermedades y condiciones médicas en un mismo individuo, así como la polifarmacia (FIGURA 2). Todos ellos son factores potencialmente modificables y susceptibles de ser incluidos en las estrategias de prevención de fragilidad.

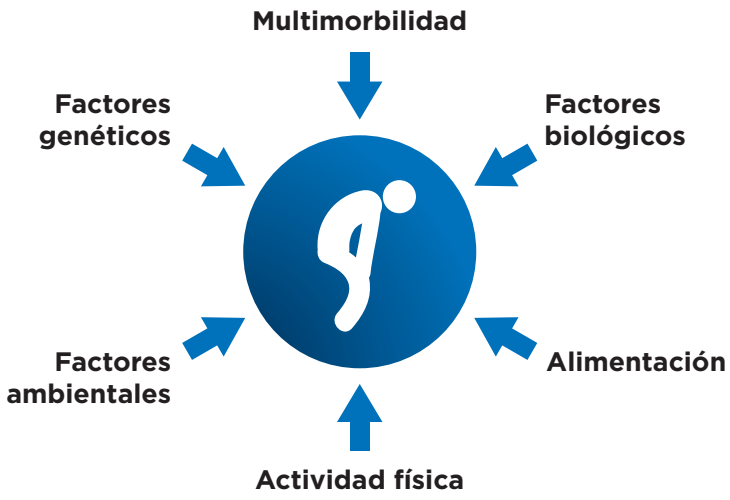

FIGURA 2. Factores que interactúan condicionando el estado de fragilidad.

¿Cómo evaluar la fragilidad en la práctica?

El clínico que quiere empezar a medir la fragilidad en sus pacientes se encuentra normalmente confuso ante la proliferación de las escalas y medidas de fragilidad. Se han desarrollado en los últimos años más de 20 herramientas que buscan detectar fragilidad o sus consecuencias a partir del juicio clínico, la exploración física, marcadores biológicos o moleculares, o incluso del uso de bases de datos, ya sea de manera aislada o en combinación. Existen tanto escalas de cribado como medidas diagnósticas.

La Conferencia Internacional de Fragilidad y Sarcopenia (ICFSR) aconseja el uso de tres herramientas de cribado de fragilidad: la *Rockwood's Clinical Frailty Scale* (CFS), la escala FRAIL y la *Edmonton Frailty Scale* (EFS)[5]. La CFS se basa en el juicio clínico y consiste en una escala pictórica de nueve niveles, cada uno asociado a la descripción de un estado de fragilidad, incluyendo también la discapacidad. Es fácil de aplicar, pero no parece útil para tomar decisiones en función de sus resultados. La escala FRAIL comprende cinco elementos: la fatiga, la resistencia, la deambulación, las enfermedades y la pérdida de peso. Se puede hacer en pocos minutos y tiene una fiabilidad similar a la del fenotipo de Fried en detectar personas vulnerables. La EFS incluye nueve ítems: estado y limitación

Se recomienda realizar un cribado de fragilidad en todos los mayores de 65 años.

funcional, estado de salud autoevaluado, estado general, cognición, soporte social, estado de ánimo, polifarmacia y continencia, y se usa comúnmente en el ámbito hospitalario[5]. Empiezan a surgir publicaciones usando las dos últimas en pacientes oncológicos.

La fragilidad se ha incorporado al campo de la Oncología en los últimos años, generalmente como una forma de ayudar a decidir la selección del tratamiento. El modelo teórico busca clasificar a los pacientes como aptos (robustos, *fit*), vulnerables (hoy se denominan frágiles) y dependientes o en necesidad de cuidados paliativos (antes se llamaban frágiles, lo que ha complicado la interpretación de la literatura). Dentro de este modelo, se fueron desarrollando instrumentos de cribado empleados con frecuencia en hematología y oncología para hacer esta clasificación, como el *Geriatric 8* (G8) o el *Vulnerable Elderly Survey* (VES 13), que han alcanzado un importante grado de difusión, o más recientemente la *Geriatric Assessment in Hematology* (GAH), validada para pacientes con neoplasias hematológicas malignas y promovida por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia para sus registros. Dichas herramientas añaden información a la aportada por los métodos empleados clásicamente en la toma de decisiones como el *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOF-PS) o la escala de Karnofsky, que no tienen en cuenta la reserva fisiológica y tienen escaso valor predictivo comparadas con las anteriores[7].

El G8, fue una de las primeras escalas diseñadas específicamente para pacientes mayores con cáncer. Incluye 8 ítems que evalúan múltiples dominios incluidos en la valoración geriátrica integral (VGI), siete proceden del *Mini Nutritional Assessment Questionnaire* (MNA) y el octavo corresponde a la edad del paciente. Se obtiene un resultado final de 0 a 17 y el punto de corte para riesgo de fragilidad se sitúa en ≤14[10]. Aunque inicialmente fue elaborada para detectar a aquellos pacientes que se beneficiarían de una VGI, se ha comprobado que puntuaciones ≤14 asocian peores resultados a quimioterapia y/o radioterapia, como ocurre en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello con progresión locorregional[11]. Una vez realizado el cribado, aquellos con resultado positivo deberían idealmente someterse a una VGI completa.

La investigación reciente está buscando marcadores objetivos de fragilidad que se puedan incorporar a la práctica clínica habitual. Los estudios sobre biomarcadores en sangre aún están en fases tempranas. Se ha propuesto el uso

de la fuerza de prensión (*handgrip strenght*), ya que la pérdida de ésta ha demostrado tener una fuerte asociación con discapacidad, morbilidad y mortalidad[12]. Hoy día la baja fuerza de prensión supone un diagnóstico de presunción de sarcopenia (sarcopenia probable), uno de los sustratos biológicos de la fragilidad. Desde una visión más amplia de la fragilidad, es preferible usar medidas de rendimiento físico, que van más allá del músculo. En esta línea existen dos medidas extremadamente útiles y bien validadas: la velocidad de la marcha y la *Short Physical Performance Battery* (SPPB)[13].

Sin embargo, si tuviéramos que elegir uno, sería la velocidad de la marcha, marcador seguro y fiable de fragilidad, cuyo principal sustrato es la sarcopenia. La disminución de la velocidad de la marcha no es solo un criterio de fragilidad, sino que es una manifestación de fragilidad preclínica, lo que permite una pronta intervención.

¿Quién debería ser evaluado?

Según las guías clínicas publicadas en el 2019 por la ICFSR, se debe ofrecer el cribado de fragilidad a todos los adultos con 65 años o más mediante una herramienta rápida y validada, adaptada al contexto de cada paciente, debiendo realizarse una evaluación clínica más completa en todos los pacientes con cribado positivo para fragilidad o prefragilidad[5].

> LA MEDIDA DE LA FRAGILIDAD PERMITE LA ESTRATIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES, DE FORMA QUE PUEDAN OFRECERSE TRATAMIENTOS MÁS ADECUADOS

En Inglaterra, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomienda la evaluación de la fragilidad en todos los pacientes mayores con multimorbilidad. Otros organismos, como el *Canadian Frailty Network* y en la Guía de Asia y el Pacífico de práctica clínica para el manejo de la fragilidad, también recomiendan su cribado en todas las personas mayores que entren en contacto con el sistema sanitario[3]. Además, por consenso internacional, se aconseja su implementación antes del tratamiento con quimioterapia, una cirugía o de procedimientos cardiacos, para valorar su adecuación[2]. Por tanto, la detección de la fragilidad va hoy día mucho más allá de una sola especialidad y deberá ir extendiéndose gradualmente a todos los entornos en los que se atiendan personas mayores.

La fragilidad en los pacientes oncológicos

La fragilidad está ganando rápidamente importancia en el tratamiento de los pacientes mayores con enfermedades oncológicas. La medida de la fragilidad permite la estratificación y clasificación de los pacientes, de forma que puedan ofrecerse los tratamientos más adecuados: desde un tratamiento completo similar al de pacientes más jóvenes en personas consideradas como robustas a un enfoque solamente paliativo en aquellos en quienes es improbable que el tratamiento oncológico ofrezca más beneficios que riesgos. La gama intermedia, que corresponde a los pacientes frágiles, parece beneficiarse tanto de tratamientos adaptados en su intensidad como de una VGI completa que detecte problemas asociados que puedan mejorar la tolerancia del tratamiento o el pronóstico. La fragilidad tiene capacidad predictiva del pronóstico vital y clínico, incluidas las complicaciones derivadas de la toxicidad del tratamiento oncológico, mejorando generalmente la capacidad predictiva de los marcadores pronósticos biológicos habituales de cada enfermedad oncológica.

Estratificación

Como se ha mencionado anteriormente, existen varias herramientas de cribado de fragilidad que pueden usarse en estos pacientes. En neoplasias nefrourológicas, además del G8 y del VES-13, el uso del *Modified Frailty Index* (mFI) permite la estratificación de los pacientes en función del riesgo quirúrgico y el pronóstico de la enfermedad[14]. La Sociedad Europea de Cirugía Oncológica, junto con la Sociedad de

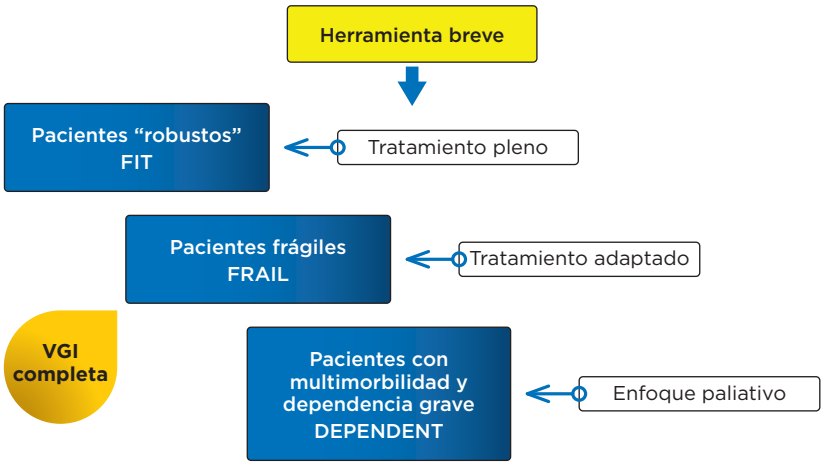

FIGURA 3. *Toma de decisiones en pacientes con neoplasias.*

Coloproctología y la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica, han diseñado un algoritmo para el manejo personalizado de los pacientes mayores con cáncer colorrectal. De esta manera, todos los pacientes con más de 70 años y diagnóstico de cáncer colorrectal se deben someter antes del inicio del tratamiento a un cribado de fragilidad que incluye: el G8, el Mini-Cog, el *Timed Up and Go* (TUG) que consiste en cronometrar cuánto tiempo tarda el paciente en levantarse de una silla, caminar tres metros y volver a sentarse, siendo patológico >20 segundos; y el número de caídas en los últimos seis meses. Dicha valoración permite la identificación de aquellos que se beneficiarían de una VGI y de la participación de un geriatra en la optimización del tratamiento[15]. En los tumores de cabeza y cuello el G8 ha mostrado tener una sensibilidad del 94,1% y una especificidad del 83,3% para valoración de fragilidad, garantizando así la clasificación de los pacientes[16]. El esquema general de estos modelos de estratificación se describe en la FIGURA 3.

Capacidad pronóstica

Como se ha mencionado antes, la medida de la fragilidad mejora la capacidad predictiva de los marcadores pronósticos biológicos habituales de la mayoría de las enfermedades oncológicas[17].

La cirugía es un componente esencial de la terapia oncológica y, en muchos casos, la única opción curativa. La fragilidad es un fuerte predictor del resultado posoperatorio, puesto que supera el condicionante de la edad y la evaluación órgano-específica[17]. Existen estudios que demuestran la relación entre fragilidad y el desarrollo de complicaciones tras la cirugía de cáncer colorrectal, de neoplasias gástricas, urológicas y de tumores de cabeza y cuello, entre otros[14]. Asimismo, se ha comprobado que la fragilidad se asocia a mayor gasto sanitario y a mayor número de reingresos hospitalarios[8].

Por otro lado, los pacientes frágiles presentan menor supervivencia a corto y largo plazo tras una cirugía. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que los pacientes frágiles, usando como medida exclusivamente la presencia de sarcopenia, que se someten a resección o trasplante de carcinoma hepatocelular presentan menor supervivencia a largo plazo[8]. En los pacientes con tumores de cabeza y cuello sometidos o no a tratamiento quirúrgico, la detección de fragilidad se ha relacionado con mortalidad a dos años[16].

Por último, en cuanto al tratamiento con radioterapia, la sarcopenia se ha asociado a peor control locorregional y a una disminución de la supervivencia relacionada con la enfermedad tras el tratamiento los tumores de cabeza y cuello[11].

Los pacientes frágiles tienen también un mayor número de complicaciones y mortalidad, además de aquellas relacionadas con una mayor toxicidad del tratamiento[18].

Selección y toxicidad del tratamiento

Los pacientes mayores con cáncer son muchas veces discriminados por su edad cronológica en la investigación clínica de tratamientos que podrían ser beneficiosos. En muchos tipos de neoplasias los pacientes mayores suelen ser infratratados por su edad o sobretratados para su grado de fragilidad. Muchas veces las decisiones de tratamiento se basan en la impresión clínica del médico del grado de fragilidad, sin ningún soporte objetivo. La *National Cancer Network* de UK demostró que los pacientes mayores con tumores sólidos se intervenían menos que los más jóvenes, sometiéndose en comparación, a mayor número de resecciones locales, lo que resulta en peores resultados. La quimioterapia es ampliamente usada no solo con fines curativos si no para enlentecer la progresión de nu-

merosas neoplasias metastásicas. La presencia de fragilidad se ha asociado a mayor riesgo de toxicidad y a una menor tolerancia del tratamiento quimioterápico[8].

Oncogeriatría

No obstante, cada vez se es más consciente de la importancia de una valoración individual antes de establecer el plan terapéutico. Los médicos especialistas que se enfrentan al tratamiento de un paciente oncológico buscan herramientas que permitan mejorar el pronóstico y reducir la toxicidad del tratamiento. Para ello, la Geriatría ofrece a través de la valoración geriátrica integral y la detección de fragilidad, un enfoque multidisciplinar que aporta información pronóstica y ayuda en la toma de decisiones y en la selección de un tratamiento individualizado.

No es sorprendente, por ello que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes modelos de colaboración entre geriatras y médicos oncólogos y hematólogos, desarrollando un área asistencial que hoy se conoce como Oncogeriatría. Por un lado están los modelos integrados, con *participación* conjunta de las distintas especialidades en la toma de decisiones; por otro lado, el modelo de *colaboración*, con intercambio de habilidades y, por último, el de cribado básico, en el que se realiza un cribado de fragilidad en la consulta de oncología con la realización posterior de una VGI completa en los pacientes en riesgo[2].

En cualquiera de estos modelos se distinguen al menos tres grupos de pacientes (FIGURA 4). Los mayores robustos son candidatos a un tratamiento activo similar al de los pacientes más jóvenes. Los frágiles (o prefrágiles) se benefician de un preacondicionamiento a diferentes niveles según los déficits detectados, como puede ser nutritivo o de actividad física, de cara a mejorar su estado y así poder enfrentarse a la terapia

FIGURA 4. Factores que interactúan condicionando el estado de fragilidad.

estándar o a una más adaptada. A algunos de ellos será preciso ofrecerles un tratamiento menos agresivo junto con un seguimiento por parte del especialista en Geriatría del resto de síndromes y patologías que padezcan. Y, por último, los pacientes con discapacidad grave establecida son generalmente candidatos a una terapia de enfoque paliativo. Las escalas de cribado y el uso de la VGI cuando esté indicado permiten establecer un plan de actuación por problemas, adaptado a cada paciente, evitando así efectos adversos, mejorando globalmente los resultados. En una revisión reciente se comprobó que la VGI modifica el plan de tratamiento de los pacientes con cáncer entre un 20% y un 49%, llevando una reducción de la agresividad de la terapia en aproximadamente el 50% de los casos[7]. Sin embargo, son necesarios más estudios para protocolizar las actuaciones a cada nivel.

Tratamiento de la fragilidad

Reducir la prevalencia o la gravedad de la fragilidad tiene numerosos beneficios para el individuo, su familia y la sociedad. El objetivo de su tratamiento es mantener la independencia funcional y la calidad de vida, evitando hospitalizaciones innecesarias y cuidados prolongados en el tiempo[3]. La ICFSR recomienda la elaboración de un plan de cuidados que ante todo respete los objetivos y preferencias del paciente y sea acorde al grado de fragilidad. El plan de atención integral a la fragilidad debería abordar sistemáticamente, en primer lugar, las enfermedades y otros factores desencadenantes o agravantes, como la polifarmacia o la sarcopenia, dada la estrecha relación entre la disminución de fuerza muscular y fragilidad, así como, otras causas tratables de pérdida de peso y de fatiga (depresión, anemia, hipotensión, hipotiroidismo y déficit de vitamina B_{12} y folato)[5].

Además, en cualquier paciente frágil, el ejercicio físico, principalmente de resistencia (fuerza muscular), y la adecuada ingesta de proteínas constituyen la primera línea de tratamiento. La guía clínica más reciente ofrece una recomendación fuerte sobre el uso de ejercicio físico. Sin embargo, todavía no está clara la intensidad, la frecuencia, el tiempo y el tipo de ejercicio físico requerido. Los ejercicios multicomponente (aeróbico, resistencia, equilibrio y flexibilidad) parecen ser apropiados para estos pacientes. No basta recomendarles que caminen, ya que cualquier programa debe incluir ejercicios de resistencia muscular.

La evidencia sobre la intervención nutricional es más débil. Las organizaciones internacionales han aumentado los requerimientos de proteínas en la dieta desde 0,8 g/kg peso/día (adultos) a 1-1,2 g

(mayores sanos) e incluso 1,5-2 g (mayores enfermos o gravemente enfermos). En un paciente en tratamiento oncológico es apropiado asegurar un aporte calórico suficiente y aumentar las proteínas con un objetivo de 1,5 g/kg peso/día. Esto no siempre puede conseguirse con la dieta solamente –al menos no rápidamente–, por lo que muchas guías recomiendan la suplementación calórico-proteica con suplementos antes de la cirugía oncológica y durante el tratamiento, al menos en personas malnutridas o en riesgo de desnutrición. No existe un tratamiento farmacológico para el manejo de la fragilidad, pero la retirada de medicación innecesaria sí que aporta beneficios[5].

En los próximos años probablemente se demuestre la utilidad de intervenciones centradas en la fragilidad física y la sarcopenia gracias a estudios como el *Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-componenT Treatment strategies* (SPRINTT), cuyos resultados se publicarán en 2020. Dicho ensayo, desarrollado en 11 países europeos (incluida España), valora el efecto de una intervención multicomponente que incluye actividad física personalizada y programas nutricionales en personas mayores con fragilidad física y sarcopenia en un estado temprano y reversible de discapacidad[1]. El desarrollo de paquetes multicomponente a diferentes niveles asistenciales, incluida la atención domiciliaria, diseñados de manera personalizada (centrada en la persona), constituirán en un futuro la principal herramienta de manejo de la fragilidad.

Conclusiones

A medida que aumenta la supervivencia de las personas mayores con comorbilidades, se extiende el estilo de vida sedentario y hay menos interacción familiar social, la prevalencia de fragilidad aumenta. La fragilidad se asocia a eventos adversos al tratamiento y mortalidad, incrementando los gastos sanitarios y empeorando la calidad de vida. La mayoría de los pacientes mayores, incluyendo aquellos con diagnóstico de cáncer, tienen problemas multiórgano. El concepto de fragilidad permite un cuidado holístico que incluya las prioridades del paciente y/o su familia. El distinguir los pacientes frágiles de los que no lo son permite valorar los riesgos y beneficios de las diferentes intervenciones en cada caso, garantizando la individualización y optimización del tratamiento.

Bibliografía

1 • Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. The Lancet. 2019; 394(10206): 1365-75.

2 • González-Montalvo JI, Ramírez-Martín R, Menéndez Colino R, Alarcón T, Tarazona-Santabalbina FJ, Martínez-Velilla N, et al. Cross-speciality geriatrics: A health-care challenge for the 21st century. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2019 Dec 20 [Epub ahead of print].

3 • Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. The Lancet. 2019; 394(10206): 1376-86.

4 • Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. The Lancet. 2015; 385(9968): e7-9.

5 • Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. J Nutr Health Aging. 2019; 23(9): 771-87.

6 • Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013; 381(9868): 752-62.

7 • Overcash J, Cope DG, Van Cleave JH. Frailty in Older Adults: Assessment, Support, and Treatment Implications in Patients With Cancer. Clin J Oncol Nurs. 2018; 22(6): 8-18.

8 • Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: Implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(5): 362-77.

9 • Zhang X, Meng X, Chen Y, Leng S, Zhang H. The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity. The Cancer Journal. 2017; 23(4): 201-5.

10 • Van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. Journal of Geriatric Oncology. 2019; 10(6): 847-58.

11 • Mady LJ, Nilsen ML, Johnson JT. Head and Neck Cancer in the Elderly. Clinics in Geriatric Medicine. 2018; 34(2): 233-44.

12 • Maurice J. WHO puts healthy ageing on the front burner. The Lancet. 2016; 387(10014): 109-10.

13 • Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of Muscle Function and Physical Performance in Daily Clinical Practice. Calcif Tissue Int. 2019; 105(1): 1-14.

14 • Sheetz T, Lee CT. Frailty and geriatric assessment in urologic oncology: Current Opinion in Urology. 2018; 28(3): 233-42.

15 • Montroni I, Ugolini G, Saur NM, Spinelli A, Rostoft S, Millan M, et al. Personalized management of elderly patients with rectal cancer: Expert recommendations of the European Society of Surgical Oncology, European Society of Coloproctology, International Society of Geriatric Oncology, and American College of Surgeons Commission on Cancer. Eur J Surg Oncol. 2018; 44(11): 1685-702.

16 • Noor A, Gibb C, Boase S, Hodge J-C, Krishnan S, Foreman A. Frailty in geriatric head and neck cancer: A contemporary review. The Laryngoscope. 2018; 128(12): E416-24.

17 • Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older cancer patients: Preoperative geriatric assessment domains and screening tools – A systematic review of systematic reviews. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2017; 43(1): 1-14.

18 • Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Annals of Oncology. 2015; 26(6): 1091-101.

CASO CLÍNICO

Quimioterapia y fragilidad: optimizando el tratamiento en el anciano con cáncer de colon metastásico

Dra. Ana Pertejo Fernández y Dr. Jaime Feliú Batlle
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Se trata de una paciente de 86 años, intervenida de urgencia por un adenocarcinoma de colon en estadio III. La paciente rechazó recibir adyuvancia, pero a los tres meses de la cirugía se objetivó una recidiva hepática múltiple. La paciente, considerada como frágil desde las consultas de Oncogeriatría, aceptó entonces iniciar tratamiento con capecitabina-bevacizumab, con una excelente respuesta.

Antecedentes

Mujer de 86 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, asma, insuficiencia venosa crónica y poliartrosis. Vive con su marido de 88 años, enfermo de una neoplasia hematológica en fase muy avanzada, siendo ella la cuidadora principal. Tiene una única hija que vive próxima a su domicilio y atiende en los cuidados.

Enfermedad actual

El debut clínico se produjo como un cuadro de obstrucción intestinal que requirió de una intervención quirúrgica urgente mediante la realización de una hemicolectomía izquierda, con resultado anatomopatológico de un adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado pT4aN1bM0 R0, RAS mutado, con estabilidad de microsatélites.

La paciente acudió a la primera consulta de Oncología acompañada por su hija, después de recuperarse de la cirugía. Se le informó del diagnóstico, así como de la necesidad de recibir tratamiento adyuvante con capecitabina en monoterapia. Sin embargo, a pesar de entender los riesgos de recidiva, en ese momento la paciente rechazó recibir ningún tipo de tratamiento con quimioterapia. Ella era la cuidadora principal de su marido, quien se encontraba en la fase terminal de una neoplasia hematológica en estado muy avanzado y con necesidad de ingresos muy frecuentes, y no quería que las potenciales complicaciones del tratamiento con quimioterapia le hicieran perder autonomía y, por tanto, le limitaran o impidieran el cuidado de su marido. Por todo ello, finalmente no se administró tratamiento adyuvante y se iniciaron las revisiones.

Exploración física y exploraciones complementarias

La paciente había sido remitida al alta de Cirugía general, no solo a las consultas de Oncología, sino también a las consultas de Oncogeriatría. En la valoración geriátrica integral realizada en dicha consulta la paciente presentaba:

- **Situación funcional:** índice de Barthel 100/100, Lawton 6/8. Deambula sin apoyos, independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria, independiente para casi todas las actividades instrumentales (precisa ayuda cuidados de la casa).
- **Situación mental**: test de Pfeiffer: 0 errores. No deterioro cognitivo, ánimo depresivo en relación con deterioro funcional de su marido.
- **Riesgo de caídas**: riesgo bajo, barreras arquitectónicas en domicilio (vive en un tercero sin ascensor)
- **Valoración nutricional**: Desnutrición calórico-proteica leve. Anemia ferropénica secundaria a pérdidas digestivas.
- **Valoración de la fragilidad**:
  - Fragilidad física: velocidad de la marcha: 0,65 m/s (<0,8 m/s: fragilidad).
  - Fragilidad multicomponente: índice frágil-VIG: 0,32 (≥0,2: frágil).

Por parte de Oncogeriatría fue diagnosticada como paciente con fragilidad leve, potencialmente reversible, que podría beneficiarse de una intervención de prehabilitación para recibir un tratamiento adaptado. Le prescribieron la realización de una serie de ejercicios de fisioterapia en el domicilio, así como administración de hierro intravenoso en la consulta y suplementos nutricionales.

Las exploraciones complementarias realizadas para la primera revisión de Oncología tres meses después, con una analítica completa y una tomografía computarizada (TC), mostraron una elevación del antígeno carcinoembrionario a 42 ng/ml (normal: <5,0) y una recidiva de la enfermedad, con afectación hepática metastásica múltiple.

Diagnóstico

Adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado pT4aN1bM0 R0, RAS mutado, con estabilidad de microsatélites, invasión linfovascular y debut con obstrucción intestinal, estadio IIIC. Recidiva hepática a los tres meses de la intervención.

Tratamiento

La paciente acudió a la consulta de Oncología a recibir los resultados de la primera revisión. Se le explicó la nueva situación clínica de enfermedad metastásica y se valoró nuevamente la posibilidad de iniciar un tratamiento con quimioterapia. En esta ocasión, la paciente acababa de quedarse

viuda, funcionalmente no había sufrido variaciones respecto a la consulta previa y, salvo el cuadro depresivo reactivo a la situación vital, se encontraba con buen estado general, con un ECOG 1 condicionado fundamentalmente por la astenia. Valorando las diferentes opciones de tratamiento, y teniendo en consideración la valoración geriátrica reciente que informaba se trataba de una anciana frágil pero potencialmente reversible, se inició tratamiento de primera línea con capecitabina (a dosis de 1.000 mg/m^2 dos veces al día) y bevacizumab, puesto que en esta ocasión la enferma sí aceptó recibir tratamiento, siempre con la condición de preservar todo lo posible su funcionalidad y calidad de vida.

Evolución

La paciente consiguió una adecuada respuesta al tratamiento quimioterápico, con una reducción del 20% inicial de las lesiones, manteniendo posteriormente una estabilización de la enfermedad sin evidencia de progresión hasta la fecha. Todo ello con una aceptable tolerancia, presentando eventos adversos leves en su mayoría y manejables, como eritrodisestesia palmoplantar, astenia y mucositis, todos ellos de grado 1. Como único evento adverso moderado, presentó un síndrome diarreico de grado 3 relacionado con la capecitabina, al intentar un ascenso de dosis que requirió de ingreso hospitalario para reposición hidroelectrolítica. Dado que analíticamente se tuvieron que retrasar en varias ocasiones los ciclos por una trombopenia de grado 2, se acordó administrar los ciclos cada 4 semanas, consiguiendo una adecuada tolerancia con esa pauta de administración. En ningún momento presentó un empeoramiento de su hipertensión arterial ni una proteinuria que obligara a la suspensión del bevacizumab. En la última TC realizada la paciente continúa con estabilización de la enfermedad y una funcionalidad que le permite mantener su autonomía y una buena calidad de vida, con una supervivencia libre de progresión de 14 meses.

Discusión

La edad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer. La mediana de edad para el diagnóstico de cáncer de colon es de 69 años, con al menos el 70% de los casos producidos en pacientes por encima de los 65 años, y un 40% de los casos en pacientes mayores de 75 años. Esta población de mayores de 70-75 años es un grupo muy heterogéneo, que comprende desde pacientes "robustos", en muy buenas condiciones generales, a otros muy frágiles. Tradicionalmente, este grupo de pacientes de mayor edad ha sido poco estudiado y poco representado en los ensayos clínicos, por lo que la evidencia científica respecto al mejor tratamiento oncológico y toxicidades del mismo es escasa.

Los pacientes de edad más avanzada tienen, por lo general, menos probabilidades de poder recibir un tratamiento estándar para su enfermedad oncológica, no por la edad biológica sino por un estado funcional generalmente más deteriorado, mayores comorbilidades y, con frecuencia, una mayor toxicidad a los tratamientos. No obstante, estudios recientes muestran cómo aquellos pacientes "robustos" de edad avanzada pueden recibir el mismo tratamiento que pacientes más jóvenes, mientras que

el tratamiento de aquellos pacientes con una mayor fragilidad sigue siendo motivo de controversia[1].

La fragilidad es un concepto en auge en los últimos años. Hace referencia a la disminución de las reservas fisiológicas que afecta a múltiples sistemas, a una menor capacidad de respuesta y una mayor vulnerabilidad frente a posibles eventos adversos. Es un importante predictor de mortalidad en el paciente oncológico y uno de los principales motivos por los que se limitan los tratamientos en este grupo de edad. Es, por tanto, muy importante identificar a aquellos pacientes frágiles y vulnerables[2]. Sin embargo, ni la historia clínica habitual, ni los índices/escalas de situación basal tales como el ECOG-PS (*Performance Status*) o índice de Karnofsky utilizados habitualmente en la consulta de Oncología, ayudan a identificar esta fragilidad. Un adecuado abordaje del paciente de edad avanzada deberá contemplar una evaluación minuciosa que tenga en cuenta la edad fisiológica del anciano, y no su edad biológica, la expectativa de vida del mismo, su fragilidad, los deseos del paciente y su familia, la calidad de vida y la tolerancia al tratamiento, todo ello bajo un enfoque multidisciplinar que logre individualizar el tratamiento.

La valoración geriátrica integral (VGI) es una herramienta fundamental que permite realizar esta evaluación de forma adecuada, e incluso ayuda a orientar la toma de decisiones individualizadas en los ancianos con diagnóstico de cáncer (FIGURA 1). Puesto que la VGI consume mucho tiempo en la consulta diaria, se han desarrollando distintas herramientas de cribado para identificar a aquellos ancianos que se beneficien de realizar una VGI y aquellos en los que ésta no sea necesaria. Dentro de estos modelos de cribado, los más conocidos son el cuestionario Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) y el cuestionario G-8. La VGI ayuda a detectar las prioridades del paciente, sus expectativas de vida con calidad, descubre situaciones de fragilidad y atiende a los posibles déficits no obvios (síndromes geriátricos), a optimizar y adecuar los tratamientos tanto oncológicos como no oncológicos. Además, tiene interés pronóstico, ya que predice supervivencia por sí sola; predice también la toxicidad de la quimioterapia, y la mortalidad quirúrgica y global[1,2].

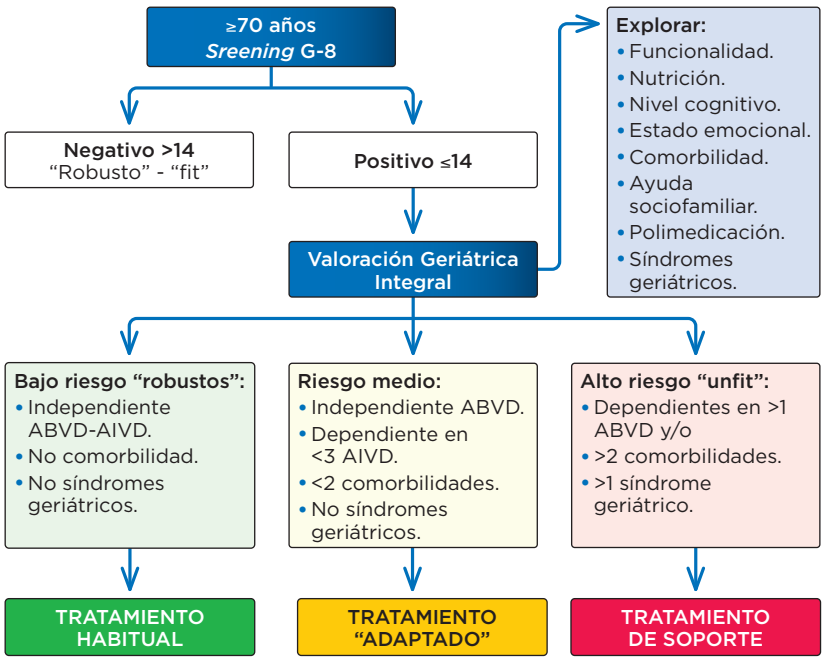

FIGURA 1. *Valoración geriátrica integral a los pacientes considerados de "alto riesgo" en el cribado.*
Adaptada de: Oncologist. 2017; 22(8):934-43.

Nuestra paciente obtuvo una puntuación de 10 en el cuestionario G-8, por lo que fue sometida a una valoración geriátrica integral en la que se detectaron varios déficits, y se la clasificó como paciente frágil, para que en Oncología pudiéramos adaptar el mejor tratamiento a su situación.

El objetivo de la quimioterapia paliativa para el CCRm en el anciano deber ser el mismo que en el paciente más joven, pero prestando especial interés a la toxicidad producida por el tratamiento. La quimioterapia en el CCRm ha demostrado también, en los pacientes de edad más avanzada, mejorar los resultados en cuanto a supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP), frente a un tratamiento basado exclusivamente en cuidados de soporte[1]. Sin embargo, la evidencia científica es escasa y los resultados provienen por lo general de análisis de subgrupos. Aunque en los últimos años se están empezando a llevar a cabo ensayos clínicos fase II y III, los pacientes reclutados son por lo general "robustos" y

con una buena funcionalidad, por lo que esos ancianos más frágiles siguen sin estar representados[1].

Quizá la cuestión más importante a la hora de plantarse el tratamiento en estos pacientes es la elección entre esquemas de poliquimioterapia o monoterapia. Las fluoropirimidinas siguen siendo la base del tratamiento para el CCRm, también para los ancianos, pero dependiendo del esquema y vía de administración, la eficacia y el perfil de toxicidades serán también diferentes. En este sentido se han realizado diversos trabajos, con resultados dispares en ocasiones en cuanto a SG y SLP. Sin embargo, parece haber consenso en que los regímenes de poliquimioterapia deberían reservarse para los ancianos "robustos", dada la mayor incidencia de efectos secundarios en los más frágiles[3].

Las combinaciones basadas en oxaliplatino y 5-Fu (MRC FOCUS2)[4] son un tratamiento eficaz y seguro para aquellos ancianos "robustos", recomendándose por lo general iniciar el tratamiento con reducciones de dosis del 20% y escalar posteriormente según la tolerancia. Estos esquemas han conseguido mejorías frente a los regímenes basados en 5-Fu/leucovorin en monoterapia para este subgrupo de pacientes; sin embargo, el hecho de precisar una administración intravenosa, las visitas frecuentes al hospital y un mayor riesgo de eventos trombóticos o infecciones asociadas al catéter, hizo que se plantearan alternativas orales como las combinaciones con capecitabina. Así, el estudio BECOX[5] mostró cómo la combinación de bevacizumab y XELOX, seguida de bevacizumab y capecitabina, era un tratamiento seguro y eficaz para aquellos pacientes mayores de 70 años "robustos", con un perfil de toxicidades manejable y similar al de los pacientes más jóvenes. Evidencia similar se ha encontrado con las combinaciones de irinotecán y 5-Fu/leucovorin[6], las cuales parecen ser seguras y eficaces para pacientes ancianos "robustos", sin haber encontrado una mayor incidencia de diarrea, infecciones u otros eventos adversos relacionados con la edad. Se prefiere la administración en forma de infusión continua de 5-Fu frente a la administración combinada con capecitabina (XELIRI) en pacientes mayores de 70 años, puesto que ésta última presenta peores tasas de respuesta y claramente mayor incidencia de astenia, deshidratación y eventos adversos digestivos, incluso a pesar de iniciar el tratamiento con dosis inferiores.

La capecitabina en monoterapia ha demostrado ser un fármaco eficaz, fácil de administrar y con un perfil favorable de toxicidad, incluso para aquellos ancianos más frágiles[7]. La dosis de inicio dependerá del estado funcional del paciente y del aclaramiento de creatinina, aunque como se muestra en diversos estudios[4,8], muchos autores recomiendan iniciar a dosis de 1.000 mg/m^2 en lugar de 1.250 mg/m^2 dos veces al día, y escalar la dosis según la tolerancia. Aunque es un fármaco bien tolerado, parece tener algo más toxicidad que las infusiones de 5-Fu en monoterapia, sobre todo para aquellos de mayor edad dentro de los ancianos, y aquellos más frágiles. La adición de bevacizumab al tratamiento con capecitabina en monoterapia (AVEX)[8] consigue mejorar las cifras de SLP también en el anciano, con un perfil de toxicidad manejable y similar al presentado en estudios previos de pacientes más jóvenes.

Otro fármaco en monoterapia manejado de forma habitual en los pacientes de edad avanzada es el TAS-102 (trifluridina/tipiracilo). Estudios recientes muestran una toxicidad en pacientes ancianos similar a la ya conocida en los más jóvenes, sin eventos adversos

inesperados, planteándose como una opción válida y bien tolerada para estos pacientes. De hecho, un reciente estudio fase II que evalúa la eficacia y seguridad de TAS-102 como tratamiento de primera línea combinado con bevacizumab en pacientes mayores de 70 años muestra que es una combinación eficaz y favorable para pacientes mayores, con un perfil de toxicidades aceptable (precisando especial atención los eventos adversos hematológicos) [9].

Aunque con los esquemas de quimioterapia se tiene cada vez mayor evidencia en la población anciana, de las terapias dirigidas se sigue teniendo poca información sobre su seguridad y eficacia. Los pacientes "robustos" incluidos en los ensayos clínicos con estos agentes biológicos parecen tener una efectividad similar en cuanto a SLP y tasas de respuesta; sin embargo, falta información sobre si estas mejorías se traducen también en un beneficio clínico para el paciente y en una mejora de la SG con una calidad de vida aceptable. Se detallan a continuación algunas consideraciones a tener en cuenta con estos fármacos en los pacientes ancianos:

- **Bevacizumab**: el riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales parece estar levemente aumentado en estos pacientes, así como la hipertensión. Habrá que tener especial cuidado en aquellos pacientes con antecedentes de ictus o infarto de miocardio en los 6-12 meses previos, antecedentes de enfermedad tromboembólica o hipertensión no controlada, ya que los riesgos superarán los beneficios.
- **Cetuximab y panitumumab**: son pocos los ensayos clínicos que han abordado la seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, pero los datos que se tienen son similares a los obtenidos en pacientes más jóvenes, tanto en eficacia como en toxicidad. Panitumumab puede ser una buena opción y bien tolerada como tratamiento de primera línea para pacientes ancianos frágiles con tumores RAS *Wild Type*[10].
- **Regorafenib**: no se dispone de datos publicados sobre la seguridad y eficacia en ancianos, aunque un informe preliminar de un análisis preplanificado del ensayo CORRECT sugiere una eficacia similar en pacientes mayores de 65 años que en los más jóvenes. Para la población de edad más avanzada se sugiere empezar por dosis de 80 mg/día e ir escalando en dosis de 40 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de inicio de 160 mg.

El colectivo de pacientes de avanzada edad con cáncer colorrectal metastásico es una población muy heterogénea y que merece una atención especializada. Las decisiones terapéuticas que se tomen en estos pacientes cada vez tienen mayor relevancia, puesto que cada vez se espera que aumente la esperanza de vida de la población. Un tratamiento óptimo deberá comenzar con un adecuado cribado de la fragilidad y un establecimiento de los objetivos del tratamiento mediante la conversación con el paciente anciano, para poder optar al mejor tratamiento, siempre ajustado a sus posibilidades y sus expectativas. En nuestro caso se ha conseguido obtener unas buenas cifras de SLP, preservando una adecuada funcionalidad y calidad de vida, lo cual era el deseo principal de la paciente.

Bibliografía

1. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T. Treatment of colorectal cancer in the elderly. World J Gastrointest Oncol. 2015; 7(10): 204.
2. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. Ann Oncol. 2015; 26(3): 463-76.
3. Cen P, Liu C, Du XL. Comparison of toxicity profiles of fluorouracil versus oxaliplatin regimens in a large population-based cohort of elderly patients with colorectal cancer. Ann Oncol. 2012; 23(6): 1503-11.
4. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial. Lancet. 2011; 377(9779): 1749-59.
5. Feliu J, Salud A, Safont MJ, et al. First-line bevacizumab and capecitabine-oxaliplatin in elderly patients with mCRC: GEMCAD phase II BECOX study. Br J Cancer. 2014; 111(2): 241-8.
6. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). Ann Oncol. 2016; 27(1): 121-7.
7. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: An Oncopaz Cooperative Group Study. J Clin Oncol. 2005; 23(13): 3104-11.
8. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013; 14(11): 1077-85.
9. Makiyama A, Oki E, Miyamoto Y, et al. Bevacizumab plus trifluridine/tipiracil in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (KSCC 1602): A single-arm, phase II study. Ann Oncol. 2019; 30: v234-v235.
10. Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish cooperative group for the treatment of digestive tumours. Eur J Cancer. 2015; 51(11): 1371-80.

CASO CLÍNICO

Abordaje multidisciplinar del paciente anciano con neoplasia vesical infiltrante, a propósito de un caso

Dra. Regina Gironés Sarrió
Servicio de Oncología Médica
Hospital Politècnic
i Universitari La Fe (Valencia)

Dra. Silvia Forcano San Juan
Servicio de Geriatría
Hospital Politècnic
i Universitari La Fe (Valencia)

Dr. Jose Luis Pontones Moreno
Servicio de Urología
Hospital Politècnic
i Universitari La Fe (Valencia)

Dr. Francisco Delgado Oliva
Servicio de Urología
Hospital Politècnic
i Universitari La Fe (Valencia)

Paciente mujer de 83 años, con neoplasia vesical metastásica, a la que se le realizó un abordaje multidisciplinar, incluyendo valoración geriátrica, para adecuar el tratamiento oncoespecífico.

Antecedentes

Paciente mujer, de 83 años de edad, sin alergias conocidas, hipertensa y dislipémica. Sin hábitos tóxicos. En tratamiento con anticoagulación oral por antecedentes de episodios de fibrilación auricular. Tiene insuficiencia renal crónica en estadio III. Sin antecedentes quirúrgicos de interés.

Tratamiento habitual:

- Alopurinol (300 mg): 1 comprimido cada 24 horas.
- Omeprazol (20 mg): 1 cápsula cada 24 horas.
- Torasemida (10 mg): 1 comprimido cada 24 horas.
- Bisoprolol (2,5 mg): 1 comprimido cada 24 horas.
- Simvastatina (20 mg): 1 comprimido cada 24 horas.
- Lorazepam (1 mg): 1 comprimido cada 24 horas.
- Metamizol (575 mg): 1 cápsula cada 24 horas.
- Tramadol (37,5/325 mg): 1 comprimido cada 12 horas.
- Acenocumarol (1 mg): 2 comprimidos cada 24 horas.

Enfermedad actual

Paciente mujer de 83 años, remitida desde Urología tras un diagnóstico de carcinoma infiltrante de vejiga en octubre de 2019. Se realizó un estudio de extensión con tomografía axial computarizada (TAC) que detectó afectación pulmonar y derrame pleural (FIGURA 1). La citología del líquido pleural confirmó la presencia de metástasis pleurales de tumor urotelial. Se solicitó un estudio con PDl-1, que resultó positivo en el carcinoma vesical.

Ante el hallazgo de una neoplasia vesical metastásica y teniendo en cuenta la edad avanzada de la paciente, se solicitó una valoración por el Servicio de Geriatría, previa a la valoración de tratamiento activo.

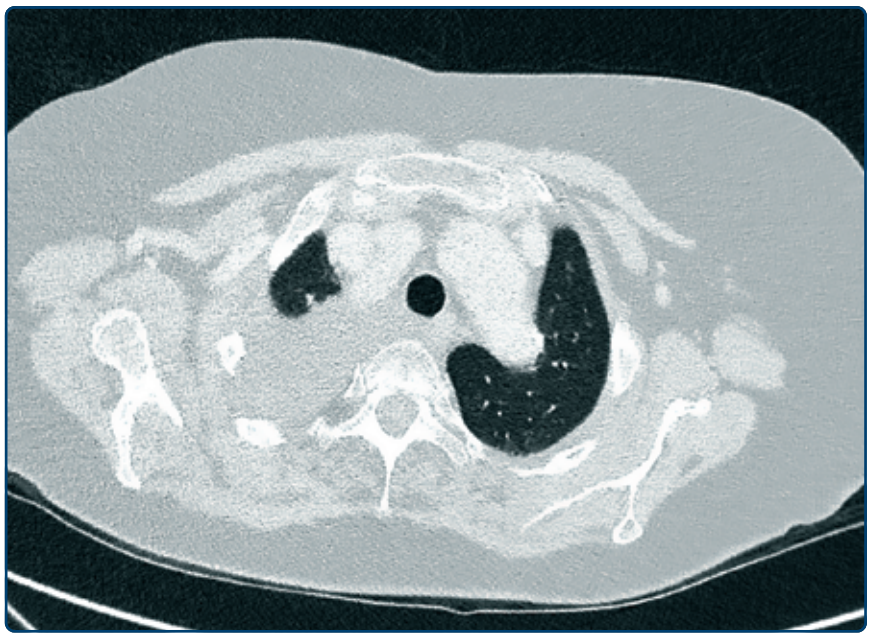

FIGURA 1. Moderado-severo derrame pleural derecho con realce liso de su pared, indicativo de derrame tipo exudado.

Se modificó la pauta anticoagulante y se paso a administrar una heparina de bajo peso molecular.

Valoración en Oncogeriatría

Edad: 83 años.

Valoración Geriátrica Integral:

1. **Funcional**
   - Índice de Barthel: 90/100. **Dependencia leve**. Incontinencia urinaria **pero no** fecal.
   - Índice de Braden: alto riesgo de úlcera por presión (UPP).
   - Índice de Downton: alto riesgo de caídas.
   - Marcha: deambula independiente por interiores, sin ayudas técnicas.
   - Caídas: ninguna en los últimos 6 meses.
2. **Cognitivo**
   - Test de Pfeiffer: 0/10 errores (*screening* de deterioro cognitivo).
   - No deterioro cognitivo : *Global Deterioration Scale* (GDS): 1/7.
   - Alteraciones conductuales: **No**.
3. **Emocional**
   - Ansiedad: no presenta.
   - Depresión: distimia notable, se inicia tratamiento con sertralina.
   - Insomnio: no presenta.
4. **Sensorial**
   - Visual: déficit visual leve, usa gafas.
   - Auditivo: no déficit auditivo.
5. **Social**
   - Viuda, con 4 hijos (2 varones y 2 mujeres).
   - **Vive sola**, pero los hijos están aumentando los apoyos en el domicilio.
   - Apoyo social +++.
6. **Nutricional**
   - Dieta: normal. Relata **anorexia**.
   - Dentadura: protésica **adecuada.**
   - Disfagia orofaríngea: test Método de exploración clínica volumen-viscosidad (MECVV): **negativo.**
   - Estreñimiento: no presenta.

Cribado de sarcopenia:

- Fuerza de prensión palmar (Dinamometría) **sarcopenia probable** (7,2 kg). Positivo: <27 kg en varones o <16 kg en mujeres.
- Masa muscular: **diagnóstica de sarcopenia** (perímetro de la pantorrilla <31 cm o perímetro del brazo <21 cm.
- Velocidad de la marcha en 4 m (medir el tiempo). Si emplea >5 s, la velocidad es <0,8 m/s: **sarcopenia severa.**

Polifarmacia: Sí, toma 10 fármacos. Se suspende la administración del matamizol y la simvastatina.

Short Physical Performance Battery (SPPB):

- SPPB Equilibrio: 3 hasta 4 puntos.
- SPPB Velocidad de marcha: 1 hasta 4 puntos.
- SPPB Silla: 0 hasta 4 puntos.
- SPPB TOTAL: 4 sobre 12 (menos de 10 puntos: **anciano frágil**).

Multimorbilidad: Índice de Charlson: 9 puntos.

Índice de fragilidad (Rockwood): 0,35.

Voluntades del paciente:

- Conocimiento de la enfermedad: adecuado y completo.
- Voluntades anticipadas: desearía tratamiento quirúrgico, pero está muy abatida emocionalmente y se siente débil.

Resultado de la valoración

- Tras comentar el caso en el Comité de Tumores, se **desestimó la cistectomía radical**.
- Se citó a la paciente en Oncología, para la valoración del tratamiento (en una paciente con filtrado glomerular de 33 ml/min y malnutrición mixta).
- Se pautó la administración de suplementos nutricionales orales, iniciando con medio cada 12 h, con buena tolerancia.
- Se suspendió el tratamiento con estatinas y metamizol.
- Se inició tratamiento con sertralina, a dosis de 25 mg en el desayuno, y alopurinol, 100 mg en el desayuno.
- Se pautó tratamiento para el déficit de vitamina D.

Exploraciones complementarias

- Lesión nodular hipercaptante en pared vesical izquierda, sospechosa de neoplasia vesical sin obstrucción ureteral.
- Moderado-severo derrame pleural derecho con realce liso de su pared indicativo de derrame tipo

FIGURA 2. Nódulo pulmonar de 4,5 mm en LSI. Disminución del derrame pleural derecho.

exudado. No se objetivan otros hallazgos que sugieran derrame neoplásico ni tampoco placas pleurales que indiquen exposición a asbestos. Considerar inicialmente derrame pleural de tipo maligno.

- Lesión milimétrica hipodensa en el segmento VI, muy posiblemente quiste, a valorar con ecografía.
- Lesión quística en la topografía anexial derecha, de 41 mm. Por su tamaño y edad de la paciente se recomienda valoración por Ginecología.

Analítica: destaca un filtrado glomerular de 28 ml/min. Resto sin hallazgos clínicamente significativos.

Diagnóstico

Carcinoma urotelial metastásico en anciana frágil con criterios de *unfit* para cisplatino PDL-1 positivo.

Tratamiento

Por parte de Geriatría, se realizan intervenciones geriátricas de nutrición y deprescripción.

Por parte de Oncología Médica, se decide solicitar tratamiento con inmunoterapia de primera línea (fármaco anti-PDL1) en paciente *unfit* para cisplatino.

Evolución

Actualmente la paciente está recibiendo tratamiento con inmunoterapia cada 3 semanas, con excelente tolerancia y ausencia de toxicidad asociada.

Está totalmente asintomática para su neoplasia, ha desaparecido la hematuria y ha mejorado la situación nutricional.

Está en curso de tratamiento sistémico con inmunoterapia. En la última evaluación de respuesta ha desaparecido el derrame pleural (FIGURA 2).

Discusión

Presentamos el caso de una paciente anciana en que la valoración geriátrica y el abordaje multidisciplinar permitieron administrar tratamiento activo.

La neoplasia de vejiga es una enfermedad del anciano[1]. A medida que la población envejece, se incrementa el porcentaje de pacientes con esta neoplasia y es previsible que se convierta en un nuevo paradigma para la asistencia sanitaria futura[1].

Actualmente, el manejo correcto del paciente anciano con cáncer es controvertido, dado que la edad cronológica no debe ser criterio para estimar o desestimar un tratamiento.

En pacientes ancianos con neoplasia vesical infiltrante debe considerarse el abordaje multidisciplinar, y está recomendado el manejo en base a una valoración geriátrica multidimensional[2]. La valoración geriátrica es capaz de detectar pacientes frágiles en los que la recomendación terapéutica debe adecuarse al riesgo de toxicidad del paciente.

Hoy en día disponemos de terapias menos tóxicas que la quimioterapia y de similar eficacia, como es la inmunoterapia[3]. Estos tratamientos no deben desestimarse en población anciana por el hecho de la edad.

Bibliografía

1. Soria F, Moschini M, Korn S, Shariat SF. How to optimally manage elderly bladder cancer patients? Transl Androl Urol. 2016; 5(5): 683-91.
2. Soma O, Hatakeyama S, Okamoto T, Fujita N, Hamano I, Tanaka T, Momota M, Yoneyama T, Yamamoto H, Imai A, Yoneyama T, Hashimoto Y, Yoshikawa K, Kawaguchi T, Saitoh H, Nakaji S, Suzuki T, Ohyama C. Multicenter prospective study validating the efficacy of a quantitative assessment tool for frailty in patients with urological cancers. Med Oncol. 2019; 36(10): 88.
3. Tripathi A, Plimack ER. Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. Curr Urol Rep. 2018; 19(12): 109.

ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN

Protocolo de evaluación de distintos métodos de detección de fragilidad en el anciano oncológico (Proyecto ONCOFRÁGIL)

Dra. María José Molina Garrido

Médico responsable de la Consulta de Cáncer em el Anciano
Sección de Oncología Médica
Hospital General Virgen de la Luz (Cuenca)

El envejecimiento se asocia a un deterioro progresivo en la reserva funcional de multitud de órganos y sistemas. Este proceso fisiológico ocurre con una intensidad variable en cada individuo, por lo que los ancianos oncológicos presentan distintos niveles de susceptibilidad a presentar eventos adversos y complicaciones secundarias al tratamiento[1].

Introducción

La fragilidad es un estado clínico que se asocia a una mayor vulnerabilidad para presentar dependencia y/o mortalidad tras la exposición a un agente estresante[2]. Tanto el cáncer, como su tratamiento, son importantes agentes estresantes, por lo que **la fragilidad tiene una importancia crucial en Oncogeriatría**[3].

En Geriatría, la fragilidad representa un estado en el que el individuo, aun siendo independiente, tiene un alto riesgo de desarrollar discapacidad[4]. **La fragilidad, con frecuencia, es asintomática o paucisintomática**[5], **y es una condición dinámica**, que puede referirse solo a la esfera física, solo a la esfera psicológica, o a ambas, pudiendo mejorar o empeorar a lo largo del tiempo[6]. Un consenso internacional, liderado por Morley *et al*, acordó que **es recomendable que se evalúe el estado de fragilidad en todas las personas con ≥70 años de edad**, para, con posterioridad, hacer un manejo óptimo de aquellos individuos identificados como frágiles[6]. Asímismo, en el ámbito de la Oncogeriatría, una revisión sistemática refiere la **idoneidad de evaluar el estado de fragilidad en los ancianos oncológicos**, lo que facilitará la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente[7]. Pero, a fecha de hoy, **existe incongruencia en cuanto al uso del término "fragilidad" en Geriatría y en Oncogeriatría**[4], y se carece de un acuerdo unánime entre expertos[8]. **Tampoco existe unanimidad en cuanto al manejo de los ancianos frágiles con cáncer**[9,10].

Según una revisión sistemática referente a individuos no oncológicos ≥65 años de edad, la prevalencia de fragilidad física es del 4-17%, aumentando en el caso de que se considere la fragilidad psicosocial[11]. En otra revisión, limitada a **pacientes con cáncer (cualquier estadio tumoral), la prevalencia de fragilidad es del 6-86%**[7]. En otro estudio posterior, en el que el 88% de los pacientes tenían una buena situación basal (*Performance status* –PS– de 0 a 1 del *Eastern Cooperative Oncology Group* –ECOG–), la prevalencia de fragilidad era del 17-25%, lo que revela **la importancia de no utilizar el ECOG en la identificación del anciano oncológico frágil**[12].

Los métodos más utilizados para medir la fragilidad en ancianos oncológicos son los **criterios de Balducci** y los **criterios de Linda Fried**. Balducci define este síndrome como la presencia de cualquiera de los siguientes ítems derivados de la VGI: dependencia en una o más actividades de la vida diaria (ABVD), presencia de 3 o más comorbilidades y/o existencia de 1 o más síndromes geriátricos[13,14]. Por otro lado, Linda Fried define la fragilidad como la presencia de 3 o más de los siguientes criterios clínicos: pérdida de peso no intencionada (más de 4,5 kg en el último año), debilidad medida por la fuerza de prensión (≤percentil 20 en fuerza ejercida al presionar un dinamómetro manual), baja energía y resistencia según la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), lentitud en la velocidad de la marcha (≤percentil 20 en el tiempo empleado en recorrer 5 metros a velocidad habitual) y nivel de actividad bajo (≤percentil 20 en cuanto al consumo de kcal por semana, ajustado por

sexo)[5]. Según estos criterios, el anciano frágil tiene un mayor riesgo de mortalidad y de discapacidad a medio y a largo plazo. Actualmente, se están empleando otros constructos de fragilidad en el individuo de edad avanzada, como el índice SOF *(Study of Osteoporotic Fractures)*, que mediante 3 componentes, permite predecir el riesgo de caídas, de incapacidad, de fracturas y de muerte[15].

En Oncogeriatría, se han definido varios cuestionarios con los que identificar a grupos de pacientes con mayor riesgo de presentar eventos adversos; los más utilizados son el cuestionario VES-13 *(Vulnerable Elders Survey-13)* y el cuestionario G8 *(Geriatric-8)*. El primero se basa en una serie de parámetros, tales como la edad, la percepción del propio estado de salud del paciente, su situación funcional y su estado físico, y define como vulnerables a aquellos individuos con una puntuación ≥3, que tienen un riesgo aumentado de muerte o de deterioro funcional a los 2 años[16]. Recientemente, Rodin y Mohile han sugerido que una puntuación ≥7 es la que permite identificar a ancianos oncológicos frágiles[12,17].

El cuestionario G8 *(Geriatric-8)* se desarrolló de forma específica para detectar fragilidad en ancianos oncológicos[18]. Deriva de un cuestionario de evaluación del estado nutricional, el *Mini-Nutritional Assessment* (MNA), y fue validado de forma prospectiva mediante el proyecto ONCODAGE[19]. Dos revisiones sistemáticas han mostrado que, de entre todas las existentes, el cuestionario G8 es una de

las herramientas más sensibles y robustas para detectar fragilidad en ancianos con cáncer[3,20]. En otra publicación reciente acerca de la utilidad del cuestionario G8, se ha puesto de manifiesto que esta herramienta no solo es útil para identificar posibles pacientes frágiles que necesitan de la realización de una VGI, sino que su puntuación se asocia a la aparición de eventos adversos, como la mortalidad y la mala evolución durante el tratamiento antitumoral[21]. Esta capacidad del cuestionario G8, junto con otras características (consta solo de 8 preguntas y se precisa menos de 5 minutos para llevarlo a cabo), lo convierten en una herramienta muy interesante.

Hay distintas publicaciones que comparan varios índices y fórmulas para identificar al anciano oncológico frágil[22-25]. Sin embargo, son pocas las publicaciones que comparan entre sí dichas herramientas en cuanto a su poder para predecir eventos adversos en ancianos oncológicos[12].

En este artículo de divulgación se plasmará el protocolo y la metodología correspondiente a la determinación de qué cuestionarios de cribado de fragilidad reúnen las condiciones más óptimas para identificar este síndrome, comparando cada uno de los cuestionarios con la VGI *(gold standard)* y analizando la capacidad predictora de mortalidad de cada uno de ellos. El resto de la metodología del Proyecto ONCOFRÁGIL ha sido descrita con más detenimiento en una publicación previa[26].

Objetivos

El objetivo principal del Proyecto ONCOFRÁGIL que se quiere resaltar en este artículo de divulgación es el siguiente: analizar distintas herramientas para medir la fragilidad en el anciano con cáncer, comparar sus características intrínsecas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos) con la VGI (*gold standard* en la detección de fragilidad), y estimar su capacidad de predecir eventos adversos (mortalidad). Como objetivo secundario se pretende conocer la prevalencia de vulnerabilidad entre ancianos oncológicos en base a la aplicación de la escala VES-13 y del cuestionario de Barber.

Metodología y análisis estadístico

Se trata de un estudio de tipo prospectivo observacional en el marco de la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca. Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su historia clínica o facilitados por el paciente, fueron tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

La inclusión de pacientes se llevó a cabo durante 2 años, entre enero de 2011 y enero de 2013.

Los sujetos de estudio han sido todos los pacientes ≥70 años de edad, no hospitalizados, con diagnóstico de cáncer (cualquier tipo y cualquier estadio tumoral), valorados de forma consecutiva en dicha consulta, que aceptaron participar en este proyecto y firmaron el documento de consentimiento informado correspondiente. El Proyecto fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de nuestro hospital.

Las variables utilizadas han sido las siguientes:

A. **Variables que caracterizan la población de estudio**: edad, sexo, nivel cultural, estado civil.
B. **Variables relacionadas con el tumor:** tipo de tumor, estadio tumoral y terapia administrada.
C. **Variables de fragilidad basadas en cuestionarios:** escala VES-13, cuestionario G-8, cuestionario de Barber, índice SOF, criterios de Rockwood, criterios de Linda Fried, cuestionario abreviado obtenido a partir de la VGI[23].
D. **Escalas de valoración de situación basal/funcional:** ECOG e índice de Karnofsky.

La recogida de datos se llevó a cabo por la investigadora principal del proyecto en la primera visita del paciente, tras haber conseguido su consentimiento informado.

TABLA 1 | Escalas y cuestionarios del modelo de VGI en este proyecto y sus puntos de corte para identificar presencia de déficits

Cuestionario	Dimensión que mide	Punto de corte para identificar déficit
Índice de Charlson	Comorbilidad	≥3
Número de fármacos	Consumo de fármacos	≥5
Escala socio-familiar de Gijón	Situación social	≥8
Escala de Barthel	ABVD	<60
Índice de Lawton-Brody	AIVD	<8 en mujeres; ≤3 en hombres
MNA-SF	Estado nutricional	≤11
Cuestionario de Pfeiffer	Estado cognitivo	≥4 errores si bajo nivel educacional (no lee ni escribe); ≥2 errores si nivel cultural medio o superior
ECOG	Situación basal	≥2

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria; **AIVD:** Actividades Instrumentales de la Vida Diaria; **MNA-SF:** *Mini Nutritional Assessment-Short Form*; **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group.*

El análisis estadístico que corresponde a este tipo de estudio se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 19.0. Dicho análisis ha incluido una serie de pasos:

1. A partir de la Valoración Geriátrica Integral (VGI), se obtuvo una nueva variable, categórica, la IF-VGI, en función de que hubiera <2 (no fragilidad) o ≥2 escalas (fragilidad) de dicha VGI, que puntuaran de forma deficitaria (TABLA 1).
2. También se procedió a la dicotomización del resto de cuestionarios empleados para medir la fragilidad (paciente frágil y paciente no frágil) (TABLA 2). Sobre esta categorización de las variables se calculó:
   a. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los cuestionarios, comparándolos con la VGI.
   b. Capacidad predictiva de cada uno de estos cuestionarios, medida mediante el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC *(Receiver Operating Characteristic)*, y comparación de dicha capacidad predictiva entre los distintos cuestionarios, mediante el estadístico de McNeil.
   c. Concordancia entre cada una de ellos y la VGI, a partir del índice de correlación de Pearson.
3. El valor predictivo de cada uno de los cuestionarios de fragilidad, en relación con los eventos muerte a los 12 meses de seguimiento, mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

TABLA 2 | Cuestionarios de cribado de fragilidad empleados en este proyecto

Cuestionario	Puntuación indicativa de fragilidad
VES-13 (1)	≥3
VES-13 (2)	≥7
G-8	≥14
Barber	≥1
SOF	≥2
Linda Fried	≥3
Rockwood	≥1

VES-13: *Vulnerable Elders Survey-13*; **G-8:** *Geriatric-8*; **SOF:** *Study of Osteoporotic Fractures.*

Plan de trabajo

El proyecto se ha llevado a cabo en la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca, de forma ininterrumpida y consecutiva, y tras verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión en cada paciente.

La recogida de todos los documentos cumplimentados se ha llevado a cabo por la investigadora principal, así como el almacenamiento y custodia de los mismos; el análisis estadístico se ha efectuado de forma conjunta por la investigadora principal y un especialista en Estadística.

Conclusiones

Este proyecto es un ejemplo del amplio abanico de posibilidades que existe en relación a la investigación en Oncogeriatría. La investigación en fragilidad es básica para el manejo y la evaluación adecuada de los ancianos oncológicos que van a recibir tratamiento antitumoral pero, en especial, el foco de atención sobre la fragilidad debe radicar en su capacidad para predecir eventos adversos;

encontrar una herramienta mediante la que estimar el riesgo de aparición de eventos adversos de distinta índole en el anciano oncológico es, hoy en día, una de las principales misiones de la Oncogeriatría. Identificar a los ancianos frágiles permitirá elaborar estrategias terapéuticas y de intervención dirigidas y personalizadas, hacer un seguimiento más estricto de estos pacientes (monitorización más estrecha) y llevar a cabo un manejo proactivo y precoz de cualquier toxicidad incipiente en los mismos.

Hasta ahora, el primer estudio que evaluó de una forma muy novedosa el cuestionario VES-13 como cuestionario de detección de fragilidad, fue el publicado por Biganzoli *et al.*; por primera vez en Oncogeriatría, como metodología para medir la capacidad de detección de fragilidad de un cuestionario, los autores analizaron la capacidad de dicho cuestionario para predecir el deterioro funcional o la mortalidad en ancianos oncológicos (estos autores también evaluaron los criterios de Balducci y de Linda Fried)[12]. Con el Proyecto ONCOFRÁGIL se pretende utilizar de nuevo dicha "medida" de fragilidad: la capacidad de distintos cuestionarios para predecir mortalidad en ancianos oncológicos; en este proyecto, además, se comparan entre sí un total de 6 cuestionarios o herramientas, lo cual supone una novedad interesante en la investigación en Oncogeriatría.

Aunque se trata de un proyecto unicéntrico, en el mismo se han incluido pacientes con cualquier tipo de tumor y cualquier estadio tumoral; esto favorece su aplicabilidad futura. Otra novedad de este estudio reside en la comparación directa de dos puntuaciones distintas del cuestionario VES-13 para detectar fragilidad (puntuación ≥3 o puntuación ≥7).

Esperamos que los resultados finales del Proyecto ONCOFRÁGIL ayuden a avanzar en la investigación sobre la fragilidad en el anciano oncológico, y permitan generar hipótesis para estudios posteriores en este campo.

Bibliografía

1 • Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 46: 127-37.

2 • Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. 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.

3 • Hamaker ME, Jonker JM, de Roooij SE, Vos AG, Somorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2012; 13: e437-44.

4 • Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 1133-63.

5 • Fried LP, Tangen CM, Walston J Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56: 146-56.

6 • Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. J Am Med Dir Assoc. 2013; 14: 392-7.

7 • Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. Ann Oncol. 2015; 26: 1091-101.

8 • Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efstathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. Eur J Cancer. 2019; 116: 116-36.

9 • Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Chemotherapy in frail elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer? Urol Oncol. 2016; 34(12): 579-80.

10 • Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Where are we headed with research in frail elderly patients with cancer? J Clin Oncol. 2016; 34(33): 4049-50.

11 • Collard RM, Boter H, Schoevers RA; Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 1487-492.

12 • Biganzoli L, Mislang AR, Di Donato S, Becheri D, Biagioni C Vitale S, et al. Screening or frailty in older patients with early-stage solid tumors: a prospective longitudinal evaluation of three different geriatric tools. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017; 72(7): 922-8.

13 • Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. Oncologist. 2000; 5: 224-37.

14 • Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. Cancer Control. 2007; 14: 7-12.

15 • Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. Arch Intern Med. 2008; 168(4): 382-9.

16 • Saliba D, Orlando M, Wenger N, Hays R, Rubenstein LZ. Identifying a Short Functional Disability Screen for Older Persons. J Gerontol. 2000; 55A: M750-6.

17 • Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. J Clin Oncol. 2007; 25: 1936-44.

18 • Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol. 2012; 23(8): 2166-72.

19 • Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE prospective Multicenter cohort study. PLoS One. 2014; 9(12): e115060.

20 • Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Ann Oncol. 2015; 26(2): 288-300.

21 • Van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja LH, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. 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(6): 847-58.

22 • Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. Cancer. 2007; 109(4): 802-10.

23 • Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C. Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 79(1): 51-64.

24 • Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. Crit Rev Oncol Hematol. 2006; 59(3): 205-10.

25 • Biganzoli L, Boni L, Becheri D, Zafarana E, Biagioni C, Cappadona S, et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool? Ann Oncol. 2013; 24: 494-500.

26 • Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Métodos de evaluación de fragilidad en el adulto mayor oncológico. Proyecto ONCOFRÁGIL. Gac Med Bilbao. 2017; 114(3): 124-31.

ARTÍCULO DE DIVULGACIÓN

Herramientas de cribado de fragilidad: su utilidad en Oncogeriatría. Estudio FRAILCLINIC

Dra. Marta Checa López y Dr. Leocadio Rodríguez Mañas

Servicio de Geriatría
Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Introducción: envejecimiento y cáncer

La edad es el principal factor de riesgo para la mayoría de los cánceres, y la incidencia y prevalencia de las neoplasias en los ancianos aumentan con el envejecimiento de la población. Aproximadamente el 54 por ciento de los casos nuevos y el 70 por ciento de la mortalidad por cáncer ocurren en pacientes ≥65 años de edad. Por tanto, y ante esta elevada prevalencia, **la valoración y manejo de los pacientes mayores constituye una parte fundamental de la práctica diaria para el oncólogo.**

Sin embargo, y a pesar de esto, los pacientes mayores han estado clásicamente infrarrepresentados en los ensayos clínicos que establecen los estándares de atención en la práctica de Oncología. De hecho, por la complejidad que presenta su manejo, el elevado riesgo de toxicidad e intolerancia que presentan por estos fármacos, la frecuente aparición de eventos adversos y la repercusión funcional del tratamiento, gran parte de estos ensayos clínicos han excluido a pacientes mayores. Por ello, existen menos datos que en la población general sobre los riesgos y beneficios que supone el tratamiento del cáncer en este grupo etario, y como consecuencia, **existen pocas pautas de evaluación y abordaje del paciente anciano con cáncer.**

Por todo ello, los pacientes mayores tienen menos probabilidades de recibir todo tipo de terapias estándar contra el cáncer en comparación con las personas más jóvenes, y además existe menos conocimiento acerca de cómo van a reaccionar ante el mismo.

Una cosa importante a tener en cuenta en pacientes ancianos es que **la edad cronológica no es, o no debería ser, un parámetro fundamental en la toma de decisiones.** Existe una gran heterogeneidad entre pacientes a pesar de tener la misma edad cronológica, debido a múltiples factores; entre ellos, la condición de fragilidad, la situación funcional, cognitiva y social, y la carga de enfermedad asociada. Y todas estas condiciones son las que van a influir

de forma directa en la capacidad del paciente para tolerar una terapia agresiva como puede ser un tratamiento quimioterápico, o radioterápico, la respuesta al mismo y su pronóstico, no solo en términos de supervivencia, sino en consecuencias directas sobre el deterioro funcional y la pérdida de calidad de vida que va a tener posterior al tratamiento.

El envejecimiento se caracteriza por cambios progresivos y ampliamente predecibles que están asociados con una mayor susceptibilidad a sufrir muchas enfermedades. Sin embargo, el envejecimiento no es un proceso homogéneo; los órganos de la misma persona envejecen a ritmos diferentes influenciados por múltiples factores, incluida la composición genética, las elecciones de estilo de vida y la exposición ambiental. Como ejemplo, las mutaciones se acumulan en las células madre con el envejecimiento, pero son diferentes según el órgano[1]. Las modificaciones epigenéticas del ADN con la edad también son muy específicas de tejido. Además, en el envejecimiento se producen cambios en los parámetros farmacocinéticos que, a su vez, están asociados a alteraciones farmacológicas que pueden cambiar la eficacia del tratamiento y conducir a un riesgo aumentado de complicaciones. Entre los parámetros farmacocinéticos destacan una progresiva reducción de la excreción renal y del volumen de distribución. Como consecuencia, aumenta el área bajo la curva de fármacos y metabolitos tóxicos eliminados por el riñón y de fármacos hidrosolubles, y también aumenta el riesgo de efectos colaterales. El metabolismo hepático de los fármacos disminuye como consecuencia de la reducción del tamaño del hígado. También la polifarmacia puede alterar el metabolismo hepático, ya que muchos medicamentos influyen en la actividad de las reacciones dependientes del citocromo p450. Además, no está claro si la absorción de los fármacos disminuye con la edad. Todos estos cambios fisiológicos específicos de los órganos debidos al envejecimiento pueden limitar la capacidad del paciente para tolerar la terapia contra el cáncer.

Adicionalmente a lo anterior, el proceso de envejecimiento puede asociarse con una condición conocida como **síndrome de fragilidad, en la que existe una disminución de la reserva biológica y resistencia al estrés, que afecta a múltiples sistemas, colocando al individuo en especial riesgo ante la presencia del mínimo factor estresante**[2]. Este síndrome se ha relacionado de forma directa con la aparición de eventos desfavorables, como son mayor mortalidad e ingresos hospitalarios, y además es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de discapacidad. Una vez que el paciente sobrepasa el umbral de la discapacidad, es muy difícil revertir la situación y volver a ser funcionalmente independiente, mientras que lo interesante de la fragilidad es su capacidad para revertir el proceso y evitar la discapacidad (FIGURA 1).

FIGURA 1. Fragilidad y discapacidad

Implicación pronóstica de la fragilidad en pacientes oncológicos. Valoración geriátrica integral (VGI)

Una de las preocupaciones principales en Oncogeriatría es la implementación del régimen de tratamiento más efectivo con un riesgo de toxicidad aceptable. Aunque la meta final es el control de la neoplasia, debe tenerse muy en cuenta la variabilidad del estado funcional y de salud del paciente anciano. Estudios clásicos señalaban la escala de Karnofsky (KPS), el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) o el *Performance Status* (PS) como herramientas de evaluación capaces de predecir un elevado riesgo de sufrir eventos desfavorables tras la quimioterapia

TABLA 1 | Escala VES 13

Ítem	*Score*/Respuesta
Edad	• **Entre 75 y 84 años** (1 punto) • **Edad ≥85 años** (3 puntos)
En general, comparado con gente de su edad, usted podría decir que su salud es:	• **Mala** (1 punto) • **Aceptable** (1 punto) • **Buena** (0 punto) • **Muy buena** (0 punto) • **Excelente** (0 punto)
¿Cuánta dificultad, en promedio, tiene usted con las siguientes actividades físicas? **a)** Agacharse, ponerse de cuclillas, arrodillarse. **b)** Levantarse o cargar objetos pesados de al menos 4,5 kg. **c)** Extender los brazos por encima de los hombros. **d)** Escribir o manipular y coger pequeños objetos. **e)** Caminar 400 metros. **f)** Actividades domésticas intensas como lavar los suelos o ventanas.	• **Sin dificultad** (0 puntos) • **Muy poca dificultad** (0 puntos) • **Alguna dificultad** (0 puntos) • **Bastante dificultad** (1 punto) • **Incapaz** (1 punto)
Debido a su estado de salud o su condición física, usted tiene alguna dificultad en: **a)** Comprar cosas personales. **b)** Manejo de dinero. **c)** Caminar por la habitación. **d)** Realizar actividades domésticas sencillas (lavar platos, limpieza superficial, mantenimiento del hogar). **e)** Ducharse o bañarse.	• **Sí:** (1 punto) • **No**: (0 puntos)
***Score* >3: anciano vulnerable (más de 3 puntos incrementan el riesgo de muerte y deterioro funcional en 2 años)**	

Adaptada de: The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community[4].

en ancianos. Sin embargo, en los últimos años, esto ha cambiado; **se ha dejado a un lado a la enfermedad o la presencia de comorbilidades para dar paso a un nuevo enfoque basado en la situación funcional del anciano y su condición de fragilidad.** Esto, a su vez, ha hecho que haya cambiado la evaluación y el manejo del anciano, descartando las escalas clásicas, que han ido siendo sustituidas por herramientas capaces de detectar individuos frágiles para intervenir en ellos y para la toma de decisiones. De hecho, la fragilidad influye de manera más importante aún que la presencia de comorbilidades en la tolerancia al tratamiento y en el pronóstico del paciente, de ahí la necesidad de identificar al individuo mayor frágil para una correcta y adecuada toma de decisiones.

Por la complejidad que el paciente anciano oncológico presenta a la hora de su manejo, lo ideal sería evaluar de una forma individualizada y detallada a todos los pacientes mayores de 65-75 años con un proceso oncológico y que van a ser sometidos a un tratamiento quirúrgico, quimioterápico y/o radioterápico. Sin embargo, **en la práctica clínica habitual carecemos de tiempo para realizar esta evaluación de forma sistemática, por ello debemos seleccionar a aquellos pacientes de más riesgo para el desarrollo de complicaciones y que, por tanto, más se van a beneficiar de la intervención de un geriatra a través de una intervención multidisciplinar, y esos son los pacientes frágiles.**

A través de una herramienta de cribado de fragilidad, se seleccionaría de forma rutinaria a los pacientes oncológicos frágiles, para posteriormente ser valorados de una forma más amplia y detallada a través de la Valoración Geriátrica Integral (VGI).

Múltiples escalas han sido descritas en la literatura (tanto en el ámbito de la Oncología, como en otros entornos) para el cribado de fragilidad[3]. Entre ellas, se encuentran la VGI abreviada, VES 13 (TABLA 1), G8, fTRST, Balducci, etc. Y también otras más generales, como el fenotipo de fragilidad de Fried, la escala FRAIL (TABLA 2), el Índice de Fragilidad de Groningen o el Índice de Fragilidad de Tilburg. Sin embargo, todas ellas, incluida el VES 13, han demostrado tener un bajo poder predictivo para la aparición de eventos desfavorables, debido a su limitada especificidad. Si bien es cierto que un estudio prospectivo en 1.021 pacientes con cáncer evaluó cuatro herramientas de fragilidad (Balducci, SIOG 1 y 2 y Ferrat) y descubrió que cada una tenía una buena capacidad pronóstica para predecir readmisiones hospitalarias no programadas a los seis meses y mortalidad a un año, lo que sugiere que tales herramientas sí podrían ser útiles en la toma de decisiones con respecto a los tratamientos contra el cáncer en pacientes de edad avanzada. Por ello, y sin que sirvan para sustituir

TABLA 2 | Escala FRAIL

1. Fatiga:
Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo usted se ha sentido cansado?
• Ocasionalmente o nunca (0 puntos) • Todo el tiempo o la mayor parte del tiempo (1 punto)
2. Resistencia:
¿Tiene alguna dificultad para subir 10 escalones solo, sin descanso y sin ayudas?
• Sí (1 punto) • No (0 puntos)
3. Deambulación:
¿Tiene alguna dificultad para caminar, solo y sin ayudas, varios cientos de metros?
• Sí (1 punto) • No (0 puntos)
4. Comorbilidades:
Del siguiente listado de enfermedades, ¿qué diagnóstico(s) están registrado(s) en la historia clínica del paciente?: hipertensión, diabetes, cáncer (excluir cáncer menor, como el de piel), EPOC, IAM, insuficiencia cardiaca, angina, asma, artritis, ACVA, ERC.
• 5 o más enfermedades (1 punto) • Menos de 5 enfermedades (0 puntos)
5. Pérdida de peso:
¿Ha perdido al menos un 5% de su peso habitual en el último año?
• Sí (1 punto) • No (0 puntos)
***Score*: 0: Robusto. 1-2 puntos: Prefrágil. 3-5: Frágil**

a una VGI, podrían emplearse en la selección y detección de aquellos pacientes más vulnerables y de riesgo a los que realizar una VGI. Más adelante se comentarán los resultados del estudio FRAIL-CLINIC sobre evaluación de escalas en España.

No existe una herramienta uniforme y estandarizada de medición de VGI, ni existe un consenso establecido, pero todas incluyen una evaluación multidisciplinaria de los siguientes dominios: función física, incluyendo fragilidad, comorbilidad, estado psicológico, apoyo social, función cognitiva, nutrición, síndromes geriátricos y polifarmacia (TABLA 3).

Esta valoración debe realizarse por un geriatra y requiere de tiempo para su correcta evaluación, pero **es fundamental e imprescindible** para tener una idea más detallada del paciente que tenemos enfrente y para ayudar en la toma de decisiones con respecto al tratamiento general del paciente mayor con cáncer. Como ejemplos:

- Algunos autores han clasificado a la población de edad avanzada en grupos específicos de riesgo con el fin de seleccionar la estrategia de tratamiento, en función de su estado funcional, potencial de rehabilitación, esperanza de vida y tolerancia al estrés.
- Otros han desarrollado herramientas tales como índices pronósticos basados en dominios y elementos de la VGI que predicen la probabilidad de supervivencia general de uno, dos y tres años para pacientes adultos mayores con cáncer.
- Se ha utilizado un índice de fragilidad derivado de la información obtenida de la VGI para predecir la probabilidad de suspender la quimioterapia y la hospitalización en pacientes mayores.

TABLA 3 | Valoración Geriátrica Integral

Dominio evaluado	Elemento para evaluarlo/escala
Evaluación funcional	ABVD (índice de Barthel).
	AIVD (Índice de Lawton).
	Rendimiento físico (SPPB, *Timed Get Up and Go*).
	Velocidad de la marcha.
Fragilidad	Escala Fried, FRAIL, VES 13, G8, TRST.
Comorbilidad	Número de enfermedades.
	Severidad de las comorbilidades (índice de comorbilidad).
Condiciones socioeconómicas	Forma de vida.
	Presencia de cuidador.
Esfera cognitiva	Minimental (MMSE).
	Montreal escala
Esfera psicológica	GDS o Escala de Depresión Geriátrica.
Polifarmacia	Número de fármacos.
	Adecuación de su indicación.
	Riesgo de interacciones.
Nutrición	*Mini-Nutritional Assessment* (MNA- MNA abreviado).
Síndromes geriátricos	Demencia/deterioro cognitivo.
	Delirium.
	Depresión.
	Caídas.

- Asignación del tratamiento de quimioterapia en función de los resultados de la VGI, como ha sido el caso en pacientes mayores con cáncer de pulmón, en el que la asignación de un grupo u otro en función de la VGI se asocia con una toxicidad reducida del tratamiento y fracasos del tratamiento, en comparación con el tratamiento asignado según el estado oncológico y la edad sola[5].
- La información obtenida de la VGI también se ha combinado con otra información, incluido el régimen de quimioterapia propuesto, la función hematológica y renal, la discapacidad auditiva y el tipo de cáncer, para obtener un modelo utilizado que nos sirva para predecir la toxicidad de la quimioterapia en la población adulta mayor (modelo CARG)[6].
- Desarrollar un consenso (utilizando el método Delphi) a través de una cohorte de expertos en Oncología geriátrica en el que se describen una serie de algoritmos de evaluación óptima en pacientes oncológicos, así como guías de intervención y manejo para estos pacientes. El deterioro en un dominio de evaluación geriátrica específico podría influir en la toma de decisiones sobre el tratamiento del cáncer[7]. En lo referente a métodos de detección, las puntuaciones más altas derivadas de este consenso fueron para la Valoración Geriátrica Integral abreviada (VGIa), *Geriatric* 8 (G8) y *Vulnerable Elders Survey-13* (VES 13).

Además, varios estudios han sugerido una amplia gama de posibles beneficios del uso de una VGI en pacientes con cáncer. Éstos incluyen:

- Predicción de complicaciones y efectos secundarios del tratamiento.
- Predicción del deterioro funcional durante el tratamiento.
- Estimación de la supervivencia.
- Asistencia en las decisiones de tratamiento del cáncer.
- Detección de problemas no encontrados por el historial de rutina y el examen físico en la evaluación inicial.
- Identificación y tratamiento de nuevos problemas durante la atención de seguimiento.
- Mejora de la salud mental y el bienestar.
- Mejor control del dolor.

TABLA 4 | Clasificación de fragilidad/prevalencia según la escala empleada

Escala	Fried (%)	FRAIL (%)	Tilbg (%)	Grng (%)	CFS (%)	Bald (%)	G8 (%)	VES 13 (%)	Total (%)
Prevalencia fragilidad (%)	47,92	30,00	36,00	40,00	6,00	14,28	81,63	34,69	36,31

Herramientas de cribado de fragilidad. Estudio FRAILCLINIC

Uno de los autores que primero describió el síndrome de fragilidad en el campo de la oncología fue Ludovicco Balducci en el año 2000[8], quien confeccionó una escala a fin de evaluar fragilidad en pacientes oncológicos. En su descripción para establecer los criterios de fragilidad utilizó la suma de varios dominios descritos por diversos autores[9]. Además, el término de fragilidad lo definió fundamentalmente como riesgo de toxicidad a la administración de tratamientos quimioterápicos, más que a una condición relacionada con la aparición de eventos desfavorables en el anciano.

Posteriormente, y a raíz de este estudio, se han identificado múltiples herramientas en Oncología en las que se muestra una gran heterogeneidad en las herramientas para cribado y diagnóstico de fragilidad. Además, los dominios que evalúa cada una de ellas son diferentes, por tanto es muy probable que los pacientes que están clasificando como frágiles sean distintos. Algunas de ellas evalúan medidas de rendimiento físico y, por tanto, son más objetivas (como la escala de Fried). Por el contrario, otras como la *Clinical Frailty Scale* son mayoritariamente subjetivas y requieren de la pericia y experiencia del evaluador. De ellas, algunas herramientas han sido diseñadas específicamente para pacientes oncológicos, como es el caso del G8, que fue uno de los primeros métodos de cribado de pacientes frágiles en este medio, con una alta sensibilidad y una razonable especificidad. Otras, como la escala VES 13, que fue diseñada específicamente para valoración de vulnerabilidad en el anciano en todos los entornos, sí ha sido utilizada ampliamente en este campo. Todas ellas se enfocaron con la idea de seleccionar aquellos pacientes frágiles que podían requerir una VGI posterior.

Ante esta multitud de herramientas existentes y con la idea de ayudar en la elección de las escalas, surge el estudio FRAILCLINIC, que es un proyecto europeo sobre fragilidad financiado por el *Directorate General for Health and Consumer Protection of the European Commission* (*DG SANCO - Health-2013*). Se trata de un estudio observacional, transversal, multicéntrico y multinacional entre cuyos objetivos está evaluar y comparar cómo funcionan las diferentes escalas para diagnóstico de fragilidad en diversos medios clínicos hospitalarios, entre ellos en Oncología. En el estudio intervinieron tres países (España, Inglaterra e Italia). Se evaluaron varias de las escalas más empleadas en Oncología, como las específicas VES 13, la escala de Balducci, o el G8; y también otras más generales, como el fenotipo de Fried, la escala FRAIL, el indicador de fragilidad de Tilburg, el indicador de fragilidad de Groningen o la *Clinical Frailty Scale*. Toda la información del paciente, así como las escalas, se recogieron en una única visita, durante la atención hospitalaria, y por el mismo investigador, de modo que permitió comparar escalas entre sí. En la (TABLA 4) se pueden observar los resultados preliminares obtenidos de la muestra de España, de 48 pacientes, concretamente del Hospital Universitario Central Monte Naranco (Asturias), en los que se observa cómo la prevalencia de fragilidad varía de forma importante en función de la escala que empleemos para su valoración, teniendo en cuenta que se trata de los mismos pacientes evaluados. Por ejemplo, según la escala G8, el 81,63% de los pacientes evaluados en la consulta de Oncología fueron frágiles, en contraposición con la escala CFS, según la cual la prevalencia de fragilidad fue del 6%.

TABLA 5 | Índice de concordancia entre escalas en Oncología

	Frail	Fried	CFS	Groningen	Tilburg	Balducci	G8	Ves 13
Ves 13	0,16	0,17	0,21	0,56	0,42	0,47	0,21	
G8	0,18	0,26	0,02	0,17	0,16	0,07		0,21
Balducci	0,20	0,15	0,34	0,22	0,04		0,07	0,47
Tilburg	0,50	0,36	0,09	0,66		0,04	0,16	0,42
Groningen	0,34	0,32	0,07		0,66	0,22	0,17	0,56
CFS	0,25	0,13		0,07	0,09	0,34	0,02	0,21
Fried	0,66		0,13	0,32	0,36	0,15	0,26	0,17
Frail		0,66	0,25	0,34	0,50	0,20	0,18	0,16

0,6 0,5 0,4 0,3 0,2 0,1

Interpretación del índice *kappa*[10]

- **<0:** Menos acuerdo que el atribuido al azar.
- **0,01-0,20:** Acuerdo escaso.
- **0,21-0,40:** Acuerdo pobre.
- **0,41-0,60:** Acuerdo moderado.
- **0,61-0,80:** Acuerdo considerable.
- **0,81-0,99:** Acuerdo casi perfecto.

Cuando comparamos la concordancia entre ellas, ésta también es muy variable, como cabría esperar tras la importante diferencia observada en la clasificación. Para ello, se utilizó el índice de concordancia *Kappa* de Cohen.

El mayor grado de concordancia se encontró entre el indicador de fragilidad de Gröningen y el indicador de fragilidad de Tilburg; y entre la escala de Fried y la escala FRAIL, ambas con un índice *kappa* de 0,66 (grado de acuerdo "considerable"). Les sigue la relación entre el indicador de fragilidad de Gröningen y la escala VES 13, con un *kappa* de 0,56 (acuerdo "moderado"). Las otras dos escalas específicas (G8 y VES 13) presentaron un grado de concordancia escaso entre sí (TABLA 5).

En relación a su capacidad predictiva para eventos desfavorables al año de seguimiento, según el estudio FRAILCLINIC la escala FRAIL, el fenotipo de Fried y el índice de fragilidad de Tilburg predijeron mortalidad al año de seguimiento, mientras que VES 13, G8, Balducci, el índice de fragilidad de Groningen y el CFS no fueron estadísticamente significativos, si bien estos resultados pueden ser debidos a que la muestra fue insuficiente (48 pacientes).

Abordaje y manejo de paciente anciano frágil con cáncer

En los últimos años se han creado **dos índices que permiten predecir el riesgo de toxicidad asociado al uso de quimioterapia en ancianos.** Uno de ellos es el CARG, comentado previamente, en el que se clasifica al sujeto en grado de toxicidad (bajo, medio y alto) en función de la edad, tipo de cáncer, número de fármacos quimioterápicos, dosis, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, discapacidad auditiva, caídas, ayuda en AIVD, deambulación y esfera psicosocial[6]. El otro es el *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients* (CRASH)[11], que permite calcular, de forma independiente (y también conjunta), el riesgo de toxicidad hematológica y de toxicidad no hematológica. En dicho índice están integrados distintos componentes de la VGI, como son la comorbilidad (*Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric patient, CIRS-G*), las actividades instrumentales de la vida diaria o AIVD (Lawton-Brody), la polifarmacia (número de fármacos), el estado nutricional (*Mini Nutritional Assessment, MNA*), la situación cognitiva (*Mini Mental State Examination, MMSE*) y el estado de ánimo (*Geriatric Depression Scale, GDS*).

Una vez detectado al paciente frágil y de riesgo para el desarrollo de potenciales complicaciones tras una cirugía o el inicio de una línea de quimioterapia y/o radioterapia, **se debe valorar el riesgo-beneficio de someter al paciente anciano oncológico a un tratamiento de estas características**, siempre teniendo en cuenta si lo que le vamos a aportar va a mejorar su

supervivencia, pero más importante aún; cómo va a afectar este hecho en su calidad de vida y en su situación funcional.

Siempre que se vaya a someter al paciente frágil y de riesgo a este tipo de tratamientos, se asumirá que el beneficio superará el riesgo.

Una vez tomada la decisión, y previamente al inicio de tratamiento, se intentará "preparar al paciente" a través de un programa de "prehabilitación" que abarcará desde la realización de ejercicio físico hasta la prevención y anticipación ante posibles complicaciones que puedan surgir, optimizando el tratamiento a través de múltiples aspectos evaluados en la VGI:

1. Fragilidad, posible deterioro funcional y sarcopenia: establecer un programa de ejercicio físico dos semanas previas al tratamiento, así como terapia ocupacional.
2. Comorbilidad: estabilizar enfermedades crónicas, corrigiendo posibles alteraciones hidroelectrolíticas entre ellas la insuficiencia renal o la corrección de anemia a través de ferroterapia i.v., con la idea de intentar disminuir en número de las transfusiones.
3. Esfera socioeconómica: informar al cuidador principal acerca del posible empeoramiento del estado general y sobretodo funcional, para adecuar el domicilio y/o el cuidado a la nueva situación. Avisar a trabajadora social para activar ayudas, etc.
4. Esfera cognitiva: reajuste de medidas higienicodietéticas y farmacológicas para prevención del *delirium* durante el ingreso.
5. Esfera psicológica: ayuda psicológica, introducción del paciente en programas de apoyo. Inicio de tratamiento antidepresivo o ansiolítico si precisa.
6. Polifarmacia: retirada del mayor número de fármacos o reajuste de los mismos con el fin de minimizar el riesgo de toxicidad de la quimioterapia (metabolismo del citocromo p450).
7. Nutrición: ante la elevada prevalencia de desnutrición en pacientes frágiles

oncológicos, particularmente en cáncer del tracto gastrointestinal (gástrico, colon), por el síndrome constitucional, la malabsorción intestinal y el estado de hipercatabolismo, será importante una correcta suplementación a través de suplementos hiperproteicos orales previamente, durante y tras el tratamiento. Estos suplementos proteicos, junto con la pauta de ejercicio físico, contribuirán a la mejora de la masa muscular y su función, y por tanto disminuirán la prevalencia de sarcopenia, contribuyendo a una mejora de la situación funcional o, al menos, a evitar su deterioro, y a la prevención de otras complicaciones, como las úlceras por presión.

8. Síndromes geriátricos: reajuste de fármacos para prevenir *delirium*, caídas, retenciones urinarias, estreñimiento (incrementados por analgésicos opioides), etc.

Conclusiones

- Los pacientes ancianos tienen unas características especiales y diferenciales que les hacen vulnerables y con presentación atípica de la enfermedad.
- Hay que realizar una valoración geriátrica integral, incluyendo la fragilidad de todos los pacientes ancianos oncológicos, a la hora de tomar decisiones.
- La toma de decisiones nunca se debe basar en la edad, sino considerar todos los factores relevantes para el anciano (calidad de vida o la función).
- Es necesario encontrar herramientas adecuadas para la correcta evaluación del paciente mayor oncológico. Se debe hacer un cribado de fragilidad a través de escalas como FRAIL, el VES 13 o la VGI abreviada, y una vez detectados aquellos pacientes frágiles y de alto riesgo, éstos deberán ser objeto de una VGI para minimizar o prevenir la posible toxicidad y eventos adversos derivados del tratamiento, y para la toma de decisiones.
- Tener en cuenta siempre el riesgo-beneficio del tratamiento que se va a aportar, teniendo en cuenta la calidad de vida del paciente.

Bibliografía

1 • Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. Nature. 2016; 538(7624): 260-4.

2 • Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3): M146-56.

3 • Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 2012; 13(10): e437-44.

4 • Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(12): 1691-9.

5 • Corre R, Greillier L, Le Caer H, Audigier-Valette C, Baize N, Berard H, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. J Clin Oncol. 2016; 34(13): 1476-83.

6 • Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011; 29(25): 3457-65.

7 • Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, et al. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: A Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. J Natl Compr Canc Netw. 2015; 13(9): 1120-30.

8 • Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2000; 33(2): 143-8.

9 • Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F, Jr., Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. J Am Geriatr Soc. 1991; 39(8): 778-84.

10 • Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33(1): 159-74.

11 • Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. Cancer. 2012; 118(13): 3377-86.

FRESENIUS KABI
caring for life

Fresenius Kabi S.A.U
Torre Mapfre - Vila Olímpica
C/ Marina, 16-18. planta 6
Teléfono: (+34) 93 225 65 65
www.fresenius-kabi.es
www.nutricionemocional.es

Ref. 1232