

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Validación externa de modelos predictivos de toxicidad severa y mortalidad en población oncogeriátrica tratada con quimioterapia

Presentada por:

Borja López de San Vicente Hernández

Bajo la dirección académica de:

Purificación Martínez del Prado y Francisco Santaolalla Montoya

2021

A mi familia,

*“La gente olvidará lo que dijiste, lo que hiciste, pero nunca olvidará como le
hiciste sentir”*

Maya Angelou

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis doctoral. Querida Puri, gracias por la dedicación y apoyo que me has brindado en todos estos años, por el respeto a mis sugerencias e ideas y por empujarme en los momentos de duda sin dejar de creer en mí. Estimado Francisco gracias por la dirección y la guía en el mundo académico, gracias por la confianza ofrecida desde que comenzamos esta aventura.

Así mismo, agradezco a mis compañeros del servicio de Oncología Médica su apoyo personal y humano, especialmente a Maite y Nieves siempre dispuestas a embarcarse en nuevos proyectos centrados en el paciente mayor con cáncer. Gracias a María, Nekane, Nerea y Eva, vuestra dedicación y detalle, han hecho posible la consecución de los objetivos de esta tesis.

Un trabajo de investigación es siempre fruto de ideas, proyectos y esfuerzos previos que corresponden a otras personas. En este caso mi más sincero agradecimiento a la Dra. Sala, Dra. Galve, Dra. Arrazubi y Dra. Pérez Hoyos, os merecéis un pedestal, sin vosotras no conocería la Oncología Médica. Vuestro ejemplo de dedicación y entrega por los pacientes y la investigación me han llevado hasta dónde me encuentro hoy.

Gracias por su amabilidad, orientación y atención a mis consultas sobre metodología, mi agradecimiento a Amaia González Bilbao y Dr. Antonio Escobar (DEP).

Finalmente, gracias a Arti Hurria (DEP), Martine Extermann, Jaime Feliu, y Regina Gironés por responder a todas mis dudas con la mayor humildad, siendo como sois, referentes mundiales en la Oncogeriatría.

Gracias a todos los pacientes y familiares, tanto a los que han participado en éste proyecto, como a los que he acompañado en su enfermedad, vosotros sois la verdadera universidad.

Quería agradecer a mis seres queridos que me han traído hasta aquí:

Gracias a mi madre, la Dra. Lourdes Hernández, que desde mi más tierna infancia me enseñó lo que realmente significa tener vocación por la medicina y ayudar al que sufre. Gracias a mis hermanos y a mi hermana, por ser la familia que me fundamenta hoy.

Gracias a mis amigos, que siempre me han prestado un gran apoyo, sacándome siempre una sonrisa y siendo un refugio de sinceridad, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

Pero, sobre todo, gracias a mis hijos Lander y Elaia, que si bien no habíais nacido cuando comenzó este trabajo, sois la luz en mi día a día. Y finalmente gracias a mi mujer, Paula, por ser mi mayor pilar, por amarme, acompañarme y hacerme creer y crecer siempre, este trabajo también es tuyo.

A todos, muchas gracias

Abreviaturas y siglas utilizadas

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

ACOVE: Assessing Care of Vulnerable Elders

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

APGAR: Adaptación Participación Gradiente de recurso personal (Crecimiento)

Afecto Recursos.

AUC: Área bajo la curva.

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BOMC: Blessed Orientation Memory Concentration

CARG: Cancer and Aging Research Group

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

CGA: Comprehensive Geriatric Score

CICr: Aclaramiento de creatinina

CRASH: Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-age patients

CSHA: Canadian Study on Health and Aging

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DE: Desviación estándar

ECOG: Eastern Cooperative Oncology group

EEUU: Estados Unidos de América.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EPR: Ensayo prospectivo randomizado

GAD: Generalized Anxiety Disorder

GDS: Geriatric depression Scale

GGT: Gamma glutamil transferasa

HUB: Hospital Universitario Basurto

FOLFIRINOX: 5 Fluoruracilo – Leucovorin - Irinotecan – Oxaliplatino

G-CSF: Factores estimulantes de colonias

GDS: Geriatric Depression Scale

HADS: Hospital Anxiety and depression scale

HIS: Sistema de información hospitalario

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Intervalo de confianza

IGF-1: Insuline Like Growth factor-1

IK: Índice de Karnofsky

I₂,PGI₂: Prostaglandinas protectoras endovasculares

IMC: Índice Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística.

KCSG: Korean Cancer Study Group

LDH: Lactato deshidrogenasa

GESTA: Grupo Español de Toxicidad en el Anciano

GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index

MCP-1: Monocyte Chemoattractant protein-1

MDRD: Modification diet in renal disease.

MFAQ: Multidimensional Functional Assessment Questionnaire

MMSE: Minimental State Exam

MNA: Mini Nutritional Assessment

MNA-ST: Mininutritional screening assessment-screening tool

MUST: Malnutritional Universal Screening tool

MOS: Medical Outcomes Study.

NADPH oxidasa: Nicotinamida-adenina-dinucleotido-fosfatasa

NRI: Nutritional Risk Index

NRS 2002: Nutritional Risk Screening 2002

OARS: Older American Resources and Services

OMS: Organización Mundial de la Salud

OP: Observacional prospectivo

OR: Odds ratio

OSI: Organización Sanitaria Integrada

PS: Performance status

RR: Riesgo relativo.

SAOP: Senior adult oncology program

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIOG: Société Internationale d'Oncologie Gériatrique

SGA: Subjective Global Assessment

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire

SPPB: Short Physical performance battery

STOPP/START: Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions / Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment

TNF- α : factor de necrosis tumoral

TRST: Triage risk screening tool

TUG test: Timed Up and Go test

UE: Unión Europea

VES13: Vulnerable elders survey 13

VGI: Valoración geriátrica integral

Índice

1. INTRODUCCIÓN	14
1.1. Evolución epidemiológica de la población	14
1.2. Fisiología del paciente anciano	15
1.3.1 Sistema nervioso central	16
1.3.2 Sistema endocrino.....	17
1.3.3 Sistema inmune.....	17
1.3.4 Sistema cardiovascular	18
1.3.5 Sistema renal	19
1.3.6 Sistema musculo esquelético	20
1.3.7 Sistema gastrointestinal.....	21
1.3.8 Sistema respiratorio.....	21
1.3. Valoración geriátrica integral.....	23
1.4.1 Evaluación de estado funcional	24
1.4.2 Evaluación de la movilidad	27
1.4.3 Evaluación del soporte y actividad social.....	28
1.4.4 Evaluación cognitiva.....	30
1.4.5 Evaluación de estado emocional	32
1.4.6 Evaluación nutricional.....	33
1.4.7 Polifarmacia y conciliación farmacológica.....	34
1.4.8 Evaluación de los síndromes geriátricos y comorbilidad	35
1.4. Valoración geriátrica en pacientes con cáncer	37
1.5.1 Generalidades	37
1.5.2 Investigación en oncología geriátrica.....	38
1.5.3 Fragilidad en el paciente oncológico geriátrico	39
1.5.4 Oncología geriátrica en nuestro medio	41
1.5.5 Escalas geriátricas de cribado	43
1.5.6 Escalas geriátricas multidimensionales	46
1.5. Toxicidad secundaria a la quimioterapia	50
1.6.1 Toxicidad hematológica	51
1.6.2 Toxicidad no hematológica	52
1.6. Predicción de toxicidad a la quimioterapia	56
1.7.1 The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-age patients (CRASH):.....	61
1.7.2 Herramienta de predicción de toxicidad del Cancer and Aging Research Group (CARG):	62

1.7.3	Herramienta del Korean Cancer Study Group (KCSG):	64
1.7.4	Validaciones externas de la herramienta de predicción de toxicidad <i>CARG Chemo-toxicity Calculator</i>	65
1.7.	Herramientas de estimación de supervivencia	67
1.8.	Herramientas de predicción de mortalidad precoz en pacientes con cáncer.	69
2.	HIPÓTESIS.....	73
3.	OBJETIVOS.....	74
3.1.	Objetivos primarios	74
3.2.	Objetivos secundarios.....	74
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
4.1.	MATERIAL.....	75
4.1.1	Ámbito.....	75
4.1.2	Población de estudio	76
4.1.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	77
4.1.4	Técnica de reclutamiento.....	78
4.1.5	Valoración geriátrica integral	78
4.1.6	Tiempo de la valoración geriátrica integral	80
4.1.7	Satisfacción con la valoración geriátrica integral	80
4.1.8	Valoración de toxicidad	81
4.1.9	Evento de muerte precoz.....	81
4.1.10	Chemotoxicity calculator del CARG (Modelo predictivo y algoritmo para la toxicidad a la quimioterapia): (137)	81
4.1.11	Predicción de mortalidad a 6 meses del GESTA (218)	82
4.1.12	Variables de estudio	82
4.1.13	Instalaciones, equipo, aparatos necesarios para la realización del estudio.....	85
4.2.	MÉTODOS.....	86
4.2.1	Análisis estadístico	86
5.	RESULTADOS.....	88
5.1.	Características clínico patológicas de los pacientes.....	88
5.1.1	Tratamientos de quimioterapia recibidos.	90
5.2.	Resultados de los dominios de la valoración geriátrica:	94
5.3.	Validación externa de la herramienta <i>chemo-toxicity calculator</i> CARG de predicción de toxicidad grave.....	103
5.3.1	Toxicidad secundaria al tratamiento con quimioterapia:	103

5.3.2	Análisis descriptivo univariante de las variables definidas como predictoras de toxicidad dentro del Chemotoxicity calculator CARG:	105
5.3.3	Validación externa en función de la categorización en grupos de riesgo tras la aplicación de la herramienta del CARG:.....	109
5.3.4	Validación externa en función del score obtenido tras la aplicación de la herramienta del CARG:.....	112
5.4.	Validación externa de la herramienta GESTA de predicción de muerte precoz.	114
5.4.1	Análisis descriptivo de variables predictoras de muerte precoz:	114
5.4.2	Categorización en grupos de riesgo de muerte precoz tras la aplicación de la herramienta GESTA:.....	117
5.4.3	Predicción de muerte precoz en función del score obtenido tras la aplicación de la herramienta del grupo GESTA:	118
6.	DISCUSIÓN	120
7.	CONCLUSIONES	137
8.	BIBLIOGRAFÍA	138
9.	ANEXOS.....	157
9.1.	Anexo 1.....	157
9.2.	Anexo 2.....	158
9.3.	Anexo 3.....	159
9.4.	Anexo 4.....	160
9.5.	Anexo 5.....	161
9.6.	Anexo 6.....	162
9.7.	Anexo 7.....	163
9.8.	Anexo 8.....	164
9.9.	Anexo 9.....	165
9.10.	Anexo 10.....	166
9.11.	Anexo 11.....	166
9.12.	Anexo 12.....	167
9.13.	Anexo 13.....	168
9.14.	Anexo 14.....	169
9.15.	Anexo 15.....	170
9.16.	Anexo 16.....	171

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Evolución epidemiológica de la población.

El envejecimiento de la población mundial es una realidad. Se prevé que los habitantes de la tierra mayores de 60 años se dupliquen entre el año 2000 y el 2050, alcanzando unos 2000 millones de personas. Actualmente únicamente Japón cuenta con una proporción mayor del 30%, pero sin embargo a mediados de siglo esta realidad será extensiva a países europeos, norteamericanos y asiáticos como China y Vietnam (1) .

En la Unión Europea (UE) el 19,7% de la población supera actualmente los 65 años. Está previsto un crecimiento poblacional de personas mayores de 65 años de 48 millones en los próximos 30 años, fundamentalmente en la franja de personas con edades entre los 75 y los 84 años de edad, con un crecimiento del 60% (2).

En España las cifras proporcionadas por el instituto nacional de estadística (INE), nos correlacionan con la realidad descrita en la UE. En el año 2020 un 19.58% de personas eran mayores de 65 años, con un ascenso evidente dado que en 2008 este estrato poblacional suponía el 16,58% (3).

En Euskadi, con datos de 2018, con 479.375 personas mayores de 65 años, supone el 21.98%, de la población total. La evolución desde 1981 cuando representaba un 9,2%, describe un aumento del 238%. Los hombres mayores de 65 años representan el 19,21% de su estrato y las mujeres el 24,59%. La evolución desde 1980 de la distribución entre los grandes grupos de edad mantiene la tendencia mundial con un aumento de efectivos en las edades más avanzadas a la vez que disminuyen los estratos más jóvenes (4).

En la comarca del Gran Bilbao, donde se encuentra ubicado el Hospital Universitario Basurto, presenta un porcentaje de población > 65 años superior al del conjunto de la Comunidad, debido fundamentalmente a un crecimiento demográfico muy pequeño en estos últimos años (4). La población en Bilbao 2020 mayor de 65 años es de 83.058 (23.98%) (5).

1.2 Epidemiología del cáncer en el anciano.

La Real Academia de la lengua Española, define anciano como “*adjetivo dicho de una persona de mucha edad*”. A nivel epidemiológico el intervalo de edad definido como ancianidad se refiere a personas con 65 años o más. Sin embargo, el incremento de la esperanza de vida y de la calidad de vida, ha condicionado que en la práctica clínica asistencial se consideren pacientes geriátricos a aquellos mayores de 70 años y no antes.

Según el informe “Las cifras del cáncer en España 2021” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2021 serán diagnosticados en pacientes mayores de 65 años 168.938 nuevos tumores en España, lo que supone el 61.1% del total (6).

El cáncer en el anciano supone uno de los mayores retos a los que nos enfrentaremos como sociedad en las próximas décadas. La edad avanzada es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una neoplasia maligna. Según los últimos datos publicados en el programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results del National Cancer Intitute (SEER)*, la edad media de un diagnóstico de cáncer es de 66 años, y una cuarta parte de los nuevos diagnósticos se dan en personas entre los 65 y los 74 años (7).

1.3 Fisiología del paciente anciano.

El paso del tiempo, no es en sí mismo una patología, y el ser anciano no implica necesariamente estar enfermo. Sin embargo, según avanzamos en edad las probabilidades de tener enfermedades aumentan.

La fragilidad es el estado de aumento de vulnerabilidad para el mantenimiento de la homeostasis, ante un efecto estresante, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos, caídas, delirio y discapacidad. Se considera frágil aquella persona que presenta un descenso en sus capacidades desproporcionadamente mayor al daño producido. Como ejemplo, en caso de que un paciente anciano frágil presente una deshidratación, dado el estrecho margen de volumen hídrico, puede condicionar un fracaso renal con las complicaciones esperables (8).

El envejecimiento se considera el resultado de la acumulación de los daños moleculares y celulares a los que se somete el cuerpo a lo largo de la vida.(9). El daño que cada órgano requiere para superar su límite de reserva funcional es incierto, sin embargo, es evidente la reserva celular que presentan algunos órganos, como el cerebro (neuronas) o el sistema musculo esquelético (miocitos) con un número mayor de células que las necesarias para la supervivencia (10).

Dentro de los sistemas más afectados por la edad, se encuentran el Sistema nervioso central, el sistema endocrino, el sistema inmune, sistema cardiovascular, sistema renal y musculo esquelético (11).

1.3.1 Sistema nervioso central

La pérdida neuronal según avanzamos en edad, es baja en la mayoría de las regiones corticales, sin embargo en zonas con altos requerimientos metabólicos como el hipocampo piramidal, pueden afectarse de forma desproporcionada con cambios en la función sinóptica, transporte proteico y función mitocondrial (12).

El envejecimiento en el cerebro está caracterizado por un cambio estructural y funcional en las células gliales. Son activadas por el daño cerebral, así como por factores inflamatorios tanto a nivel local como sistémico. Con la edad avanzada se caracterizan por presentar hiperreactividad ante pequeños estímulos lo que favorece la muerte neuronal (13).

En un estudio prospectivo en el que analizaron 273 pacientes ancianos con 75 años o más ingresados en un servicio de Geriatria en Cardiff, detectaron que la fragilidad aumentaba el riesgo de delirium, con una menor supervivencia. (14). Se realizaron pruebas diagnósticas al ingreso y posteriormente en días alternos durante su estancia en planta. Evaluaron la fragilidad por un índice de déficits acumulados (0-1), suponiendo 0.25 el punto de corte para definición de frágil. Se detectó delirium en 102 pacientes, con una supervivencia de 88 días para los categorizados como frágiles frente a los 359 días como robustos ($p < 0.05$).

1.3.2 Sistema endocrino

La interrelación entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino es evidente tanto anatómica como funcionalmente. El sistema hipotálamo hipofisario supone el eje central del sistema endocrino, condicionando el control homeostático.

Con el envejecimiento, el tamaño de las glándulas endocrinas puede disminuir, así mismo la producción de las principales hormonas reguladoras puede comprometerse.

La primera hormona en verse afectada es la hormona del crecimiento, produciéndose una disminución con la subsecuente reducción de Insuline Like Growth factor-1 (IGF-1). Esto puede impactar en una menor plasticidad neuronal y pérdida de fuerza del músculo estriado (15).

Los cambios en la producción de IGF-1 o la disminución del cortisol se consideran importantes de cara a determinar la fragilidad, no obstante, las asociaciones directas entre ambas entidades no están establecidas y requiere mayor investigación al respecto. Los estudios de suplementación con IGF-I, no han demostrado beneficio pese a que se mantiene la capacidad de respuesta por parte del tejido musculo esquelético (16)(17) .

Por otro lado la actividad adrenocortical se ve reducida con una disminución de los niveles de cortisol en sangre, con una menor capacidad de reacción ante el estrés al que pueda someterse el organismo (18). Y en sentido contrario una elevación crónica del cortisol aumenta el catabolismo, con pérdida de masa muscular, anorexia y pérdida de peso, lo que condiciona de forma directa la fragilidad(19).

1.3.3 Sistema inmune

Con el envejecimiento se produce una reducción significativa de células madre en médula ósea, afectando tanto a la inmunidad innata como adaptativa. Se produce una menor producción de linfocitos T CD4 y CD8, que a su vez condiciona una reducción de anticuerpos producidos por Linfocitos B.

Existe una reducción en la actividad fagocítica de los neutrófilos, macrófagos y células Natural Killer. Un sistema inmune de éstas características, funciona correctamente en estado quiescente, sin embargo no es capaz de responder de forma apropiada ante el estrés de una inflamación (20).

Por otro lado, ciertas citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), y la Interleuquina 6, como proteínas como el MCP-1 (Monocyte Chemoattractant protein-1), se ven aumentadas respecto a la población adulta (21).

Este descenso en cantidad y calidad del sistema inmune se ha visto correlacionado con el aumento de susceptibilidad a padecer enfermedades cardiovasculares, autoinmunes, neoplasias y respuestas inadecuadas a la vacunación y respuesta ante las infecciones (22,23).

1.3.4 Sistema cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes mayores de 65 años. Se conjugan factores clínicos y moleculares que explican esta predisposición.

Hipertensión arterial: Con la edad la aorta pierde elasticidad debido a alteraciones extracelulares secundarias al aumento del colágeno y la disminución de la elastina. Como consecuencia inicial produce un aumento de la presión arterial, siendo el primer factor de riesgo para sufrir un evento cardiovascular. Así mismo, el descenso en la presión diastólica favorece la isquemia miocárdica, que junto con la hipertrofia ventricular izquierda secundaria a la hipertensión arterial, condicionan un déficit de oxígeno a nivel tisular (24).

Afectación vascular periférica: El calcio tiende a reducirse a nivel óseo, acumulándose en el sistema cardiovascular condicionando en mayor o menor medida estenosis aórtica calcificada (25). De la misma manera, se ha demostrado un aumento de la amiloidosis en ésta población, alcanzando el 20% en las autopsias de pacientes mayores de 80 años, aunque con una correlación clínica incierta (26).

La **aterosclerosis** aumenta de forma significativa con la edad, lo que se une a la remodelación endovascular con una menor capacidad vasodilatadora y

anitrombótica, como factor de riesgo para eventos isquémicos. La relación de la función vascular con la función cardiaca está demostrada en ancianos, no así su correlación en jóvenes (27).

Factores moleculares: A nivel molecular cabe destacar la disminución de antioxidantes como el Óxido nítrico disponible a nivel intravascular, las prostaglandinas protectoras endovasculares (I_2 , PGI_2) y el aumento de $TNF\alpha$, NADPH oxidasa (Nicotinamida-adenina-dinucleotido-fosfatasa) así como el aumento de la producción de la angiotensina II (sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Esta suma de factores incide en la homeostasis arterial, favoreciendo la activación de vías pro-oxidantes y proinflamatorias, con efecto vasoconstrictor predisponiendo a eventos cardiovasculares (24).

1.3.5 Sistema renal

La prevalencia de la enfermedad renal crónica definida como una tasa de filtración glomerular <60 ml/min por 1.73 m² es mayor en la población anciana, alcanzando tasas de hasta el 44%, aumentando de forma directamente proporcional con la edad (28). Los mayores de 85 años y los pacientes con una enfermedad renal crónica estadio III, comparten una similar tasa de filtrado glomerular (<50 ml/min por 1.73 m²) y una menor respuesta a la reabsorción tubular de agua y sales minerales (29). El flujo sanguíneo a nivel renal disminuye un 10% cada década a partir de los 40 años, lo que condiciona un peor manejo de volumen intra y extravascular (30).

Se producen cambios morfológicos con sustitución de grasa y fibrosis por nefronas, con la destrucción de hasta el 30% de los glomérulos renales, y una incompetencia variable para el filtrado en los restantes al alcanzar los 75 años (31). Los diferentes estudios en humanos y animales sugieren a la isquemia tisular, a la hipertensión y a la obesidad como factores favorecedores de la pérdida de masa renal eficaz (29).

Estos cambios anatómicos objetivos traducen unos cambios funcionales en la población anciana. En estudios históricos de cohortes realizados por Lindeman et al, (32) en Baltimore, quedó reflejado una disminución media del

aclaramiento de creatinina de 0.75ml/min/año. Se realizaron estudios en los que se argumentaba, que la población anciana es heterogénea y que era la comorbilidad y factores de riesgo acumulativos (HTA, arterioesclerosis, respuesta a vasodilatadores y vasoconstrictores) los que condicionaban esta disminución (33,34). Sin embargo, estudios posteriores realizados por Hollenberg et al en población Kuna de las islas de Panamá no afectadas por estos factores de riesgo volvió a visibilizar una disminución progresiva en la función renal con la edad (35).

Estos hallazgos unidos a la pérdida de masa muscular, y por tanto de creatinina, obligan a estimar la edad y el género de los pacientes para un mejor análisis del filtrado esperado, utilizando, bien la fórmula de Cockcroft-Gault,(36) como la Modification diet in renal disease (MDRD) (37).

1.3.6 Sistema musculo esquelético

En condiciones normales la homeostasis muscular se mantiene en un equilibrio entre la formación de células musculares, la hipertrofia y la pérdida proteica. El aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF α) en el contexto de un sistema inmune hiperreactivo, condiciona la destrucción proteica con la obtención de aminoácidos de forma desproporcionada (11).

La sarcopenia ha sido definida como la pérdida progresiva de masa muscular y fuerza, con el riesgo de presentar resultados adversos como la discapacidad física, la calidad de vida insuficiente y mortalidad (38).

La confluencia de múltiples factores relacionados con la edad como la inactividad física, la inmovilidad, la ingravidez, la malabsorción nutricional, las enfermedades neurodegenerativas con pérdida de motoneuronas, la disfunción mitocondrial, el déficit de hormonas sexuales, la resistencia a la insulina, la función tiroidea anormal, condicionan que la sarcopenia aunque puede aparecer en adultos jóvenes, sea más frecuente en la población anciana (38).

1.3.7 Sistema gastrointestinal

A lo largo de todo el sistema gastrointestinal se objetivan cambios relacionados con la edad. Se produce una disminución de la motilidad esofágica, de la secreción gástrica y un aumento del tiempo de vaciado gástrico. Del mismo modo la atrofia vellositaria intestinal reduce de forma progresiva el área viable para la absorción de nutrientes (30).

Las alteraciones de la motilidad esófago-gástrica aumentan el riesgo de aspiraciones y del riesgo anestésico tanto en las intervenciones quirúrgicas como en el postoperatorio (39).

La disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico secundario a la gastritis atrófica, aumenta el riesgo de sufrir hipocalcemia al no poder disociar el calcio de los complejos alimenticios. La disminución del factor intrínseco no parece ser suficiente para condicionar una malabsorción de vitamina B12 y anemia perniciosa (39).

La función pancreática no parece disminuir de forma significativa con la edad, dado que no se objetiva una disminución en la respuesta a la estimulación por secretina o colecistoquinina con la edad (39).

En cuanto a las alteraciones hepáticas destaca la reducción del 20-40% del volumen hepático, con una disminución del flujo sanguíneo hepático. Estos cambios anatómicos condicionan una menor capacidad de metabolismo de los fármacos con una vía de metilación microsomal alterada. El peor aclaramiento de los fármacos predispone a los pacientes que lo sufren a una mayor toxicidad farmacológica, multiplicando el riesgo de interacciones farmacológicas en un sector de la población muy polimedicaado (40).

1.3.8 Sistema respiratorio

Los pulmones alcanzan su madurez final al principio de la tercera década de la vida, a partir de éste momento comienza un declive gradual. Los cambios secundarios a la edad abarcan desde las alteraciones mecánicas, la reducción de la oxigenación arterial y la peor respuesta a la hipoxia (30).

Con la edad el parénquima pulmonar sufre una alteración estructural. Se produce una reducción en el número de fibras elásticas, con una menor elasticidad pulmonar lo que repercute en un menor espacio aéreo, y condiciona una menor superficie alveolar reduciéndose de 75 m² a 30-60 m² a partir de los 70 años (41).

La sarcopenia con la alteración de la musculatura intercostal, la pérdida de altura vertebral secundaria a la osteoporosis, y la rigidez articular, disminuyen la capacidad pulmonar (42).

Estos cambios anatómicos que condicionan una patología restrictiva de base aumentan la capacidad funcional residual del 1 al 3%, y el volumen pulmonar residual del 5 al 10% por década. De esta forma presentan una disminución de la reserva fisiológica, aumentando el riesgo de infección e insuficiencia respiratoria (41).

Encontramos alteraciones en las vías respiratorias altas con una pérdida de musculatura faríngea. La disminución de la tos protectora, las alteraciones de la deglución y la menor reacción a la obstrucción de vía aérea hacen de éstos pacientes vulnerables a sufrir aspiraciones y neumonías necrotizantes asociada (30).

1.4 Valoración geriátrica integral

La valoración geriátrica integral (VGI) evalúa de una forma holística al paciente anciano, explorando las diferentes esferas que impactan en su vida y planteando un plan de intervención para su mejora continua. Aunque existe diversidad en su aplicación, es necesaria la valoración funcional, la evaluación cognitiva, la evaluación del soporte social, la valoración de su estado nutricional, la evaluación de su estado emocional y espiritual, la presencia de síndromes geriátricos y comorbilidad, así como su tratamiento habitual.

El objetivo de las intervenciones en éste sector de población es mantener la autonomía y preservar la independencia. Según avanzamos en edad los objetivos vitales van cambiando, priorizando la capacidad de autocuidado y calidad de vida a la esperanza de vida.

El término gerontología proviene etimológicamente del griego, geron = viejo y logos = estudio. En 1903, Michel Elie Metchnikoff (1845-1916) sociólogo y biólogo ruso, propuso a la Gerontología como ciencia para el estudio del envejecimiento. Por su parte, el término geriatría fue acuñado por Ignatius Nascher en su obra presentada en 1907 en la Academia de Ciencias de Nueva York titulada "*Geriatría, las enfermedades de los ancianos y su tratamiento*" (43).

Pese a que el estudio de las enfermedades en los mayores ha sido siempre una constante en las diferentes culturas y poblaciones, los estudios previos a 1950, son complicados de clasificar y difícilmente aplicables en la ciencia actual.

Se considera a la Dra. Marjory Warren, como la madre de la geriatría moderna con sus trabajos desde 1935 en un hospital para crónicos en Londres. Enfermera geriátrica del Middlessex Hospital, descubre que aquellos pacientes ancianos que reciben un tratamiento específico para su edad presentan una más rápida recuperación y una mejor calidad de vida (44).

En los estudios de finales del siglo XX, el primer objetivo fue cuantificar la eficacia de las intervenciones sobre pacientes geriátricos, obteniendo diversos y contradictorios resultados. En 1993 se publica un metaanálisis, (45) que incluye 28 ensayos clínicos controlados con 4959 pacientes no oncológicos en los que se realizaron hasta 5 tipos diferentes de valoraciones geriátricas. La conclusión fue que la introducción de evaluaciones geriátricas y unidades específicas

suponían un factor protector para la eficacia de programas de seguimiento ambulatorio, con una mejora en la supervivencia y el mantenimiento de la funcionalidad.

En la revisión de la Cochrane publicada en 2017 (46) se incluyeron 29 estudios prospectivos con un total de 13.766 pacientes, en la que se concluía que había una mayor probabilidad de mantenerse vivos y en sus domicilios tras la realización de una VGI (RR 1.06 IC 95% 1.01 – 1.10), viéndose reducido la posibilidad ser institucionalizados entre los 3 y los 12 meses de seguimiento (RR 0.80 IC 95% 0.72 – 0.89). Por otro lado, la VGI no encontró diferencias significativas en la función cognitiva, mortalidad específica o dependencia. La revisión también describe que inicialmente la VGI supone un incremento en los costes, sin poder determinar costo-efectividad.

1.4.1 Evaluación de estado funcional

La evaluación del estado funcional del paciente anciano supone en si misma el análisis específico de las consecuencias de la comorbilidad, síndromes geriátricos y ambientales en la vida diaria de los pacientes.

Por función se entiende la capacidad de ejecutar las acciones que componen nuestro quehacer diario de manera autónoma de la manera deseada a nivel individual y social. El deterioro funcional es predictor de mala evolución clínica y de mortalidad en pacientes mayores, independientemente de su diagnóstico (47).

Las actividades de la vida diaria las podemos clasificar en función de su complejidad en básicas, instrumentales y avanzadas, siendo las primeras las últimas en perderse. Las actividades que se analizan deben ser independientes de la cultura, sexo o localización geográfica. En el estudio de las mismas entendemos que se pierden de forma ordenada, e independientemente al desarrollo humano, esto es perderemos antes la capacidad de lectura al control de esfínteres.

1.4.1.1 *Actividades básicas de la vida diaria*

Las actividades básicas de la vida diaria son aquellas orientadas al cuidado de nuestro propio cuerpo, siendo imprescindibles para sobrevivir. Las podemos agrupar en higiene, alimentación, descanso, vestido y movilidad.

Las escalas más habituales para la valoración de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) son el Índice de Katz, el Índice de Barthel y la escala funcional del Medical Outcomes Study (MOS).

- **Índice de Katz**, creado en el año 1958 por un equipo multidisciplinar y publicado en 1963, es un cuestionario con 6 ítems dicotómicos, que evalúa el grado de dependencia/independencia de las personas.

Evalúa funciones básicas como el lavado, vestido, uso de retrete, movilización, continencia y alimentación. Las personas se clasifican en uno de los ocho niveles de dependencia del índice que oscilan entre el A (independiente para todas las actividades básicas) y el G (dependiente para todas las funciones). De la misma manera que clasificábamos las diferentes actividades de la vida diaria en el grado de dificultad, éste índice presenta una jerarquía que implica la capacidad de realización de actividades más simples cuando contestamos afirmativamente a situaciones más complejas (48).

- **Índice de Barthel**: publicado en 1965, fue desarrollado por Mahoney y Barthel para poder medir la evolución de pacientes afectados de procesos neuromusculares en un hospital de crónicos de Maryland (49). Esta herramienta se ha validado en diferentes escenarios y localizaciones con una buena reproducibilidad inter e intraobservador (50).

Éste índice evalúa 10 actividades básicas: Capacidad para comer, moverse de la silla, realizar aseo personal, ir al retrete, bañarse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y mantener el control intestinal y urinario.

Se otorgan 10 puntos para la independencia en la actividad, 5 puntos para los parcialmente dependientes, y 0 puntos para la dependencia. Clasifica los pacientes en 3 categorías: 60-100 puntos independiente, 40-60 puntos dependencia moderada y <40 puntos dependencia severa (51).

• **Medical Outcomes Study (MOS)**: Dentro de las evaluaciones geriátricas más utilizadas en Estados Unidos, son las obtenidas a partir del trabajo MOS (52) del que se desarrollaron subescalas aplicables a la valoración de múltiples esferas (53).

Para la determinación de las actividades básicas de la vida diaria realizan una encuesta con diferentes actividades. Evalúan desde la higiene “¿Puede ducharse o vestirse solo?” a actividad funcional “¿Puede realizar actividades como correr o levantar pesos?”. Las respuestas se puntúan del 1 al 3 obteniendo el grado de independencia del paciente.

1.4.1.2 Actividades instrumentales de la vida diaria

Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) evalúan la capacidad de las personas a mantenerse independientes como parte de la sociedad. La evaluación de estas actividades ha demostrado ser un factor predictivo de fragilidad, con mayor probabilidad de presentar un deterioro cognitivo y mayor riesgo de caídas.

• **Escala de Lawton y Brody**: Herramienta más comúnmente utilizada a nivel internacional, desarrollada en el Centro Geriátrico de Filadelfia (54) y publicada en 1969. Consta de 8 preguntas a realizar directamente a los pacientes en las que responden la dependencia que presentan para realizarlas:

Capacidad para usar el teléfono, Hacer las compras, preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad para el manejo de su medicación y de la economía familiar. La máxima dependencia estaría marcada por la obtención de cero puntos, y 8 puntos expresarían una independencia total.

Dentro de las ventajas de ésta evaluación encontramos que aparte de la información global, podemos analizar cada ítem independientemente. Sin embargo, ciertas actividades han podido no realizarlas a lo largo de su vida, dado que en el reparto de tareas domésticas éstas no las ejecutaban de forma habitual. Sus autores ya describían en 1969 que podían existir diferencias en cuanto al sexo, y se insistía en la evaluación detallada de cada respuesta (54).

• **Multidimensional Functional Assessment Questionnaire**

(MFAQ): Proviene del estudio de veteranos, Older American Resources and Services (OARS) de EEUU (55).

Éste estudio fue realizado para la clasificación de pacientes ambulatorios con cierto grado de dependencia. Ésta escala consiste en 7 preguntas categorizadas del 1 al 3 en función de la respuesta, para valorar qué capacidad funcional es capaz de realizar de forma independiente:

- ¿Puede usar el teléfono? (Sin ayuda, con algo de ayuda, imposible).
- ¿Puede llegar a lugares a donde no se puede llegar caminando?
- ¿Puede salir a comprar alimentos o ropa?
- ¿Puede preparar sus propias comidas?
- ¿Puede hacer las labores del hogar?
- ¿Puede tomar sus propios medicamentos?
- ¿Puede administrar su propio dinero?

Esta escala es la utilizada en el estudio desarrollado en nuestro centro como parte de la valoración geriátrica propuesta por el Cancer Aging Research Group.

1.4.2 Evaluación de la movilidad

Tras una valoración de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria la evaluación en consulta de la movilidad del paciente nos puede dar una información relevante tanto en autonomía, y como en resiliencia frente a un potencial tratamiento activo.

Entre los test más utilizados en la valoración geriátrica se encuentran el Timed Up and Go test, el Short Physical performance battery (SPPB) (56) y la velocidad de la marcha.

• **Short Physical performance battery (SPPB):** consiste en la realización de 3 pruebas diferentes: Equilibrio, velocidad de la marcha y levantarse y sentarse de una silla. Es fundamental respetar el orden de las pruebas, dado que la dificultad aumenta progresivamente, y podemos valorar que es capaz de la primera parte y no de las sucesivas, y en caso de comenzar por la parte más demandante quedaría anulada esta valoración.

El tiempo medio de realización, con entrenamiento, se sitúa entre los 6 y los 10 minutos. La puntuación y valoración del resultado total del SPPB resulta de la suma de los tres sub-test, y oscila entre 0 (peor) y 12 (mejor); cambios en 1 punto tienen significado clínico. Una puntuación por debajo de 10 indica fragilidad y un elevado riesgo de discapacidad, así como de caídas (53).

- **Timed Up and Go test (TUG test)**, (59) es una prueba diseñada para pacientes que pueden caminar de forma autónoma. Se pide al paciente que se sienta en una silla rígida, con la espalda apoyada y los brazos descansando sobre los apoyabrazos. Se le pide que se levante, camine durante 3 metros, y regrese a su asiento. Se cronometra el tiempo desde que se levanta inicialmente, hasta el momento en el que se sienta.

En caso de que el resultado sea menor de 10 segundos, asumimos una correcta movilidad, entre 10 y 20 segundos moderada, y mayor de 20 segundos informa de incapacidad.

- **Velocidad de la marcha:** Ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes mayores (58). La forma de medirla, aunque varía en función del espacio del que se disponga, generalmente requiera caminar entre 4 y 10 metros a una velocidad confortable sin correr. Una velocidad inferior a 0.8 m/seg determina un factor de fragilidad con implicación pronóstica.

1.4.3 Evaluación del soporte y actividad social

Una adecuada valoración del soporte y actividad social nos permite conocer la situación familiar del paciente para afrontar y tolerar el tratamiento. Valoramos la cobertura sociofamiliar y el apoyo y soporte de tipo social con el que cuenta, intentando detectar un cuidador efectivo que ejerza de soporte. Se ha demostrado que un aislamiento social aumenta el riesgo de padecer problemas de salud y dificulta su manejo (60,61).

Para su abordaje incluida en la intervención social sanitaria, nos dirigimos al conjunto de necesidades del binomio familia-paciente durante el proceso desde una perspectiva holística para desarrollar capacidades en el grupo familiar.

Una correcta intervención social aspira a atender las necesidades de todos sus miembros, detectar e identificar factores de riesgo y de protección. No debemos perder de vista las dificultades a las que deben hacer frente, así como valorar las capacidades y potenciales de la familia para afrontar la nueva situación.

Dentro de las escalas más utilizadas y validadas en nuestro medio se encuentran:

- **Escala de valoración socio-familiar de Gijón.** (62) Permite una valoración inicial socio-familiar en el anciano para la detección de riesgo social. Recoge cinco áreas de valoración: situación familiar, situación económica, vivienda, relaciones sociales y apoyo de las redes sociales.

- **Test familiar de APGAR,** homónimo de la evaluación de recién nacidos de la Dr. Virginia Apgar (63). Es un cuestionario que explora el impacto de la función familiar en la salud de sus miembros y que repercusiones tendría tanto sobre el paciente como sobre sus allegados. Consta de 5 preguntas que se corresponden con un área diferente de la función familiar:

- Adaptación.
- Participación.
- Gradiente de recurso personal (Crecimiento)
- Afecto.
- Recursos.

- **Medical Outcomes Study** (52), para la evaluación del soporte social obtiene la información de cuatro esferas: Emocional, Tangible, Afectivo e interacciones sociales positivas (64). Demostró una buena correlación entre las respuestas en los cuestionarios de soporte social con los obtenidos en salud mental (53)(64).

En la práctica clínica se utilizan dos subescalas que evalúan la parte tangible y la emocional en 12 preguntas. Se pretende conocer cuánto tiempo disponen de los recursos sociales cuestionados. Se categorizan desde “nada del tiempo” a “todo el tiempo”.

- Alguien que le ayude si debe guardar cama.
- Alguien con quien puede contar para que lo/la escuche cuando necesita hablar.
- Alguien que le dé buenos consejos sobre una situación crítica.
- Alguien que le lleve al médico si lo necesita.
- Alguien que le dé información para ayudarlo/a a entender una situación.
- Alguien en quien confiar o con quien hablar de usted o de su problema.
- Alguien que le prepare las comidas si no puede hacerlo.
- Alguien cuyos consejos realmente desea
- Alguien que lo/la ayude con sus tareas diarias si está enfermo/a
- Alguien con quien compartir sus preocupaciones y temores más íntimos.
- Alguien a quien acudir para que le sugiera cómo lidiar con un problema personal
- Alguien que comprenda sus problemas.

1.4.4 Evaluación cognitiva

La evaluación del estado cognitivo es más importante según avanzamos en edad, dado que la probabilidad de detectar déficits aumenta. En población española mayor de 65 años sin diagnóstico previo de demencia, se alcanza una prevalencia del 16.7% de pacientes con riesgo de deterioro cognitivo con los test de detección precoz (65).

Félix Post en su obra "*The clinical psychiatry of late life*", determina que en los pacientes ancianos, las técnicas proyectivas e interpretativas utilizadas por los psicólogos clínicos no eran suficientemente prácticas para su uso en la clínica geriátrica (66). Esto asociado a que pacientes ancianos muy deprimidos daban puntuaciones negativas que sugerían lesión cerebral, hizo que fueran los psiquiatras los primeros interesados en desarrollar herramientas de detección de deterioro cognoscitivo (67).

Se han realizado multitud de escalas, siendo el cuestionario de Pfeiffer el Minimental State Examination y el test de Lobo en población española las herramientas más habituales para éste estudio.

• **Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer**, desarrollado en 1975, es el más utilizado en las valoraciones geriátricas actuales. Éste cuestionario explora la memoria a corto y largo plazo, la orientación, la capacidad de concentración mediante preguntas breves y sencillas (68).

Como ventaja principal presenta su brevedad, sensibilidad, especificidad y correlación de valor predictivo positivo y valor predictivo negativo respecto a cuestionarios más complejos como el cuestionario completo en pacientes pluripatológicos (69).

• El **Minimental State Exam (MMSE)** de Folstein (70), es el test cognitivo breve más utilizado para medir la función cognitiva. Ha demostrado su efectividad transversal para la detección de deterioro cognitivo de forma precoz tanto en atención hospitalaria como en atención primaria (71).

Dentro de las diferentes adaptaciones del MMSE realizadas en cada país y para cada contexto cultural, su versión de 30 puntos utilizada en el estudio NORMACODEM (72), o la realizada en España por Lobo (73) son las más generalizadas en nuestro medio.

• El **Blessed Orientation Memory Concentration (BOMC)**, validado en 1983, es uno de los cribados para deterioro cognitivo utilizado de forma habitual en Estados Unidos. Diseñado con únicamente 6 preguntas, presenta una alta correlación con escalas más completas, y discrimina de forma adecuada los deterioros cognitivos leves, moderados y severos (74).

1.4.5 Evaluación de estado emocional

La evaluación del estado anímico o psicológico de los pacientes se realiza fundamentalmente con una correcta entrevista clínica, sin embargo en los pacientes mayores, el envejecimiento o la percepción de la salud mental y física, pueden solaparse con los síntomas depresivos y de ansiedad.

La presencia de síntomas depresivos puede alcanzar el 50-60% de la población geriátrica (75), por lo que es fundamental una correcta exploración de la misma.

Entre las escalas para su evaluación se encuentran:

- **Geriatric Depression Scale (GDS) de Yesavage**, (76) considerada el instrumento estándar para su diagnóstico. Se trata de una escala autoaplicable de 30 preguntas con respuestas dicotómicas (sí/no) específicamente diseñada para la población anciana, con una elevada sensibilidad y especificidad (S=84% y E=95%), y con una buena correlación con otras escalas clásicas utilizadas para el cribado de depresión. Existen varias escalas desarrolladas a partir de la misma como la Geriatric Depression Scale 15, que en sucesivos estudios demostraron una buena correlación de resultados (77).

- **Test de Hospital Anxiety and depression scale (HADS)** (78), cuestionario de 14 preguntas que evalúa depresión y ansiedad y que pueden rellenar los pacientes de forma autónoma. Especialmente recomendado en pacientes enfermos por evitar la somatización de síntomas, demostró una correlación muy adecuada con otras evaluaciones más costosas en tiempo y recursos humanos (79)(80).

1.4.6 Evaluación nutricional

La malnutrición en la población anciana es un problema multifactorial caracterizado por las 9 “D” según su semántica en inglés: Disfagia, Disgeusia, Dentición, Diarrea, Depresión, Demencia, Disfunción, *Disease* (Enfermedad) y *Drugs* (Medicación) (81).

Las personas mayores tienen un riesgo asociado de malnutrición con la edad en la salud bucodental, con la pérdida de piezas dentales. Intervenciones como la colocación protésica han demostrado disminuir el riesgo de pérdida ponderal (82).

La prevalencia de malnutrición en la población hospitalizada en el momento del ingreso, supone en torno al 20% (81) cifras que se consideran inadmisibles y hacen urgente y necesaria la evaluación precoz.

Todas las personas mayores independientemente de su diagnóstico específico, incluyendo a las personas con sobrepeso y obesas deberían ser evaluadas para descartar riesgo de malnutrición de forma rutinaria con una herramienta validada.

En caso de presentar un cribado positivo para desnutrición se debería realizar una revisión sistemática e individualizada, con la realización de un plan de intervención específico y evaluable en los controles subsiguientes (83) (84).

- **Versión abreviada el Mini Nutrinional Assessment (MNA)**, es la herramienta de cribado más utilizada (85). Desarrollada en 1999, consta de 18 preguntas que contiene una evaluación antropométrica con Índice Masa Corporal (IMC), perímetro braquial y craneal, así como pérdida de peso en los últimos 3 meses, una evaluación general, dietética y de autocuidado. Una puntuación entre 17 y 23.5 puntos determina riesgo de desnutrición y un valor inferior a 17, malnutrición.

- **Otras herramientas** Se han desarrollado múltiples herramientas de cribado, comparándose la eficacia de los 6 más frecuentes: Nutritional Risk Index (NRI), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), Subjective Global Assessment (SGA), Mininutritional screening assessment-screening tool (MNA-ST), Malnutritional Universal Screening tool (MUST), y el Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) (86).

El MUST demostró ser el más eficaz en la evaluación de malnutrición en ancianos. Validado en 2003 en población adulta institucionalizada o ambulatoria combina el estado nutricional actual con IMC ajustado a edad, pérdida de peso, aporte calórico y el efecto del evento agudo (87).

1.4.7 Polifarmacia y conciliación farmacológica

La conciliación farmacológica consiste en el proceso formal que valora el listado completo de la medicación previa del paciente, conjuntamente con la prescripción farmacoterapéutica, después de una transición asistencial (88). La realización de la misma es muy heterogénea según los diferentes centros sanitarios. Sería deseable la entrevista con el paciente y familiares, revisión de la historia médica, y adherencia a los tratamientos pautados en la historia electrónica en caso de que esté disponible (89). Un seguimiento estrecho del tratamiento, ha demostrado la reducción en el número de errores de medicación y los efectos secundarios (90).

Es importante resaltar la importancia de la revisión periódica de la medicación habitual, dado que los factores de riesgo, protectores y situación de los pacientes rápidamente cambiante.

Dentro de las múltiples definiciones que encontramos para la polifarmacia, confluyen los conceptos de la presencia de 6 o más medicaciones habituales y al menos una potencialmente pautada de forma inadecuada (91). La prevalencia de polifarmacia en pacientes mayores de 65 años en España alcanzaba el 37.5%, siendo mayor en mujeres y en las personas de mayor edad (>85 años) (92). Las variables asociadas a la polifarmacia en pacientes no institucionalizados son: 3 o más enfermedades crónicas (OR=18,3), salud autopercebida regular-mala (OR=3,4) y sexo femenino (OR=1,9) (93).

El objeto de la prescripción es administrar de forma óptima medicación con un resultado adecuado, y evitar tratamientos potencialmente peligrosos e ineficaces. Esto hace que en un paciente 1 medicación prescrita pueda ser excesiva y en otra paciente 15 medicaciones insuficientes (94). La prevalencia de medicación inadecuada en los ancianos institucionalizados alcanza el 49%, (95) convirtiéndose en un problema de primera magnitud.

El análisis de éste uso se realiza mayoritariamente según los criterios de Beers, (96) STOPP/START (97), o ACOVE (98).

- **Criterios Beers** desarrollados en Estados Unidos en 1991, y que se han actualizado desde 2011 cada 3 años, estructura los principios activos entre aquellos que deben evitarse, y aquellos inadecuados en los pacientes ancianos en algunas condiciones. Los criterios para 2019 incluyen 30 fármacos o clases de fármacos que se deben evitar en adultos mayores en general, y 40 que se han de utilizar con cautela o evitar en algunos pacientes con determinadas enfermedades o trastornos (99).

- **Criterios STOPP/START** (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment), fueron desarrollados clínicamente por la European Union Geriatric Medicine Society. Organizados por sistemas fisiológicos, pueden ser aplicados en 5 min aproximadamente. Recogen los errores más comunes de tratamiento y omisión en la prescripción y son fáciles de relacionar con los diagnósticos y la prescripción electrónica. Constan de criterios STOPP ("parar" o "detener") y START ("empezar")(100)(97).

- **Criterios de calidad del grupo Assessing Care of Vulnerable Elders (ACOVE)**, se desarrollaron para el manejo adecuado del paciente anciano. Se distribuyen en 14 áreas (ej.; exploración física, la historia clínica...) y los cuatro dominios de atención: detección y prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento (101).

1.4.8 Evaluación de los síndromes geriátricos y comorbilidad

Los síndromes geriátricos son un conjunto de cuadros originados por la concurrencia de una serie de enfermedades que tienen su expresión a través de cuadros patológicos. Es una forma habitual de presentación de las enfermedades en los ancianos y exigen una cuidadosa valoración de su significado y etiología para realizar un correcto tratamiento (102).

Los síndromes geriátricos fueron definidos por Kane en 1989: inmovilidad, inestabilidad y caídas; incontinencia urinaria y fecal; demencia y

síndrome confusional agudo; infecciones; desnutrición; alteraciones en vista y oído; estreñimiento, impactación fecal; depresión/insomnio; yatrogenia, inmunodeficiencia; e impotencia o alteraciones sexuales (103).

La evaluación de éstos síndromes nos permitirá conocer los recursos sanitarios requeridos para un adecuado control sintomático y una mejor calidad de vida.

La comorbilidad de los pacientes se registra de forma habitual en las visitas médicas. No obstante, existen herramientas que facilitan la valoración del impacto de la misma en los resultados previsibles de los tratamientos y pronóstico de los pacientes. Dado que la forma de registro de la comorbilidad de los pacientes es diferente según la escala utilizada, es importante la estandarización de la evaluación de la comorbilidad (104).

Dentro de las escalas más utilizadas encontramos el Índice de comorbilidad de Charlson tanto en su versión extendida como resumida y el Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) (105–107).

- **Índice de Charlson**, incluye la edad y 19 ítems de enfermedades concretas, que en caso de padecerlas han demostrado su impacto en la esperanza de vida a 10 años. Para su cumplimentación se debe registrar de forma afirmativa o negativa la presencia previa de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica o cardiovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica o del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, enfermedad hepática ligera, o bien moderada o grave, diabetes con o sin lesión de órganos diana, hemiplejía, patología renal moderada o grave, la presencia de neoplasias, leucemias, linfomas malignos, metástasis sólidas o SIDA. Se ha utilizado en muy diversos escenarios, incluida el impacto de la comorbilidad en atención primaria (108).

- **CIRS-G** evalúa la comorbilidad por órganos y sistemas y la gravedad de la misma, en vez de estudiar la presencia o no de determinadas enfermedades, de forma que pondera la afectación de los mismos. Evalúa la afectación cardiaca, vascular, hematopoyética, respiratoria, esfera otorrinolaringológica, digestiva, hepática y pancreatobiliar, renal, genitourinaria, musculoesquelética o cutánea, neurológica, endocrina, y psiquiátrica. Es una escala ampliamente utilizada y con adecuada fiabilidad (105).

1.5 Valoración geriátrica en pacientes con cáncer

1.5.1 Generalidades

En un estudio realizado en 1991 por Stafford, se realizó una encuesta a 9745 pacientes mayores de 65 años sobre su estado físico y la utilización del sistema de salud. 1647 pacientes (17%) presentaban un diagnóstico de neoplasia diferente a la piel. Los pacientes con cáncer, requerían un mayor cuidado con una mayor utilización de recursos sanitarios que los pacientes coetáneos que no lo sufrían (109).

Desde entonces se ha considerado a los pacientes mayores de 65 años un subgrupo que requería de una atención específica, por lo que se comenzó a desarrollar la idea de evaluar de forma diferente a los pacientes sin y con cáncer.

La valoración geriátrica integral (VGI) en pacientes con cáncer detecta problemas de salud no reflejados en una historia clínica habitual, ayuda a predecir los resultados de los tratamientos que planteamos, cambiando y ayudando a cumplir el plan terapéutico, disminuyendo la morbilidad y mortalidad en los ancianos (110)(111) (112).

Con la idea de confluir el conocimiento de la geriatría en el paciente con cáncer nace la asociación Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG). Fundada en el año 2000, con el objetivo de abordar de un modo multidisciplinar (especialistas en Geriatría, Oncología Médica y Radioterápica, Cirugía o Enfermería) el manejo de los pacientes mayores con cáncer.

En Estados Unidos el *Cancer and Aging Research Group* (CARG) fue fundado en 2006 por la Dra. Arti Hurria con el objetivo de coordinar los recursos, e investigación ligada al cáncer en población anciana.

En España en 2016 se crea el grupo de trabajo en Oncogeriatría de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM,) y en noviembre de 2019 se constituyó como sección independiente. Entre sus objetivos generales destacan sensibilizar a la comunidad oncológica de la necesidad de abordar al paciente anciano de forma diferente a la población adulta, el estudio e investigación de la oncología en pacientes de edad avanzada y el planificar estudios clínicos multicéntricos de ámbito nacional que incidan en los problemas oncológicos asociados al envejecimiento.

1.5.2 Investigación en oncología geriátrica

Pese al desarrollo de herramientas de análisis para los ancianos es una realidad que éstos pacientes están infrarrepresentados en los ensayos clínicos, lo que supone un reto especial para los profesionales que deben abordar su tratamiento.

Realizamos el 10/06/2021 una búsqueda en la base de datos de ensayos clínicos, www.clinicaltrials.gov, con los términos (Older/Elderly/Geriatrics & cancer), y nos encontramos con 153 estudios diseñados específicamente para esta población. Si lo comparamos con los 82.412 ensayos clínicos en marcha en cáncer, suponen el 0,18%. Se encuentran distribuidos de forma geográfica principalmente en Europa y Estados Unidos, siendo prácticamente residual su presencia en otras partes del mundo (113).

El primer estudio que hace referencia a este tema, fue realizado en 1999 por Hutchins et al. Analizó 164 ensayos clínicos que incluían 16.396 pacientes, el 25% eran mayores de 65 años frente al 63% de la población general con cáncer (114). En un estudio posterior en el que se recogían 29.350 pacientes entre 1995 y 2002, los autores afirmaron que se mantenían los mismos resultados con una escasa representación en los ensayos clínicos de los pacientes mayores de 75 años (115).

Actualmente en el diseño de la mayoría de los ensayos clínicos no se especifica la edad como un criterio de exclusión, como así lo era, por poner un ejemplo reciente, en el estudio de primera línea paliativa de cáncer de páncreas metastásico con 5 Fluoruracilo – Leucovorin - Irinotecan – Oxaliplatino (FOLFIRINOX) frente a Gemcitabina, en el que se excluían los pacientes mayores de 75 años (116).

No obstante existen dificultades para la inclusión de pacientes ancianos en los ensayos clínicos, debido a los criterios de inclusión y exclusión, que condicionan la interpretación de resultados en ésta población (117). En el estudio NORDIC 9, Ensayo fase III que evaluó el tratamiento de mantenimiento con Olaparib en pacientes con cáncer de ovario en recaída platino-sensible y con mutación BRCA (BRCAm), no se pudo analizar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes mayores de 65 años por escasa potencia debido al

bajo reclutamiento (118).

Una de las nuevas estrategias de investigación en ancianos consiste en diseñar estudios específicamente para ésta población. Como ventaja principal supone la adquisición de evidencia científica para prácticas clínicas extendidas como la reducción de dosis o selección de esquemas de tratamiento menos tóxicos. (119) Como desventaja, se retrasa la adquisición de evidencia, dado que en los estudios de desarrollo de nuevas terapias o fármacos, no están correctamente representados.

Sin embargo, con la creencia de la heterogeneidad de los pacientes, así como la diferencia entre la edad biológica y cronológica, se han realizado ensayos clínicos que seleccionaban los tratamientos en base a los resultados de una valoración geriátrica integral objetiva. Si bien no hubo diferencias en supervivencia, si se ha demostrado una mejor tolerancia a los tratamientos, disminuyendo la toxicidad severa (120) (121) (122).

A parte de la necesidad de una selección específica de tratamiento para la población anciana, se debe enfocar la investigación hacia objetivos de verdadero impacto clínico, especialmente en el contexto paliativo. El cuidado oncogeriátrico integrado presenta una mejoría en la calidad de vida asociada a salud, con una disminución de la hospitalización imprevista y la reducción de la suspensión de tratamientos debido a toxicidad (123) (124) (125).

1.5.3 Fragilidad en el paciente oncológico geriátrico

Según define conceptualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe sobre el envejecimiento y la salud en 2015, la fragilidad es un estado clínico de las personas mayores que supone un incremento en la vulnerabilidad, debido a una disminución relacionada con la edad de las reservas y funciones fisiológicas de múltiples órganos y sistemas, lo que conlleva una disminución en la capacidad de hacer frente a factores estresantes agudos y cotidianos (1).

Las personas mayores con cáncer son el grupo poblacional con mayor heterogeneidad, por lo que para una correcta toma de decisiones es fundamental

la distinción de la fragilidad. Para ello una VGI supone la mejor herramienta para su correcta clasificación.

Balducci y cols. propusieron la clasificación del anciano oncológico en tres grupos tras una VGI (126), discriminándolos en función del tratamiento al que se consideran candidatas las personas mayores de 65 años:

- **Grupo A (Fit)**, Éste grupo se caracteriza por la autonomía en las actividades básicas e instrumentales. Los pacientes deben recibir el tratamiento indicado sin tener en cuenta la edad cronológica. de la vida diaria y la ausencia de comorbilidad.

- **Grupo B (prefrail)**, se considera que en la situación evaluada no es candidato a un tratamiento oncológico estándar, dado que presenta alguna alteración de dependencia o comorbilidad, siendo necesario intervenciones en el paciente, y en el tratamiento a administrar.

- **Grupo C (Unfit)**, la comorbilidad, su dependencia para ABVD y AIVD y los síndromes geriátricos prevén un efecto peyorativo del tratamiento oncológico activo. Los pacientes se consideran candidatos a tratamiento de soporte como única opción.

La reevaluación de los pacientes es fundamental, dado que es previsible que a lo largo del tratamiento o de las intervenciones realizadas puedan pasar los pacientes de un grupo a otro, cambiando la indicación de los tratamientos.

El objetivo de esta clasificación era evitar tratamientos inadecuados para los pacientes, tanto subóptimos como sobretratamientos, conceptos de difícil definición que deben contar tanto con criterios oncológicos como geriátricos (127).

Con la publicación de éste trabajo, se estableció el camino a seguir por la oncogeriatría en los siguientes años. No obstante, pese a su practicidad clínica, no debe ser más que un punto de partida, dado que, en palabras del propio autor, debemos evitar las clasificaciones groseras en ésta población y se debe trabajar por un trabajo individualizado de las personas en edad avanzada enfermas de cáncer.

1.5.4 Oncología geriátrica en nuestro medio

La valoración de la población geriátrica con cáncer es un continuo desde el primer momento en el que se plantea un plan terapéutico a un paciente. El desarrollo de una colaboración entre una valoración geriátrica y una intervención integrada dentro del plan terapéutico, conocido como abordaje oncogeriátrico ha presentado un desarrollo dispar en nuestro medio.

A nivel nacional, en el año 2017, se realizó una encuesta a los socios de la SEOM, en la que se recopilaban 154 respuestas, de 154 centros españoles diferentes con una adecuada distribución geográfica. El 48% de los centros contaban con servicio de geriatría, y únicamente el 14%, contaban con personas dedicadas de forma más específica a la atención de la población anciana en particular (128).

Sin embargo, pese a que el 88% de las personas entrevistadas, tenían la percepción de que el número de pacientes mayores se había incrementado, sólo el 31% realizaban escalas geriátricas de forma habitual.

Entre las conclusiones de éste trabajo, destaca una valoración heterogénea de los pacientes ancianos a lo largo de la geografía española, con diferentes recursos estructurales y humanos. Estos resultados son coherentes con los presentados en Estados Unidos, que así mismo concluyen que se deben trabajar en diferentes estrategias para universalizar el uso de la valoración geriátrica en los pacientes oncológicos (129).

En el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Basurto en el año 2015, se implementó la valoración geriátrica específica desarrollada por el *Cancer Aging Research Group* (CARG), mediante un estudio piloto en pacientes con diagnóstico de neoplasia de pulmón en estadios avanzados. El reclutamiento se completó entre el 1 de febrero de 2016 y el 13 de marzo de 2017 (130).

Se incluyeron 54 pacientes mayores de 65 años con cáncer de pulmón, siendo excluidos para el análisis los pacientes con deterioro cognitivo en el Blessed Orientation-Memory-concentration (BOMC) test. Se estudió el estado funcional, comorbilidad, estado cognitivo, salud mental, soporte social y nutricional. Los pacientes realizaron una parte del test de manera autónoma, y una segunda fase fue cumplimentada en presencia del facultativo.

En ésta fase del proyecto los médicos residentes del servicio, realizaban la valoración geriátrica integral previa a la primera consulta de Oncología Médica. No estaba asignada una cita específica, por lo que, aunque en la agenda se contemplaba éste tiempo, paciente y familiares percibían que el inicio de la consulta se retrasaba debido al tiempo empleado en la valoración geriátrica.

De los 52 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón avanzado incluidos, 40 fueron evaluables, edad media de 72 años. El objetivo de tratamiento fue paliativo en el 92.5%. El 85% de los pacientes fueron capaces de completar la VGI de forma autónoma, alcanzando el 98% en la parte supervisada por profesionales sanitarios. El tiempo medio necesario para la realización de la VGI fue de 29 minutos (15-50), y no se encontraron dificultades entre los profesionales con los cuestionarios. 11 pacientes (27.5%) reflejaron disconformidad con alguna pregunta del cuestionario (92% de las mismas relacionadas con la espiritualidad), y 10 pacientes (25%) encontraron la duración de la VGI excesiva

Como conclusión del estudio piloto se encontró que era factible la implementación de la VGI con un alto porcentaje de autonomía para su cumplimentación y con una duración razonable y reproducible en la práctica clínica habitual. Por otra parte, se consideró necesario adaptar ciertas preguntas referentes a la espiritualidad, dado su bajo nivel de aceptación en nuestra serie.

El estudio permitió mejorar la aplicabilidad de la VGI en el Hospital Universitario de Basurto, de cara a estudiar el impacto de la misma en cuanto a la toxicidad derivada del tratamiento oncológico, motivo del desarrollo del trabajo de investigación que se presenta en ésta tesis.

1.5.5 Escalas geriátricas de cribado

Las herramientas de cribado, son pruebas diagnósticas que pretenden diferenciar los pacientes con déficits de los que no los presentan de una forma sencilla y rápida.

En la práctica clínica habitual oncológica, las escalas más utilizadas son el Índice de Karnofsky o bien el índice del Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) performance status (PS), mientras que en las consultas de geriatría se tiende más a la utilización de escalas de Actividades Básicas o Instrumentales de la vida diaria. (ABVD o AIVD).

La escala de Karnofsky es una herramienta para la medición de la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes oscilan entre 0 (paciente fallecido-moribundo) y 100 (Situación clínico funcional normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad) (131).

Tabla 1. Índice de Karnofsky

Escala de Karnofsky	
100	Normal, no hay molestias. No hay evidencia de enfermedad
90	Capaz de realizar actividad normal. Signos y síntomas menores de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o de realizar trabajo activo
60	Requiere de asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades
50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes
40	Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia
30	Gravemente discapacitado. Hospitalización está indicada aunque muerte no se ve inminente
20	Muy enfermo, hospitalización es necesaria. Tratamientos de soporte activo son necesarios
10	Moribundo, proceso fatal progresando rápidamente
0	Fallecido

El índice ECOG PS clasifica los pacientes en 5 grupos en función su capacidad para la realización de actividad diaria (132).

Tabla 2. Índice del Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) performance status (PS)

ECOG PS	
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto.
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

Diferentes estudios han demostrado que la realización del IK o el PS exclusivamente en los pacientes mayores de 65 años, es inferior al estudio detallado de las actividades instrumentales de la vida diaria, para la determinación de supervivencia, complicaciones, o toxicidad a los tratamientos (133)(134)(135)(136)(137).

Actualmente se recomienda la valoración en 2 pasos con la realización de una herramienta breve en forma de cribado y en los casos en los que se detectan déficits completar la valoración de una forma más extensa con la implementación de un plan de acción (138)(139).

Se describen a continuación las herramientas de cribado más frecuentes que llevan escasos minutos para ser cumplimentadas.

- **Abbreviated comprehensive geriatric assessment:**

Desarrollada por Overcash et al, el cuestionario se compone de 15 items en las que se evalúan 3 preguntas de ABVD, 4 preguntas sobre AIVD, 4 extraídas del Minimental Status Exam, y 4 de la escala de depresión geriátrica. La evaluación se realiza en conjunto y por bloques. En caso de obtener cualquier alteración en la evaluación funcional, 2 o más alteraciones en la sección mental o una puntuación menor de 6, se completa con estudio detallado específico (140).

• **Senior adult oncology program (SAOP) 2 Screening:**

Herramienta desarrollada por el equipo multidisciplinar del Moffitt Cancer Center en Tampa (EEUU), para determinar que pacientes requerían la evaluación completa. A parte de las preguntas funcionales, de salud mental y evaluación cognitiva, incluye una evaluación breve de calidad de vida, tratamiento habitual, estado nutricional, caídas, descanso nocturno y evaluación social. Consta de dos partes, la primera la realiza de forma autónoma el paciente y la segunda guiada por personal sanitario. Si en alguna de las esferas evaluadas se detecta una anomalía se recomienda una derivación al especialista (141).

Es una herramienta sensible, pero con baja especificidad interna, dado que la alteración en un dominio puede ser multifactorial. Es una herramienta desarrollada en un ambiente multidisciplinar y requiere de un buen trabajo en equipo y una correcta y fluida comunicación entre todos los equipos involucrados.

• **Índice G8:** El índice G8 se desarrolló en 2011 en población europea (Francia). Consiste en 8 ítems cuyo resultado varía de 0 a 18, determinando un mayor grado de dependencia según aumenta el resultado. Se cuestiona sobre la disminución en la ingesta y de peso en los últimos 3 meses, la movilidad, estado cognitivo, índice de masa corporal, polifarmacia, la sensación subjetiva de su estado general respecto a población de la misma edad, y edad cronológica.

Con un punto de corte a partir de 14 presenta una sensibilidad del 85% para prever deterioro en el estado general y funcional con una especificidad del 65%, comparado con una valoración geriátrica integral (142).

• **Triage risk screening tool (TRST):** Herramienta desarrollada en el ámbito del servicio de urgencias. Determina la presencia de deterioro cognitivo, dificultad en la deambulación o caídas en los últimos meses, polifarmacia (≥ 5 medicamentos /24h), haber acudido a urgencias o estar hospitalizado en los últimos 30 días y la ausencia de cuidador principal.

Los pacientes que presentaban un cribado positivo, realizaban una evaluación de media hora por una enfermera especializada en geriatría. Inicialmente se consideraba positiva una puntuación de 2 o superior, sin embargo, en estudios de validación posteriores se objetivó que su sensibilidad subía hasta el 92% comparado con el G8 (143).

• **Vulnerable elders survey (VES13):** Herramienta funcional desarrollada por Mohile et al, inicialmente en pacientes ancianos con cáncer de próstata, (144) Incluye: edad, percepción subjetiva de salud, limitaciones funcionales y de dependencia. Se realiza aproximadamente en 5 minutos y se basa principalmente en la valoración del propio paciente.

En los diferentes estudios de validación posterior encontramos datos contradictorios. Mientras que Lucianni et al, determinan una sensibilidad del 87% frente a una valoración geriátrica integral, (145) Falci et al publican un valor predictivo positivo del 60% y un valor predictivo negativo del 70% (146).

• **Índice de fragilidad de Groeningen:** Escala que incluye 15 preguntas que evalúan diferentes dominios geriátricos: Movilidad, estado cognitivo, situación psicosocial, visión, audición, nutrición y comorbilidad. Un resultado de 4 o más puntos indica fragilidad, sin embargo, ha demostrado menor poder diagnóstico que el VES13 o el G8, por lo que se recomienda como herramienta de detección de fragilidad más que como instrumento de cribado para evaluaciones posteriores.(147)(148).

1.5.6 Escalas geriátricas multidimensionales

Las escalas geriátricas multidimensionales pretenden mediante la selección de valoraciones de diferentes esferas completar un estudio integral del paciente. Diferentes instituciones han propuesto diferentes conjuntos de escalas para un correcto estudio de los pacientes.

Las escalas de cribado no siempre alcanzan la sensibilidad suficiente para la detección de déficits reversibles y el establecimiento de un plan terapéutico. Las escalas multidimensionales pueden ayudar a nivel asistencial para un abordaje multidisciplinar, aunque sin alcanzar la obtenida en una valoración geriátrica integral por un especialista.

A continuación se describen las escalas recomendadas por las sociedades científicas de mayor relevancia tanto a nivel nacional como internacional:

• **Grupo de trabajo de oncogeriatría de la Sociedad Española de Oncología médica** publicó unas recomendaciones generales para el manejo del paciente anciano (139). No define una franja de edad específica a partir de la cual los pacientes deberían ser evaluados, sino que recomienda su realización en función de los recursos de cada centro.

Las escalas aconsejadas para una evaluación integral están reflejadas en la siguiente tabla (Tabla 3)

Tabla 3. Escalas recomendadas por el grupo de trabajo de oncogeriatría SEOM.

Esfera	Escalas
Evaluación funcional:	Actividades básicas de la vida diaria: Escala de Barthel
	Actividades instrumentales de la vida diaria
	Estado funcional. Índice de Lawton-Brody Test de la velocidad de la marcha (Gait speed)
Evaluación nutricional:	Mini-nutritional assessment.
Estado cognitivo:	Cuestionario Pfeiffer.
Estado anímico:	Cuestionario Yesavage.
Soporte socio familiar:	Escala socio familiar de Gijón.
Comorbilidad:	Índice de Charlson.
Polifarmacia	Número de medicaciones.
Síndromes geriátricos:	Insomnio. Presbiacusia y presbicia. Control esfínteres. Úlceras de presión. Abusos.

• La **Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG)** recomienda evaluar los siguientes dominios en una valoración geriátrica: Estado funcional, astenia, comorbilidad, estado cognitivo, salud mental, soporte social, estado nutricional, síndromes geriátricos y polifarmacia (149). Sin embargo enumera las herramientas más utilizadas sin decantarse por ninguna.

Dentro de los estudios realizados por el grupo quirúrgico de la SIOG, se utilizaron diferentes escalas como: el Índice de Katz, Lawton, ECOG PS, Minimental Status, Brief Fatigue Inventory, Geriatric Depression Scale, el índice comorbilidad de Satariano y el riesgo quirúrgico de la Sociedad Americana de Anestesia (150).

• El **grupo de investigación Cancer and Aging Research Group**, (151) liderados por Arti Hurria desarrollaron una herramienta multidimensional para pacientes con cáncer con el objetivo de estandarizar las valoraciones geriátricas en esta población (152). Se trata de una valoración dividida en 2 porciones. La primera la realizar de forma autónoma el paciente, mientras que la valoración funcional del movimiento, estado cognitivo y memoria es realizada en conjunto con profesional sanitario entrenado (Tabla 4).

Tabla 4. Esferas evaluadas y medidas de la herramienta de Valoración Geriátrica del CARG

Esferas y medidas	Nº Items	Descripción
Estado funcional - MOS physical health	10	Mide las limitaciones en un amplia gama de funciones físicas (Desde autocuidado hasta la realización de actividades vigorosas)
Actividades instrumentales de la vida diaria - Subescala de OARS	7	Mide la capacidad de completar de forma autónoma acciones que permitan una independencia dentro de la sociedad.
Karnofsky performance status (Profesional)	1	Indicador global del profesional que evalúa el estado general del paciente del 0-100
Karnofsky performance status (Paciente)	1	Indicador global del paciente que evalúa su propio estado general del 0-100
Nº caídas en los últimos 6 meses	1	Número de caídas del paciente en los últimos 6 meses
Timed up and Go test	1	Mide la funcionalidad evaluando la capacidad del paciente de levantarse andar 3 metros y volver a sentarse.
MOS social activities	4	Mide la capacidad de participar en eventos sociales y el grado de interacción de su enfermedad en su actividad habitual
Comorbilidad - Physical health section (Subescala de OARS)	15	Lista de enfermedades habituales y su impacto en su actividad habitual
Estado psicológico - Hospital Anxiety and Depression Scale	14	Mide la ansiedad y probabilidad de depresión
Soporte social - Encuesta MOS social support	12	Mide el soporte social percibido por el paciente
Estado nutricional - Índice masa corporal - % peso perdido en 6 meses	2	Peso / Altura ² Mide el peso perdido no intencionado en los últimos 6 meses
Estado cognitivo - Blessed Orientation-Memory-Concentration test	6	Evaluación grosera del estado cognitivo.
Medicación	1	Listado de tratamiento habitual, así como uso de terapias alternativas.

Su validación externa demostró su aplicabilidad en el contexto de ensayos clínicos e investigación, demostrando una alta tasa de respuesta de los cuestionarios sin ayuda en la porción del paciente, independientemente de la edad o del nivel cultural (153). Ésta herramienta será la utilizada en este proyecto de investigación.

1.6 Toxicidad secundaria a la quimioterapia

La realización de un adecuado plan de intervención a partir de una valoración geriátrica integral ha demostrado a través de ensayos clínicos randomizados, que puede reducir de forma significativa la toxicidad grave en los pacientes mayores de 65 años (122)(124)(125).

La toxicidad secundaria a la quimioterapia es muy variada y dependiente de múltiples factores como pueden ser los fármacos, combinación de los mismos, la dosis, así como de la intensidad del tratamiento (frecuencia, descansos...) (154)(155).

Otras toxicidades no farmacológicas relacionadas con el tratamiento incluyen los desplazamientos frecuentes al hospital, las ven punciones, colocación de dispositivos de acceso venoso, las evaluaciones radiológicas o las visitas médicas.

Las toxicidades relacionadas con el tratamiento, se categorizan entre las hematológicas y las no hematológicas, que afectan a cualquier otro órgano o sistema y se gradúan en gravedad en función del *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 (156), resumidas en la siguiente tabla. (Tabla 5).

Tabla 5. Gradación de toxicidad según el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Grado	Descripción
Grado 1	Leve; asintomático o síntomas leves; requiere observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada.
Grado 2	Moderada; intervención mínima, local o no invasiva indicada, limita las actividades instrumentales de la vida diaria ajustada por edad.
Grado 3	Grave o clínicamente significativa pero no amenaza la vida de forma inmediata, indicada la hospitalización o prolongación de la misma, incapacitando o limitando el autocuidado para las actividades básicas de la vida diaria.
Grado 4	Toxicidad que amenaza la vida, requiere una intervención urgente.
Grado 5	Muerte relacionada con un efecto secundario.

Cuando la toxicidad presentada se considera grave (grado ≥ 3), condiciona retraso o anulación de tratamientos, así como ajuste de dosis o de secuencia de tratamientos.

Los efectos secundarios de cada quimioterápico no proceden ser descrito en este trabajo, sin embargo, las principales toxicidades y su especial impacto en la población anciana merece una especial atención.

1.6.1 Toxicidad hematológica

▪ **Neutropenia:** Es la principal toxicidad hematológica limitante de dosis, y supone un riesgo elevado para sufrir una infección secundaria, condicionando una neutropenia febril, que sin el tratamiento precoz y adecuado soporte puede suponer una mortalidad elevada. La prevalencia de neutropenia G3 se objetivó con mayor frecuencia en función de la edad (157), relacionado con una menor reserva medular, así como con un menor aclaramiento renal del citotóxico.

De cara a la prevención se pueden utilizar factores estimulantes de colonias (G-CSF), reducir la dosis del tratamiento o utilizar monoterapias, o bien administrar antibióticos profilácticos. Debemos de ser conscientes de que la eficacia de los G-CSF parece menos eficaz en los ancianos y aumenta el intervalo QTc (158).

▪ **Anemia** Es más común en pacientes ancianos dada la reducción de volumen de distribución que presentan, y una menor reserva funcional medular. La aparición de anemia facilita la descompensación de comorbilidades previas por lo que adquiere una especial relevancia su seguimiento y tratamiento precoz.

Dentro del tratamiento de la anemia contamos con la transfusión de concentrados de hematíes, suplementos de hierro y vitamina B12 así como la administración de agentes estimuladores de la eritropoyesis (159). Es importante la correcta evaluación de la reserva férrica para su suplementación, tanto oral como intravenosa.

Sin embargo, debemos de prestar especial atención al aumento de riesgo de eventos tromboembólicos con la administración de hemoderivados o eritropoyetina, así como la dificultad para manejar altos volúmenes en caso de comorbilidad cardíaca previa.

• **Trombopenia**: Es junto con la neutropenia una de las toxicidades más limitantes de dosis, adquiriendo mayor dificultad su prevención o tratamiento, dado que contamos únicamente con la posibilidad de transfusión de plaquetas con escasa rentabilidad en el tiempo y únicamente en caso de complicaciones asociadas.

Así mismo la presencia de comorbilidades que precisen anticoagulación, aumentarán el uso de heparinas de bajo peso molecular que asocian un mayor índice de trombopenia.

La indicación de los nuevos anticoagulantes orales, con un menor potencial de interacción con la quimioterapia que el acenocumarol, pueden suponer una alternativa en éstos pacientes (160).

1.6.2 Toxicidad no hematológica

• **Náuseas y vómitos**: Es una toxicidad que desde grados menores afecta de forma importante a la calidad de vida y a la adherencia al tratamiento. Son menos frecuentes en ancianos (154), pero presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones así como efectos secundarios a los antieméticos. Es importante insistir en la hidratación adecuada, y en los efectos secundarios relevantes de los tratamientos habitualmente utilizados en éste escenario.

- Los antagonistas de los receptores de 5-HT3 presentan como efecto secundario frecuente estreñimiento, y así mismo aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QTc.
- Los antagonistas de los receptores NK-1, interaccionan con la isoenzima CYP3A4 presentando un mayor riesgo de interacción(161).
- El tratamiento esteroideo presenta con frecuencia descompensaciones hiperglucémicas.
- El tratamiento continuado y a altas dosis con metoclopramida puede producir síntomas extrapiramidales.

- La **mucositis** se incrementa con la edad. En caso de presentarse de forma severa puede causar, disfagia, malnutrición, deshidratación, aumentando la mortalidad en la población anciana. Los fármacos quimioterápicos que la producen más frecuentemente son las Fluoropirimidinas, el metotrexate y la doxorubicina. Para su prevención se debe extremar la higiene oral y se pueden realizar enjuagues con bicarbonato y nistatina (154).

- La **disfagia** dentro de la población anciana, se ve aumentada por la alteración de la deglución que se produce con la edad (162). Por lo tanto se debe asegurar durante el tratamiento con quimioterapia la ingesta hídrica y sólida con texturas asociadas. En casos severos puede ser necesaria tanto la nutrición como la hidratación intravenosa.

- La **diarrea** en la población anciana responde a la menor presencia de células madre y mayor atrofia de la mucosa intestinal, con menor superficie vellositaria (30). La gravedad de la misma radica en un mayor riesgo ante la pérdida de líquidos y electrolitos, dado que como se ha descrito previamente el balance hídrico es más ajustado en ésta población.

La toxicidad gastrointestinal es más común en pacientes tratados con fluoropirimidinas e irinotecan (163–165). Éstos pacientes precisan de una monitorización más estrecha, así como de los tratamientos habituales en función de la gravedad (loperamida, octeotride, hidratación intravenosa...)

Estas toxicidades condicionan habitualmente tanto reducciones como retraso de dosis, y en ocasiones discontinuaciones de los tratamientos oncológicos previstos.

- **Astenia** es un síntoma directamente relacionado tanto con el cáncer como con su tratamiento, por lo que en ocasiones es difícil diferenciar la toxicidad de la historia natural de la enfermedad en caso de encontrarse presente (166).

Así mismo su carácter multifactorial dificulta su definición, asociado al mencionado tratamiento antineoplásico, pueden influir la anemia, la malnutrición, el ánimo depresivo, el insomnio o la medicación concomitante (167).

Su incidencia se incrementa con la edad, la polifarmacia y con los desórdenes del sueño, y condiciona negativamente la calidad de la vida,

aumenta la dependencia funcional y disminuye la actividad social (166). Para su prevención, es fundamental mantener un ejercicio físico diario, un correcto soporte nutricional, y anímico (168).

- **Reducción del aclaramiento de creatinina:** Supone en sí mismo un aumento del riesgo de sufrir toxicidad inducida por la quimioterapia (169). La creatinina sérica es un indicador que sobreestima la función renal de la población anciana, por lo que el aclaramiento de creatinina (ClCr) en orina de 24h debe ser la prueba a realizar para su correcta valoración. Por cada 10 ml/min de descenso en el ClCr, las probabilidades de toxicidad relacionada se incrementan en un 12%, independientemente del tipo de QT administrada.

Es importante mantener una hidratación adecuada, y monitorizar la función renal y electrolitos en los pacientes, evitar medicaciones nefrotóxicas y reevaluar la necesidad de tratamientos crónicos prescritos que pueden ir variando su balance beneficio/riesgo durante el tratamiento. Así mismo es importante un manejo adecuado de las toxicidades gastrointestinales para evitar fracasos renales agudos de origen prerrenal.

- **Toxicidad neurológica:** En la población anciana puede disminuir su autonomía, afectando a su estado cognitivo y movilidad, de forma más relevante que en población más joven. Son especialmente sensibles los pacientes con comorbilidad neurológica previa siendo fundamental una evaluación cognitiva adecuada antes de iniciar tratamientos citostáticos.

Los agentes más frecuentemente relacionados con la toxicidad neurológica son los derivados del platino, los antimicrotúbulo (neuropatía periférica),(170) la citarabina (toxicidad cerebelosa), (171) y el metotrexate e ifosfamida (toxicidad neurológica central) (172). Es difícil su prevención por lo que una disminución de dosis o evitar la combinación de fármacos neurotóxicos son las únicas herramientas que disponemos ante la manifestación clínica del dolor neuropático, dado que no disponemos de factores predictivos de toxicidad a éstos fármacos.

Dentro de las opciones terapéuticas para el dolor neuropático se encuentran la duloxetina (173) y gabapentina/pregabalina (174). Sin embargo la adecuación del domicilio de los pacientes con la retirada de alfombras, sustitución de bañeras por duchas y calzado adecuado, adquieren mayor

importancia en ésta población afecta por la neurotoxicidad periférica para evitar caídas.

• **Osteroporosis y osteopenia:** se incrementan con la edad y los tratamientos antineoplásicos, sin embargo, hasta el 77% de los pacientes en tratamiento oncológico activo no son diagnosticados. Por ello es relevante la realización de una densitometría ósea basal, y adecuar el estilo de vida, ejercicio físico, suplementos de calcio y vitamina D, así como la administración de bifosfonatos o denosumab en función de la necesidad (175).

Una mala salud ósea favorece la aparición de dolor, disminuye la movilidad y predispone a sufrir fracturas de cadera o aplastamientos vertebrales, con la consecuente pérdida de autonomía.

1.7 Predicción de toxicidad a la quimioterapia

La valoración geriátrica integral ha demostrado su valor predictivo de toxicidad grave en los pacientes ancianos tratados con quimioterapia (176). Con el objetivo de determinar que dominios de las valoraciones geriátricas tenían mayor impacto en la tolerancia a los tratamientos, la mortalidad o las complicaciones post-operatorias, se han realizado diversos estudios.

En la revisión realizada por Bruijnen et al (177), se concluye que pese a que coinciden entre diferentes estudios distintas variables, su medida, o bien su impacto en los resultados varía. Aunque no existe unanimidad en las variables que predicen los eventos adversos cada vez disponemos de más herramientas que aportan información diferencial en el abordaje terapéutico de éstos pacientes (178)(133).

Estas herramientas deben de servir para mejorar el acceso de la población anciana a los tratamientos y evitar las reducciones de dosis o suspensión precoz de los tratamientos. La mayoría de las reducciones de dosis se producen mayoritariamente en el contexto paliativo, aunque también aumentan de forma directamente proporcional con la edad de los pacientes también en tratamientos con intención curativa (179)(180).

En el metaanálisis publicado por Doris L. Van Abbema et al en 2019, se evaluaron 1774 publicaciones de los que 27 se incluyeron en el análisis. detectaron que un mal ECOG Performance status, problemas de movilidad, más de una caída en los últimos 6 meses y la comorbilidad, dificultaban la tolerancia a la quimioterapia. Por otro lado, en los factores asociados al tratamiento, la poliquimioterapia y los tratamientos basados en Irinotecan o platinos aumentaban las probabilidades de eventos adversos (181).

En éste mismo sentido cabe destacar el trabajo de Lindsay L. Peterson et al, (169) en el que determinan una mayor toxicidad a la quimioterapia en relación al deterioro de la función renal. Esta valoración no es adecuada con la creatinina sérica únicamente, siendo necesaria si no se dispone del CICr de 24h la realización de las fórmulas de estimación del filtrado glomerular (Jelliffe, Cockcroft, Wrigth, MDRD). En la tabla 6 se describen los estudios prospectivos más relevantes en oncología que buscan predecir las toxicidades graves a los

tratamientos en pacientes mayores mediante diferentes dominios de la valoración geriátrica integral.

Tabla 6. Estudios prospectivos más relevantes en oncología de predicción de toxicidades en pacientes mayores mediante diferentes dominios de la VGI.

Estudio	N	Diseño	Edad media (rango)	Objetivo	Dominios de VGI valorados	Predictores de respuesta
Feliu et al, 2019 (182)	500	OP	77 (70-92)	Toxicidad \geq G 3	Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Social	Función renal Dosis quimioterapia
Aaldricks et al, 2016 (176)	494	OP	75 (70-92)	Cumplimiento ciclos QT previstos	Nutrición Cognitivo Fragilidad	Estrés psicológico Polifarmacia Problemas neuropsicológicos.
Alibhai et al 2016 (183)	46	OP	75 med (DE5.4)	Toxicidad \geq grado 3	Fragilidad	No identificados
Alibhai et al 2021 (184)	71	OP	73.6 (65-90)	Toxicidad \geq grado 3	PS Comorbilidad Autonomía Fragilidad Nutrición	Grupos de riesgo categorizados según el <i>CARG Chemotoxicity calculator</i>
Hsu et al, 2015 (185)	24	OP	74.5 (70-84)	Toxicidad \geq grado 3	PS Movilidad / Caídas Fuerza de prensión.	No identificados
Von Minckwitz et al, 2015 (186)	391	EPR	72 (65-84)	Suspensión de tto Toxicidad \geq grado 3	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición	Rama de tto: AC/CMF vs nPX

					Fragilidad Medicación	
Hamaker et al, 2014 (187)	78	EPR	75.5 (65.8-86.8)	Toxicidad grado 3/4	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Fragilidad Cognitivo Ánimo	Polifarmacia
Laurent et al, 2014 (188)	385	OP	78.9 (DE 5.4)	Cumplimiento de ciclos previstos	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Social Movilidad/ Caídas	PS<2 Independiente ABVD Movilidad adecuada Sin caídas Aclaramiento de creatinina
Wildes et al, 2013 (180)	65	OP	73 (65-89)	Toxicidad grado 3/4, Cumplimiento de ciclos previstos	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Social Movilidad/ Caídas	Toxicidad G3/4: Comorbilidad Cumplimiento: Intención curativa ECOG PS Función renal
Aparicio et al, 2013 (189)	123	EPR	80 (75-91)	Toxicidad grado 3/4, hospitalización imprevista	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo	Toxicidad Grado 3/4: Irinotecan, MMSE ≤27/30 Déficits AIVD
Falandry et al, 2013 (190)	60	EPR	77 (71-89)	Toxicidad ≥ grado 3	Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Social Fragilidad Medicación	Toxicidad no hematológica 3/4: Edad >80 años

Hoppe et al, 2013 (191)	364	OP	77.4 (70-93)	Déficit funcional tras 1º ciclo	Autonomía Nutrición Cognitivo Ánimo Movilidad	Depresión Déficits AIVD
Extermann et al, 2012 (192)	518	OP	75.5 (70-92)	Toxicidad no hematológica ≥ grado 3, Toxicidad hematológica ≥ grado 4	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo	Presión diastólica, AIVD, LDH. PS, MMS, MNA, Factor toxicidad.
Shin et al, 2012 (193)	64	OP	71 (65-80)	Neutropenia Febril, Neutropenia G4, suspensión de tratamiento secundaria a Toxicidad ≥ grado 3, hospitalización ≥ 7 días por toxicidad ≥ grado 3	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Fragilidad	ECOG PS ≥ 2
Hurria et al, 2011 (137)	500	OP	73 (65-91)	Toxicidad ≥ grado 3	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Social Movilidad/ Caídas	Parámetros incluidos en la herramienta de predicción de toxicidad.
Puts et al, 2011 (194)	112	OP	74 (65-92)	Toxicidad ≥ grado 3 a los 3 y 6 meses.	Autonomía Nutrición Cognitivo Ánimo Fuerza de prensión.	Alteración de fuerza de prensión.

Clough-Gorr et al, 2010 (195)	660	OP	≥65	Intolerancia al tratamiento subjetiva	Ánimo Social	Salud mental Soporte social.
Marinello et al, 2009 (196)	110	OP	75.1 (70-87)	Objetivo combinado: Muerte (cualquier causa), interrupción de tto, o Toxicidad ≥ Grado 3	PS Autonomía Cognitivo	Estadio avanzado Régimen QT Comorbilidad Karnofsky PS.
Freyer et al, 2005 (197)	83	OP	76 (70-90)	Neutropenia Febril, Neutropenia G4, suspensión de tratamiento secundaria a Toxicidad grado 3/4, hospitalización ≥7 días por toxicidad grado 3/4	PS Autonomía Comorbilidad Nutrición Cognitivo Ánimo Medicación	Síntomas de depresión. Dependencia ECOG PS ≥2
<p>Abreviaturas: DE: Desviación estándar, OP: Observacional prospectivo, EPR: Ensayo prospectivo randomizado, PS: Performance status, ABVD: Actividades Básicas de la vida diaria, AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria, MMSE: Minimental Status Scale. Tabla modificada a partir de Erin Moth (198).</p>						

Las herramientas de predicción de toxicidad asociadas a la QT más utilizadas en pacientes oncológicos de edad avanzada son:

1.7.1 The Chemoterapy Risk Assessment Scale for High-age patients (CRASH):

Extermann et al, en 1999 desarrollaron un estudio piloto para la detección de toxicidad asociada a la quimioterapia en pacientes con tumores sólidos, con la descripción de la escala MAX2 (199).

Observaron que un valor alto en MAX2, escala que define el riesgo de toxicidad hematológica G4 y no hematológica grados 3 y 4 en función del esquema de quimioterapia utilizado, una elevada presión diastólica, la infiltración de médula ósea y la elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) eran predictores de toxicidad (200). Posteriormente en un estudio prospectivo multicéntrico de 518 pacientes ≥ 70 años con diagnóstico de tumores sólidos desarrollaron el CRASH (192).

La escala consta de evaluación hematológica, la presión diastólica, Actividades instrumentales de la vida diaria y LDH, y otra no hematológica que puntúa ECOG PS, Minimental Status, Mini Nutritional Assessment (Tabla 7).

Tabla 7. Escala CRASH, variables y ponderación de riesgo.

Escala CRASH			
Dominios	0 puntos	1 punto	2 puntos
Hematológico			
Presión diastólica	≤ 72	> 72	
IADL	26-29	10-25	
LDH *	0-459		> 459
Toxicidad	0-0.44	0.45-0.57	> 0.57
No hematológico			
ECOG PS	0	1-2	3-4
MMS	30		< 30
MNA	28-30		< 28
Toxicidad	0-0.44	0.45-0.57	> 0.57

Ésta herramienta permite diferenciar 4 grupos de riesgo (bajo, medio-bajo, medio-alto y alto) de presentar toxicidad severa, siendo mejor la evaluación

independiente de las 2 subescalas (toxicidad hematológica y no hematológica) que la forman.

La probabilidad de presentar toxicidad hematológica varía entre el 7% en el grupo de bajo riesgo al 100% en el de alto. Mientras que la probabilidad de presentar toxicidad no hematológica varía del 33% en el bajo riesgo al 93% en el de alto (Tabla 8).

Tabla 8. Escala CRASH. Probabilidad de riesgo de toxicidad a quimioterapia.

Cohorte (N=347)	Valor Hematológico		Valor no hematológico		Valor combinado	
	Puntos	% con toxicidad	Puntos	% con toxicidad	Puntos	% con toxicidad
	0-1	7%	0-2	33%	0-3	50%
	2-3	23%	3-4	46%	4-6	58%
	4-5	54%	5-6	67%	7-9	77%
	>5	100%	>6	93%	>9	79%

La realización de ésta escala, disponible online, (<https://moffitt.org/eforms/crashscoreform/>) supone aproximadamente 20-30 minutos.

1.7.2 Herramienta de predicción de toxicidad del Cancer and Aging Research Group (CARG):

Arti Hurria et al, desarrolló en 2011 una herramienta de predicción de toxicidad a partir de la valoración geriátrica realizada a pacientes > 65 años. Herramienta validada posteriormente por el mismo grupo en un estudio multicéntrico en población estadounidense y canadiense (137)(201)

Consta de 11 variables a las que se les asigna una puntuación, relacionada con su relación con la toxicidad con la quimioterapia, descritas en la Tabla 9.

A mayor puntuación mayor riesgo de presentar un evento adverso, clasificando en 3 grupos: Bajo riesgo (0-5 puntos), riesgo medio (6 a 9 puntos) y riesgo alto (10-19 puntos).

La probabilidad de presentar toxicidad varía del 30% en el grupo de bajo riesgo, 52% en el de riesgo medio, subiendo al 83% en el de alto. Ésta herramienta así mismo, también está disponible online (<http://www.mycarg.org/tools>) y será validado en éste trabajo de investigación.

Tabla 9. Escala CARG Chemotoxicity calculator, variables y ponderación de riesgo.

Modelo predictivo y algoritmo para la toxicidad a la quimioterapia		
Variable	Valor/Respuesta	Puntuación
Edad	≥72 años	2
	<72 años	0
Diagnóstico	Tumores Gastrointestinales o Genitourinarios	2
	Otros	0
Dosis QT	Estándar	2
	Reducida	0
Número de fármacos previstos	Poliquimioterapia	2
	Monoterapia	0
Hemoglobina	<11gr/dL (Varón), < 10 gr/dl (Mujer)	3
	≥11gr/dL (Varón), ≥ 10 gr/dl (Mujer)	0
Aclaramiento creatinina (Fórmula de Jelliffe)	<34 mL/min	3
	≥34 mL/min	0
¿Cómo es tu audición? (Con prótesis auditiva si necesaria)	Justa, Pobre, totalmente perdida	2
	Buena o excelente	0
¿Número de caídas en el último mes?	≥1	3
	Ninguna	0
¿Puede tomar de forma autónoma su medicación?	Con alguna ayuda / Incapaz	1
	Sin ayuda	0
¿Le limita su salud caminar una manzana?	De alguna manera / Me limita mucho	2
	No me limita nada	0
Durante las últimas 4 semanas, cuanto ha afectado su estado físico o emocional a sus actividades sociales	Me ha limitado algo de tiempo, mucho tiempo o todo el tiempo	1
	No me limitado nada o una pequeña parte del tiempo	0

• Herramienta de predicción de toxicidad CARG Breast Cancer:

Con el objetivo de predecir la toxicidad a la quimioterapia adyuvante en mujeres mayores de 65 años intervenidas de cáncer de mama el grupo CARG desarrolló una herramienta específica (Tabla 10). (202) Se incluyeron 473 pacientes ≥ 65 años con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I a III, tratadas con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante de forma prospectiva. Se utilizó una cohorte de desarrollo (283 pacientes) y una cohorte de validación (190 pacientes).

El 46% presentaron toxicidad G3-5 secundaria a la quimioterapia. Dentro de los factores relacionados, 8 alcanzaron la significación estadística, y fueron ponderados, clasificando las pacientes en 3 grupos de riesgo, bajo (0-5 puntos), intermedio (6-11 puntos) o alto (≥ 12 puntos).

En la cohorte de desarrollo la toxicidad ascendía de forma lineal para estos tres grupos con una probabilidad de presentarla del 19%, 54% y 87% respectivamente (AUC 0.75 (95% CI, 0.70 - 0.81)). Mientras que en la cohorte de validación fueron del 27%, 45% y 76% (AUC 0.69 (95% CI, 0.62 - 0.77))

Tabla 10. Escala CARG Breast Cancer, variables y ponderación de riesgo.

Modelo predictivo y algoritmo para la toxicidad a la quimioterapia Cáncer de Mama		
Variable	Valor/Respuesta	Puntuación
Uso de antraciclinas	Si	1
	No	0
Estadio	I	0
	II-III	3
Duración tratamiento QT	<3 meses	0
	≥ 3 meses	4
Función hepática	Normal	0
	Alterada	3
Hemoglobina	<12gr/dL	3
	≥ 12 gr/dL	0
Caídas en los últimos 6 meses	Si (≥ 1 caída)	4
	No	0
Limitación para andar una milla	Ninguna limitación	0
	Limitada	3
Soporte social	Escaso o algún tiempo	3
	En todo momento	0

1.7.3 Herramienta del Korean Cancer Study Group (KCSG):

El estudio del KCSG Incluye 301 pacientes ≥ 70 años, en los que la proteína sérica <6.7 gr/dL, dosis estándar de quimioterapia, stress emocional o psicológico en los últimos 3 meses, consumo de agua menor a 3 vasos al día, la incapacidad para la respuesta a una orden sencilla y la percepción subjetiva de mala salud, se correlacionaron con un mayor riesgo de toxicidad grave. (203)

Basados en estas variables han desarrollado un modelo predictivo que clasifica los pacientes en cuatro grupos: Bajo riesgo (0-1 puntos), Riesgo medio bajo (2-3 puntos), riesgo medio alto (4-5 puntos), riesgo alto (6-8 puntos). Como

característica específica la herramienta también nos da información del riesgo acumulado según avanza el tratamiento. (Tabla 11)

Tabla 11. Escala Korean Cancer Study Group. Probabilidad de riesgo de toxicidad a quimioterapia.

	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Bajo riesgo	10%	19%	26%	33%	36%
Riesgo medio-bajo	16%	30%	40%	49%	53%
Riesgo Medio-Alto	24%	44%	56%	66%	70%
Riesgo alto	37%	61%	73%	82%	86%

1.7.4 Validaciones externas de la herramienta de predicción de toxicidad *CARG Chemo-toxicity Calculator*.

El grupo CARG publicaron en 2016 (201), la validación externa de la herramienta de predicción de toxicidad, desarrollada por ellos mismos, años antes. Incluyeron para la misma una muestra de 250 pacientes, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión del estudio original, presentando de ésta manera la misma heterogeneidad de tumores y estadios.

Es un estudio positivo, dado que mantiene la discriminación entre los 3 grupos de riesgo de presentar toxicidad grave: 37%, 62%, 70% respectivamente ($p < 0.001$), y aunque presenta una menor discriminación que el estudio original con un área bajo la curva ROC del 0.65, sin diferencia estadísticamente significativa respecto a la previa (ROC 0.72, IC 95% 0.68 - 0.77, $p = 0.09$).

En 2018 se realizó una validación externa de la herramienta de predicción de toxicidad del CARG en población australiana, evaluando el valor predictivo de la herramienta, comparado con el juicio clínico subjetivo de los oncólogos (204). Se incluyeron 126 pacientes con tumores sólidos mayores de 65 años de 2 centros de Sídney (Australia), que iniciaban tratamiento quimioterápico para un tumor sólido. Se realizaba el valor del *CARG Chemotoxicity Calculator* y el oncólogo de forma ciega a éste resultado estimaba de 0-100% el riesgo de toxicidad grave para éstos pacientes (198).

El 52% de los pacientes presentaron toxicidad grave (> grado 3), y ni el juicio clínico (OR 1.00; IC 95%0.98-1.02; p=0.82: ROC 0.52), ni la herramienta del CARG fueron capaces de predecir los eventos tóxicos (OR 1.04, IC 95% 0.92-1.18, p=0.54, ROC 0.52). La toxicidad según los grupos de riesgo fue la siguiente: bajo riesgo 58%, riesgo intermedio 47% y 58% alto riesgo. Frente al 30% en el grupo de bajo riesgo, 52% en el de riesgo medio, y el 83% en el de alto, publicados por Hurria et al en 2011 (137).

En 2020 se comunicaron los resultados de la validación externa retrospectiva de las herramientas de predicción de toxicidad CARG y CRASH en la cohorte poblacional del estudio ELCAPA (205). Se incluyeron 248 pacientes mayores de 70 años en el área metropolitana de Paris entre 2010 y 2017. El 64% de los mismos presentaron toxicidad \geq grado 3, sin embargo, ni el modelo de predicción de CARG ni el de CRASH (CARG curva ROC 0.55, y CRASH curva ROC 0.52), fueron predictivos para las toxicidades graves, concluyendo en la necesidad de búsqueda de nuevos indicadores predictores de respuesta (206).

En población española, el Grupo Español de Toxicidad en el Anciano (GESTA) en la búsqueda de predictores de toxicidad grave en población anciana, realizó un estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron 11 hospitales españoles. Se incluyeron 500 pacientes \geq 70 años con diagnóstico de cáncer que iniciaban un tratamiento de quimioterapia (182).

Se realizó una valoración geriátrica y estudio analítico con el objetivo de detectar factores que predijeran toxicidad grave. Como resultado del estudio, en el análisis multivariante, la función renal (OR 0.989; IC 95% 0.981–0.997) y la dosis de quimioterapia (OR 1.179; IC 95% 1.215–2.655) influían significativamente en la toxicidad al tratamiento.

Sin embargo, la herramienta de predicción de toxicidad del CARG objetivó una toxicidad del 25% en el grupo de bajo riesgo, un 35% en el de riesgo intermedio y un 34% en el de alto riesgo (ROC 0.54 IC 95% 0.49-0.59).

1.8 Herramientas de estimación de supervivencia

La esperanza de vida es una medida temporal que calcula el número hipotético de años que se espera que viva una persona si la tasa de mortalidad asociada a su edad se mantiene constante. Es una medida diseñada para grupos poblacionales, y se suele estratificar por edad, sexo, raza, o nivel socioeconómico.

Para estimar la esperanza de vida en pacientes con cáncer, las tablas a su vez deben ser estratificadas por diagnóstico, estadio, comorbilidades o hábitos tóxicos. Sin embargo, el seguimiento necesario para completar esta información requeriría un seguimiento prolongado en el tiempo que no siempre es factible (207).

En población anciana, es habitual el uso de herramientas que incluyan características sociodemográficas, comorbilidades, y dominios obtenidos a través de una valoración geriátrica. Estos modelos predicen el riesgo de muerte durante un periodo específico de tiempo, o la probabilidad de supervivencia a lo largo de los años.

Las herramientas más habitualmente utilizadas son las siguientes:

- **Índice de Gagne:** (208) Desarrollado en una cohorte de Pensilvania (EEUU) de 120.679 pacientes, y validado en una cohorte de New Jersey, con la intención de predecir la probabilidad de mortalidad a 1, 3, 6 y 12 meses, combinando los resultados obtenidos en el índice de Charlson, (108) y la clasificación de comorbilidad de Elixhauser. (209) Presenta como ventaja más significativa el amplio espectro de comorbilidades evaluadas, sin embargo no evalúa dominios relacionados con las actividades básicas o instrumentales de la vida diaria, capacidad funcional o estado cognitivo (207).

- **Índice de Lee:** (210) Creado para la estimación de la supervivencia a los 4 años en pacientes mayores de 50 años. Se analizó una cohorte de 11.701 pacientes con 1361 muertes (12%) durante el periodo de seguimiento, y fue validado en 8.009 pacientes con 1072 muertes (13%). Se mostraron 12 variables estadísticamente significativas: edad, sexo, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar, enfermedad cardíaca, consumo actual de tabaco, índice masa corporal < 24kg/m², y alteraciones en el autocuidado para el baño,

manejo de dinero, la deambulaci3n y la movilizaci3n de objetos. Como ventaja presenta la importancia de comparar la mortalidad a 5 a1os, pero presenta una limitada selecci3n de comorbilidades sin graduar en gravedad (207).

- **Índice de Schonberg:** (211) Desarrollado en poblaci3n mayor de 65 a1os estadounidense, a partir del sistema nacional de entrevistas del sistema de salud, con un seguimiento a lo largo de 10-14 a1os entre 1997 y 2011. Con una cohorte inicial de 16.063 encuestas y una de validaci3n externa de 8.027 pacientes. Se obtuvieron 11 factores asociados con mortalidad: Edad, sexo, consumo de tabaco, IMC, limitaciones funcionales, dificultad para la movilizaci3n, hospitalizaci3n en el 1ltimo a1o, percepci3n subjetiva de salud, e historia de EPOC, diabetes o c1ncer (excluyendo tumores cut1neos no melanoma). Seg1n los resultados obtenidos se estratificaron 5 grupos de riesgo en funci3n de la mortalidad a 10 a1os (0-4 puntos 14%, 5-6 puntos 24%, 7-9 puntos 36%, 10-12 puntos 59% y ≥ 13 puntos 80%). Comparte con el 1ndice de Lee, la utilidad pron3stica a largo plazo (5-10-14 a1os), aunque presenta escasa ponderaci3n de la comorbilidad de los pacientes (207).

- **Índice de Suemoto:** (212) realizado en 16 cohortes diferentes incluyendo pacientes de pa1ses con diferente nivel socioecon3mico de Norteam3rica, Am3rica latina y Europa. La supervivencia estimada a 10 a1os fue analizada en 11.752 pacientes mayores de 60 a1os, en los que se registraron 2.800 muertes con 2110 p3rdidas de seguimiento. Se seleccionaron como factores de riesgo la edad, diabetes, enfermedad cardiaca, pulmonar, c1ncer, h1bito tab1quico, consumo actual de alcohol, IMC, actividad f1sica, dificultad para el ba1o, dificultad para la movilidad, 1rea cognitiva y percepci3n subjetiva de la salud. Pese a su gran aplicabilidad por el desarrollo en muy diferentes poblaciones, la estimaci3n de supervivencia a 10 a1os puede no ser una medida 1til en todos los pacientes (207).

- **Índice de Walter:** (213) Datos analizados a partir de 2 estudios prospectivos realizados desde 1993 a 1997, de 1495 pacientes mayores de 70 a1os dados de alta de un hospital terciario. Los factores de riesgo predictores de mortalidad a un a1o fueron: Sexo masculino, n1mero de dependencias en las actividades de vida diaria, insuficiencia cardiaca, c1ncer, elevaci3n de la creatinina s3rica $\geq 3\text{mg/dL}$, y una alb1mina inferior a 3.4gr/dL . Es el 1ndice m1s relevante para pacientes hospitalizados, pero sin una expectativa a medio plazo (207).

1.9 Herramientas de predicción de mortalidad precoz en pacientes con cáncer.

En los pacientes oncológicos la esperanza de vida prevista es un factor de vital importancia de cara su manejo. Impacta de forma significativa en la selección del tratamiento, la intensidad del mismo, así como la gestión de la información con pacientes y familiares (214). La baja resiliencia ante los tratamientos en algunos casos puede aumentar la mortalidad cuando se les somete a un tratamiento agresivo como la quimioterapia.

Para evitar eventos severos indeseados, se han desarrollado algoritmos que predicen el riesgo de presentar mortalidad precoz tras el inicio de la quimioterapia. Se analizan diferentes parámetros clínicos, dominios geriátricos, valores analíticos o de estadio tumoral, para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo. Los trabajos más relevantes se resumen en la Tabla 12.

Pierre Soubeyran, en 2011 realizó un estudio en el sur de Francia en el que se reclutaron 348 pacientes, >70 años, a los que se realizó una valoración geriátrica completa que incluía: Mini-Mental State Exam, Timed Get Up and Go, Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, Mini Nutritional Assessment (MNA), Geriatric Depression Scale (GDS15), y comorbilidad (Cumulative Index Rating Scale-Geriatric). Pudieron determinar que el sexo masculino, el estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de malnutrición o una alteración de la movilidad con un TUG Test >20 segundos presentaban una correlación estadísticamente significativa con el riesgo de presentar mortalidad en los primeros 6 meses desde el inicio del tratamiento quimioterápico. (215)

- **Índice pronóstico (Onco-MPI):** Trabajo multicéntrico desarrollado en Italia, liderado por Antonella Brunello, en el que propusieron un índice pronóstico (Onco-MPI) de mortalidad a los 12 meses en pacientes mayores con cáncer. Implementada en pacientes valorados en consultas externas de oncología, dividieron los pacientes en 3 grupos de riesgo según la información obtenida por una VGI, incluyeron el ECOG, la localización del primario, así como el estadiaje. (216)

- **GRADE**: Desarrollado en Francia, destaca por proponer una herramienta sencilla de 5 variables: Pérdida no intencionada de peso, localización, extensión, velocidad de la marcha y la intención de tratamiento exclusivamente sintomático. Herramienta validada de forma externa en población francesa, nos ofrece la posibilidad de valorar la intervención del tratamiento oncológico sobre los pacientes mayores frágiles. En el desarrollo de la herramienta primaron su sencillez y agilidad, para una mayor y más fácil utilización, lo que conllevó por otro lado pérdida de una mejor discriminación de la muestra (217).

- **Predictor de mortalidad precoz del grupo GESTA**: Trabajo comunicado en el congreso americano de Oncología Médica en 2020 (ASCO Annual meeting 2020) celebrado en Chicago. Desarrollado por Feliu & cols, (218) y validado externamente en ésta tesis, se desarrolló inicialmente en 9 hospitales de España. 342 pacientes fueron incluidos en la serie de desarrollo, y validado externamente en 206 pacientes. El nomograma, predice la mortalidad precoz en pacientes mayores de 70 años con cáncer y cuenta con 7 variables en las que se incluyen parámetros analíticos, (Albúmina, GGT y Hemoglobina), clínicos (ECOG), correspondientes a tumor (Estadio) y variables obtenidas de una correcta VGI (IMC y Actividades básicas de la vida diaria). En función de los resultados se dividen en tres grupos de riesgo de sufrir mortalidad precoz (<6 meses): bajo (5% riesgo), intermedio (19%) y alto (50%).

- **Desarrollado por Lund & Cols**: Presenta la variabilidad entre la supervivencia estimada y real en los 484 pacientes incluidos. Para ello desarrollaron 3 modelos estadísticos diferentes, en los que incluyeron un modelo básico (edad, sexo, diagnóstico, estadio), un modelo básico complementado con el índice de Karnofsky (≤ 50 , 60-70, ≥ 80) y finalmente un modelo ampliado que incluya 16 indicadores obtenidos de una valoración geriátrica dicotomizados.

Los resultados con estimación correcta por parte de los oncólogos en el 55%, sobreestimada en un 35% e infraestimada en un 10%, permitió una correlación adecuada (moderada AUC 0.63) con los 3 modelos diseñados, mejorando levemente su calibración en el que incluía los dominios geriátricos. (219).

Tabla 12. Estudios prospectivos más relevantes en oncología de predicción de mortalidad precoz en pacientes mayores mediante diferentes dominios de la VGI.

Estudio	N	Diseño	Edad media (rango)	Objetivo	Dominios geriátricos valorados	Predictores de mortalidad
Soubeyran (215)	348	OP	77.4 (70-99)	Predicción mortalidad < 6 meses tras inicio de QT	MMSE, Time up and Go, ABVD, AIVD, MNA, CIRS, GDS15	Sexo masculino, Estadio avanzado, Malnutrición, TUG Test >20 segundos
Brunello et al (216)	658	OP	77.1 (70-96)	Predicción de mortalidad <12 meses	ECOG, CIRS, Polimedicación, IMC, Soporte social, ABVD, AIVD, MMSE, GDS15.	ABVD, AIVD, ECOG, Minimental, IMC, CIRS, N° medicación, Cuidador
Bouhassass (220)	1050	OP	81.2 (70-100)	Predicción de mortalidad a 100 días	MMSE, ADL, MNA, IMC, GDS15, Velocidad de la marcha, Kern Map, QLQC30,	Velocidad de la marcha < 0.8m/seg MNA < 23.5 PS>2, Estadio IV, Diagnóstico
Kanesvaran (221)	249	OP	77 (70-94)	Predicción de mortalidad a 12, 24, 36 meses.	ECOG, ABVD, AIVD, Test up&go, Charlson, MMSE, test reloj, GDS15, Polifarmacia, IMC, Determine, síndromes geriátricos.	Edad, Albumina, ECOG >1, Depresión, Estadio avanzado, Alteración nutricional.
Angeli (217)	603	OP	81.2 (65-103)	Predicción de mortalidad a los 6 meses	ECOG, Cuidador, CIRS, ABVD, AIVD, IMC, Pérdida peso, Velocidad de la marcha, Mini GDS, MMSE	Pérdida no intencionada de peso, Baja velocidad de la marcha, Diagnóstico, Estadio avanzado, Tratamiento sintomático.
Bourdel-Marchasson (222)	606	OP	>70	Predicción de mortalidad a 12 meses	MNA, ECOG	Criterios clínicos de caquexia, comorbilidad, origen y estadiaje del tumor
Moth (223)	102	OP	74 65-86	Predicción mortalidad subjetiva	PS subjetivo, ABVD, AIVD, Time up&go, CIRS, Polifarmacia, Presencia cuidador, GDS5, BOMC test, MNA breve, Pérdida de peso 6 meses, G8, CARG toxicity score.	ECOG, Diagnóstico, Hemoglobina, CSHA frailty, AIVD, CGA score.

Feliu (218)	342	OP	78 (70-92)	Mortalidad < 6 meses	ECOG, ABVD, AIVD, SPPB, Caídas 6 meses, CIRS, Charlson, HAS, Pfeiffer test, MOS social support, IMC, Pérdida ponderal no intencionada.	Estadio IV, Albúmina ≤ 3.5, ECOG PS2, IMC <23 kg/m2, Hemoglobina <11gr/dL, GGT ≥130, ADL ≤5
Lund (219)	484	OP	75 (72-80)	Mortalidad 0-6 meses, 7-12 meses, Mayor de 1 año	Polifarmacia, BOMC, MNA, IMC, Time up&go, SPPB, Caídas, OARS, ABVD, AIVD, GDS. GAD	Sexo, Edad, Diagnóstico, estadio, Karnofsky, 16 dominios geriátricos dicotomizados
<p>Abreviaturas: DE: Desviación estándar, OP: Observacional prospectivo, EPR: Ensayo prospectivo randomizado, PS: Performance status, ABVD: Actividades Básicas de la vida diaria, AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria, MMSE: Minimental Status Scale, Mini Nutritional Assessment (MNA), Cumulative Index Rating Scale-Geriatric (CIRS), Comprehensive Geriatric Score (CGA), Geriatric depression Scale (GDS), Generalized Anxiety Disorder (GAD), Canadian Study on Health and Aging (CSHA), Blessed orientation memory concentration (BOMC), Hospital Anxiety Scale (HAS), Short physical performance battery (SPPB).</p>						

2 HIPÓTESIS

La valoración geriátrica integral del Cancer and Aging Research Group (CARG) como herramienta para la valoración multidimensional de los pacientes, proporciona información detallada en un tiempo inferior a los 30 minutos en el ámbito ambulatorio.

La escala Chemotoxicity calculator, o la predicción de mortalidad a 6 meses desarrollada por el grupo GESTA, que distribuyen los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad de sufrir una toxicidad mayor (Grado 3-5 según CTCAE v 4.0) o muerte con tratamientos basados en quimioterapia proporcionan información relevante para un mejor manejo terapéutico.

Las hipótesis de éste trabajo son:

- H0: El uso de las herramientas Chemotoxicity calculator desarrollada por el CARG y de predicción de mortalidad desarrollada por el grupo GESTA no discriminan en nuestra serie el riesgo a sufrir toxicidad grave o mortalidad precoz en pacientes mayores de 70 años tratados con quimioterapia.
- H1: El uso de las herramientas Chemotoxicity calculator desarrollada por el CARG y de predicción de mortalidad desarrollada por el grupo GESTA discriminan en nuestra serie el riesgo a sufrir toxicidad grave o mortalidad precoz en pacientes mayores de 70 años tratados con quimioterapia.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos primarios

- Validación externa de la herramienta de predicción de toxicidad del CARG, en pacientes mayores de 70 años con cáncer en la población valorada de forma ambulatoria en el servicio de Oncología Médica de la OSI Bilbao Basurto.
- Validación externa de la herramienta de predicción de mortalidad a 6 meses del GESTA, en pacientes mayores de 70 años con cáncer en la población valorada de forma ambulatoria en el servicio de Oncología Médica de la OSI Bilbao Basurto.

3.2 Objetivos secundarios

- Conocer la situación funcional y general de los ancianos con cáncer de nuestro medio.
- Tiempo empleado en la realización de la valoración geriátrica integral del CARG.
- Satisfacción de los pacientes tras la realización de la valoración geriátrica integral en nuestro servicio.
- Toxicidad hematológica y no hematológica relacionada con la quimioterapia en pacientes ancianos con cáncer.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, epidemiológico observacional, analítico y transversal, que consistía en la aplicación de una valoración geriátrica integral, tras la que se validó de forma externa la escala CARG de predicción de toxicidad y la escala GESTA de predicción de mortalidad precoz en pacientes con tumores sólidos mayores de 70 años. Se contaba con la aprobación del Comité de Ética para la totalidad del estudio.

4.1 MATERIAL

4.1.1 **Ámbito**

El trabajo se desarrolló en la ciudad de Bilbao. Ésta es una ciudad de la Comunidad Autónoma del País Vasco, situada en la provincia de Bizkaia, a orillas del río Nervión. Su población alcanza los 342.810 habitantes (5), siendo la primera ciudad de la provincia de Bizkaia y de la Comunidad Autónoma en población.

El Hospital Universitario Basurto (HUB) es el centro de referencia de Bilbao siendo el único hospital del núcleo urbano. Fue fundado en 1908 y consiste en un complejo de quince edificios, divididos en pabellones según las especialidades, de estilo modernista, que cuenta con 614 camas. Atiende población de Bilbao, Alonsotegi y Valles de Mena, Montija y Sotoscueva, lo que supone una población de 370.718 pacientes.

El Servicio de Oncología Médica, del Hospital Universitario Basurto, ubicado en el Pabellón Aztarain, con 10 médicos adjuntos y 5 médicos residentes. Este servicio atiende tanto a pacientes con diagnóstico reciente, como a aquellos que precisan revisiones periódicas.

4.1.2 Población de estudio

Se incluyó, prospectivamente, a todos los pacientes mayores de 70 años de edad con diagnóstico de tumores sólidos valorados en primera consulta en el servicio de oncología médica de la OSI Bilbao Basurto, entre el 1 de marzo 2018 y el 30 de abril 2019. La procedencia de dichos pacientes correspondía a los remitidos de los diferentes servicios médicos especializados del centro, servicio de urgencias y de la atención primaria.

4.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.1.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 70 años.
- Diagnóstico confirmado de neoplasia de tumores sólidos.
- Primera consulta externa en oncología médica de forma ambulatoria.
- Aceptación de participar en el estudio, con consentimiento informado por escrito.
- Iniciar tratamiento oncológico activo con quimioterapia.

4.1.3.2 Criterios de exclusión:

- Incumplimiento de los criterios de inclusión.
- Pacientes con resultado en Blessed Orientation-Memory-concentration (BOMC) test > 11.
- Incapacidad para realizar los test por comorbilidad severa.
- Pacientes que realicen tratamiento dirigido, con inmunoterapia, hormonoterapia o sintomático exclusivamente.
- Revocación del consentimiento informado.

4.1.4 Técnica de reclutamiento

Los individuos diagnosticados de cáncer en distintos servicios de nuestro hospital que eran remitidos al Servicio de Oncología Médica. En el proceso de citación, realizada según criterio médico, se programaba una cita de enfermería oncológica estructurada 45 minutos antes de la primera visita del médico especialista de la plantilla. Los pacientes eran evaluados en consulta de enfermería, por una enfermera con formación en geriatría.

Tras comprobar los criterios de inclusión y aplicar el BOMC test, se recogió el resto de los datos del estudio. Se repitió esta maniobra con todos los pacientes mayores de 70 años de edad, con independencia del tipo de tumor, del estadio, o del tipo de tratamiento planificado para los mismos.

4.1.5 Valoración geriátrica integral

A los pacientes se les realizaron las siguientes escalas para la valoración geriátrica integral.

- Multidimensional Functional Assessment Questionnaire Subescala OARS: (55) Mide el nivel de independencia en las actividades necesarias para mantener independencia dentro de la comunidad (por ejemplo preparar comida, hacer compras, llamar por teléfono, administrar dinero). Consiste de 7 preguntas con puntuaciones que van del 0 al 14. Un puntaje más alto indica menor necesidad de asistencia. Menor de 14 implica algún tipo de dependencia (Anexo 1).
- Medical Outcomes Study (MOS) Physical Health: (53) Mide un rango amplio de funciones físicas, evaluando desde el nivel de limitación en las actividades básicas como bañarse y vestirse hasta actividades vigorosas como correr. Consiste de 10 preguntas con puntuaciones que van del 0 al 100. Un puntaje más alto indica un mayor nivel de funcionamiento físico. Una puntuación < 75 indica dependencia (Anexo 2).
- Percepción subjetiva del paciente Índice Karnofsky. (131) Mide la evaluación propia del paciente sobre su funcionamiento físico con una escala que va de “normal” a “gravemente discapacitado.” Consiste de 10 preguntas con puntuaciones que van del 0 al 100. Un puntaje más alto indica un mayor nivel

- de funcionamiento físico. Puntuación menor de 80 implica discapacidad (Anexo 3).
- Charlson Comorbidity Index, (108) Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, en dependencia de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 items, si están presentes, influyen en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente diseñado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente para estimar supervivencia a los 10 años (Anexo 4).
 - Mininutritional Assessment: (86)
 - Porcentaje de pérdida no intencional de peso en los últimos 6 meses. Una pérdida mayor del 10% refleja riesgo grave de desnutrición. (224,225)
 - Índice de Masa Corporal: En pacientes ancianos un valor <23 puede indicar un estado de desnutrición (226) (Anexo 5).
 - Mental Health Inventory (MHI-18): (78) Mide el estado psicológico de los pacientes a través de 18 preguntas que tratan sobre cómo se ha sentido el paciente en las dos semanas previas. La medición entrega 3 puntajes globales de angustia psicológica, bienestar psicológico, y un puntaje total en una escala del 0 al 100%. Un puntaje más alto indica una mejor salud mental (Anexo 6).
 - Medical Outcomes Study (MOS) Social Support Survey:(64) 12 puntos utilizados para medir la percepción del paciente sobre su apoyo social que van en una escala del 0 al 100%. Un mayor puntaje indica un mejor apoyo social (Anexo 7).
 - Caídas en los últimos 6 meses: (227) La Organización Mundial de la Salud (OMS) define caída como la consecuencia de cualquier acontecimiento que precipita al paciente al suelo, contra su voluntad. ≥ 1 caída implica dependencia (Anexo 11).
 - Time up and go TUG test: (59) Consiste en valorar la movilidad de los pacientes pidiéndoles que se levanten, anden 3 metros y vuelvan a sentarse. Puntuación en segundos, una puntuación >12 segundos indica un mayor riesgo de caídas (Anexo 8).
 - The Blessed Orientation-Memory-concentration (BOMC) test: (228) Una batería de 6 preguntas en las que se analiza la memoria a corto y medio plazo del paciente. Puntuación de 0-28, un puntaje más alto indica un deterioro en la capacidad cognitiva. Un puntaje mayor de 11 implica riesgo de deterioro cognitivo (Anexo 9).

- Medicación: (92) (Anexo 10)
 - Polimedicación: Se considera polimedicado al paciente que toma ≥ 4 medicaciones, quedando registrado el número de medicación del paciente.
 - Adhesión del paciente a medicación prescrita: Se comprueba en la entrevista el número de fármacos pautados en la receta electrónica que realmente no toma, y fármacos no pautados que sí toma.
 - Número de medicación alternativa, vitaminas y hierbas naturales que toma.
- Síndromes geriátricos (Anexo 11) Consiste en una batería de 4 preguntas en las que se detallan las alteraciones relacionadas con los sentidos, así como su implicación en la vida diaria de los pacientes.

4.1.6 Tiempo de la valoración geriátrica integral

La variable “tiempo empleado en completar la VGI” se recogió rastreando los patrones de comportamiento de enfermería y médico en la historia médica electrónica. El modelo para determinar el comportamiento activo en el sistema de información hospitalario (HIS) se definió como > 23 eventos / hora. El “tiempo empleado en completar la VGI” se estableció como el tiempo transcurrido entre el primer y el último acceso a HIS.

Se excluyeron los eventos aislados y las intervenciones de usuarios distintos de oncólogos y enfermeras. De esta forma, se aseguraba la exactitud en la medida de dicha variable (Anexo 12).

4.1.7 Satisfacción con la valoración geriátrica integral

Una vez finalizada la valoración geriátrica realizada por enfermería, se les animaba a los pacientes a cumplimentar un cuestionario de satisfacción cerrado con 6 preguntas. En éste los pacientes valoraron las escalas de la valoración geriátrica realizadas, el tiempo de realización, así como una valoración final numérica categorizada del 1 al 10 (Anexo 13).

4.1.8 Valoración de toxicidad

Los datos de toxicidad secundaria a la quimioterapia se recogieron de forma prospectiva en las consultas externas de Oncología Médica siguiendo la frecuencia de visitas de la práctica clínica habitual, desde el inicio del tratamiento hasta pasados 6 meses de seguimiento.

La graduación de la toxicidad se llevó a cabo según la Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0, con unas instrucciones unificadas que se consultaron en caso de duda (Anexo 14).

4.1.9 Evento de muerte precoz

El evento de muerte precoz se consideró aquel sucedido en un tiempo inferior a 6 meses, entre la fecha de inicio de tratamiento quimioterápico (registrada en el programa Onkobide de prescripción electrónica) y la fecha de fallecimiento (registrada en la historia electrónica de los pacientes).

4.1.10 Chemotoxicity calculator del CARG (Modelo predictivo y algoritmo para la toxicidad a la quimioterapia): (137)

Ésta herramienta, consta de 11 variables a las que se les asignó una puntuación, en base a su relación con la toxicidad con la quimioterapia.

Tras sumar la puntuación obtenida en todas las variables estudiadas, a mayor resultado acumulado mayor riesgo de presentar un evento adverso, se clasificó en 3 grupos: Bajo riesgo (0-5 puntos), Medio (6 a 9 puntos) y Alto (10-19 puntos). Ésta herramienta así mismo, también está disponible online (<http://www.mycarg.org/tools>) (Anexo 15).

4.1.11 Predicción de mortalidad a 6 meses del GESTA (218)

Ésta herramienta, consta de 7 variables a las que se les asignó una puntuación, en base a su relación con la mortalidad precoz con la quimioterapia.

Tras sumar la puntuación obtenida en todas las variables estudiadas, a mayor resultado acumulado mayor riesgo de presentar un evento adverso, se clasificó en 3 grupos: Bajo riesgo (0-2 puntos), Medio (3 a 5 puntos) y Alto (6-14 puntos). (Anexo 16).

4.1.12 Variables de estudio

Variables clinicopatológicas:

- Variables demográficas: Fecha de nacimiento y sexo.
- Variables antropométricas: Peso en kilogramos, talla en metros.
- Valoración funcional profesional: Índice de Karnofsky / ECOG PS.
- Características de la enfermedad tumoral:
 - Diagnóstico histológico del tumor primario.
 - Estadio del tumor primario en el momento del diagnóstico: clasificación AJCC 8 edition (American Joint Committee on Cancer).
- Intención del Tratamiento: Neoadyuvante/curativo o Tratamiento paliativo.

Variables valoración geriátrica integral:

- Multidimensional Functional Assessment Questionnaire Subescala OARS.
- Medical Outcomes Study (MOS) Physical Health.
- Percepción subjetiva del paciente Índice Karnofsky.
- Charlson Comorbidity Index.
- Mininutritional Assessment.
 - Porcentaje de pérdida no intencional de peso en los últimos 6 meses.
 - Índice de Masa Corporal.
- Mental Health Inventory (MHI-18):
- Medical Outcomes Study (MOS) Social Support Survey.
- Caídas en los últimos 6 meses
- Time up and go TUG test.

- The Blessed Orientation-Memory-concentration (BOMC) test.
- Medicación:
 - Número de medicación pautada.
 - Número de fármacos pautados en la receta electrónica que realmente no toma.
 - Número de fármacos no pautados que sí toma
 - Número de medicación alternativa, vitaminas y hierbas naturales que toma.
- Síndromes geriátricos
 - Visión: Excelente/Buena/Regular/Mala/Completamente ciego/a
 - Audición: Excelente/Buena/Regular/Mala/Completamente sordo/a
 - Otro problema físico: No/Sí.

Variables de cuestionario de satisfacción:

- ¿Había alguna pregunta difícil de entender? Si / No.
- ¿El tiempo que tardó en responder a todas las preguntas fue demasiado largo, adecuado, o demasiado corto? Largo / Adecuado / Corto.
- ¿Le parecieron molestas algunas preguntas? No / Si
 - Si la respuesta es sí ¿Qué preguntas quitarías?
- ¿Cree que al cuestionario le faltaron preguntas importantes? No / Si
- ¿Cuál sería su satisfacción sobre la entrevista realizada? Dónde 10 es completamente satisfecho, y 0 es nada satisfecho. (1-10).

Variable toxicidad según Common Terminology Criteria for Adverse Events

4.0:

- Toxicidad G3-5 Si/No.
- Toxicidad hematológica Si/No
- Toxicidad no hematológica Si/No
- Tipo de toxicidad: anemia, neutropenia, plaquetopenia, renal, hepática, cutánea, gastrointestinal diarrea, astenia, mucositis, alopecia, neurológica, fatiga, anorexia, gastrointestinal N/V.
- Grado: G3 / G4 / G5.

Variables escala Chemotoxicity calculator del CARG

- Edad: ≥ 72 años o < 72 años
- Diagnóstico: Tumores Gastrointestinales o Genitourinarios / Otros
- Dosis QT: Estándar / Reducida
- Número de fármacos previstos: Poliquimioterapia / Monoterapia

- Hemoglobina: <11gr/dL (Varón), < 10 gr/dl (Mujer) / ≥11gr/dL (Varón), ≥ 10 gr/dl (Mujer)
- Aclaramiento creatinina (Fórmula de Jelliffe): <34 mL/min / ≥34 mL/min
- ¿Cómo es tu audición? Justa / Pobre / Totalmente perdida / Buena / Excelente
- ¿Número de caídas en el último mes? ≥1 / Ninguna
- ¿Puede tomar de forma autónoma su medicación? Con alguna ayuda / Incapaz / Sin ayuda
- ¿Le limita su salud caminar una manzana? De alguna manera / Me limita mucho / No me limita nada
- Durante las últimas 4 semanas, cuanto ha afectado su estado físico o emocional a sus actividades sociales: Me ha limitado algo de tiempo / mucho tiempo o todo el tiempo / No me limitado nada o una pequeña parte del tiempo

Variables escala de predicción de mortalidad a 6 meses del GESTA

- Estadio: I-III o IV
- Albúmina: > 3.5gr/dl o ≤3.5gr/dL
- ECOG PS: 0-1 o 2
- IMC: ≥23kg/m² o <23 Kg/m²
- Hemoglobina: ≥ 11 g/dL o < 11g/dL.
- Gama glutamil transferasa: <130 o ≥ 130.
- Actividades básicas de la vida diaria: > 5 o ≤ 5

4.1.13 Instalaciones, equipo, aparatos necesarios para la realización del estudio.

4.1.13.1 Estructurales:

- Consulta externa de enfermería oncológica durante 45 minutos con acceso a programa de historia clínica electrónica (Osabide Global) y de prescripción de quimioterapia (Onkobide).
- Peso y metro.
- Silla y cronometro.

4.1.13.2 Material fungible

- Formularios impresos en papel.

4.1.13.3 Recursos humanos:

- Investigador principal: Borja López de San Vicente
- Investigadores colaboradores: Purificación Martínez del Prado, Elena Galve, María Ángeles Sala, María Teresa Pérez Hoyos, Teresa Abad, Laura Sande, Patricia Novas, Maitane Nuño, Juan Arango, Ane Zumarraga, María López, Fernando Pikabea, Carmen González, Nieves González y Maite Simón.
- Personal de enfermería.
- Auxiliares de enfermería.
- Personal no sanitario: Amaia González Bilbao, Antonio Escobar, María Pérez, Eva Amariza, Nekane Lasarte y Nerea Cabezas.

4.1.13.4 Recursos económicos.

Este proyecto ha sido financiado con las ayudas internas a la investigación clínica del Hospital Universitario Basurto dentro de las convocatorias 2018 y 2019, con el código de expediente OSIBB19/013.

4.2 METODOS

4.2.1 Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para el análisis descriptivo de las variables cualitativas, y medias y desviaciones estándar (DE), así como medianas y rango para las variables cuantitativas.

Para la validación externa de la herramienta de predicción de toxicidad grave del CARG, se realizó un análisis univariante para ver la relación de cada factor de riesgo que compone la herramienta con toxicidad grave. Para ello se utilizaron la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Además, también se realizaron los análisis mediante los modelos de regresión logística. Finalmente, también se realizó el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentaron mediante el odds ratio (OR) junto con el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para la validación externa de los grupos de riesgo derivados de la herramienta del CARG (riesgo bajo, intermedio o alto), así como del score de riesgo CARG, se analizó el riesgo de toxicidad grave dependiendo del grupo de riesgo y dependiendo del score de riesgo. Los resultados de la regresión logística se presentaron mediante los OR (IC95%). Se analizó la capacidad de discriminación de los modelos mediante el área bajo la curva ROC, (229) así como la calibración del modelo mediante el test de Hosmer y Lemeshow (230).

Para la validación externa de la herramienta de predicción de muerte precoz GESTA se analizó la relación de cada factor de riesgo de la herramienta de manera individual mediante los análisis univariantes, y análisis multivariante considerando todos los factores de riesgo. Se realizó la validación externa del score de riesgo y de los grupos de riesgo de muerte precoz mediante el modelo de regresión logística.

En todos los análisis se consideró un resultado estadísticamente significativo para $p < 0,05$. Los análisis se realizaron mediante el programa SAS for Windows statistical software, versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Carey, NC).

Se recodificaron las siguientes variables cuantitativas en variables cualitativas de la siguiente forma:

- La variable puntuación en BOMC test se recodificó en “No deterioro cognitivo” (puntuación de ≤ 11) o “Deterioro cognitivo” (puntuación mayor de 11).
- La variable puntuación en la escala de OARS IADL se recodificó en “Independencia en AIVD” (puntuación de 12 a 14), “Parcialmente dependiente” (puntuación de 9 a 11) o “Dependencia en AIVD” (puntuación menor de 9).
- La variable puntuación en la escala de MOS Physical Health se recodificó en “Independencia en AIVD” (puntuación de 80 a 100), “Parcialmente dependiente” (puntuación de 50 a 70) o “Dependencia en AIVD” (puntuación menor de 50).
- La variable puntuación en la escala de MOS social support se recodificó en “Soporte social bueno” (puntuación de 80 a 100), “Soporte social escaso” (Puntuación de 50 a 79) y “Mal soporte social” (Puntuación menor de 50).
- La variable puntuación en la escala de MOS social activities se recodificó en “Actividad social adecuada” (puntuación de 11 a 15), “Actividad social escasa” (Puntuación de 6 a 10) y “Mínima actividad social” (Puntuación menor de 6).
- La variable puntuación en la escala de MHI 18 Mental Health Inventory se recodificó en “Buena salud mental” (puntuación de 86 a 100), “Estado anímico alterado” (Puntuación de 54 a 85) y “Ánimo depresivo” (Puntuación menor de 54).
- La variable puntuación en la escala de Mini Nutritional Assessment se recodificó en “Riesgo de desnutrición” (puntuación ≥ 2), y “No riesgo de desnutrición” (Puntuación menor de 2).
- La variable consumo de fármacos se recodificó en “No consumo o consumo leve”

Posteriormente, se hizo el análisis descriptivo tanto de las variables cuantitativas, como de las variables cualitativas, a través del cálculo de porcentajes.

5 RESULTADOS

5.1 Características clínico patológicas de los pacientes.

Durante el periodo de reclutamiento entre el 1 de marzo de 2018 y el 30 de abril de 2019 se realizó la valoración geriátrica en primera visita de enfermería oncológica previa a la consulta de oncología médica de forma consecutiva en 543 pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de cáncer, previo consentimiento informado.

La valoración fue incompleta en 27 pacientes por su incapacidad para rellenar cuestionarios. 11 pacientes presentaron deterioro cognitivo definido como resultado >11 en el Blessed Orientation Memory Concentration (BOMC), y 1 paciente presentó metástasis cerebrales sintomáticas. Se seleccionaron aquellos pacientes tratados con quimioterapia, quedaron excluidos 230 por tratamiento sintomático exclusivo y 78 por recibir tratamientos dirigidos, inmunoterapia, hormonoterapia o tratamientos biológicos.

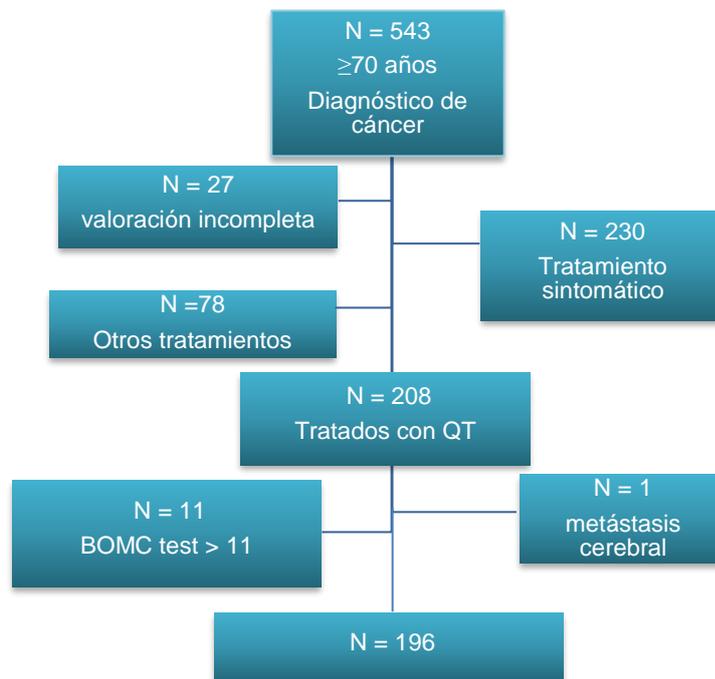


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

Finalmente, tras la revisión de los criterios de inclusión y de exclusión, se incluyeron 196 pacientes. (Tabla 13)

Presentaron una **mediana de edad** de 75 años, desviación estándar (DE) 3.71. El grupo de pacientes entre 70-74 años fue el más frecuente con 92 pacientes (46.9%), seguido de 75 pacientes (38.3%) de 75-79 años y 29 pacientes (14.8%) mayores de 80 años. 114 pacientes (58%) eran hombres y 82 mujeres (41,8%).

Respecto al tipo de tumor:

104 pacientes (53%) presentaron diagnóstico de tumores del tracto digestivo siendo el grupo más frecuente, categorizados en 53 pacientes (27%) con tumores colorrectales, y 51 pacientes (26%) tumores digestivos no colorrectales, entre los que se incluyeron aquellos diagnosticados de cáncer de páncreas, tumores de vía biliar y tumores esofagogástricos; 44 pacientes (22,4%) cáncer de pulmón; 20 pacientes (10,2%) cáncer de origen ginecológico, con 10 diagnósticos de tumores mamarios, y 10 pacientes con diagnóstico de otro origen ginecológico; 13 pacientes (6,6%) tumores de origen genitourinario; 12 pacientes (6,1%) con tumor del área otorrinolaringológica, 1 paciente melanoma, 1 paciente sarcoma y 1 paciente con glioblastoma completaban la población estudiada.

En cuanto a los **estadios**, 98 pacientes (50%) presentaban enfermedades en estadio avanzado (IV), 65 pacientes (33.2%) localmente avanzado (III), y 33 pacientes localizados (I-II) un 17%.

Tabla 13. Características clínico patológicas de los pacientes.

		Nº	%
Pacientes		196	100
Edad		Mediana 75 años DE 3.71 Rango (70-88)	
Grupos edad	70-74	92	47
	75-79	75	38
	80-88	29	15
Sexo	Hombre	114	58
	Mujer	82	42
Tumor	Colorrectal	53	27
	ADG	51	26
	Mama	10	5,1
	Pulmón	44	22,4
	Ginecológicos	10	5,1
	Cabeza y Cuello	12	6,1
	Genitourinario	13	6,6
	Otros	3	1,5
Estadio	I	9	4,6
	II	24	12,2
	III	65	33,2
	IV	98	50

5.1.1 Tratamientos de quimioterapia recibidos.

La **intención del tratamiento quimioterápico** en 123 pacientes (62.8%) fue paliativa representando la opción mayoritaria, con una menor representación de tratamientos adyuvantes con 46 pacientes (23.5%) y en último lugar con 27 casos (13.8%) tratamientos con intención neoadyuvante/curativa.

Dentro de la intención curativa, se incluyeron 9 pacientes con tratamiento neoadyuvante con cáncer de mama, 4 pacientes en tratamiento secuencial con

RT con diagnóstico de cáncer de pulmón, 3 pacientes con tto neoadyuvante en cáncer rectal, 1 pacientes con tumor de la esfera otorrinolaringológica y 10 pacientes con diagnóstico de carcinoma esofágico cervical con intención radical.

A la hora de pautar los tratamientos en 129 pacientes (71%), se inició el tratamiento a la dosis estándar, y en 57 pacientes (29%) con dosis reducida.

En la descripción de los esquemas seleccionados, detallados en la tabla 14, 121 pacientes (61%) recibieron poliquimioterapia, y 75 pacientes (39%) monoterapia.

Los tratamientos más utilizados en monoterapia fueron la capecitabina con 29 pacientes (39%), seguido del Carboplatino/Cisplatino con 20 pacientes (27%) y en tercer lugar los taxanos con 14 pacientes (19%).

Los tratamientos más utilizados en poliquimioterapia fueron las combinaciones con Carboplatino / Cisplatino 61 pacientes (50%), así como los esquemas con fluoropirimidinas 40 pacientes (33%), seguidos de las combinaciones con Gemcitabina en 13 pacientes (11%), y por último Adriamicina-Ciclofosfamida en 6 pacientes (5%) y un paciente con Oxaliplatino-Raltitrexed.

Durante el tratamiento quimioterápico en el registro del manejo realizado, se detectaron:

- Reducción de dosis en 81 pacientes (41.3%). 54 pacientes (67%) presentaron toxicidad G3, y 14 pacientes (17%) toxicidad G4.
- Retraso o anulación de dosis en 115 pacientes (58.6%). 74 pacientes (64%) presentaron toxicidad G3, y 19 pacientes (17%) toxicidad G4.
- Necesidad suspensión del tratamiento previsto en 78 pacientes (39.8%), de los cuales 53 pacientes (68%) presentaron toxicidad G3 y 11 pacientes (14%) toxicidad G4.

Los tratamientos sucesivos realizados por los pacientes en el seguimiento, se objetivaron 52 pacientes que habían iniciado una segunda línea (26.5%), una tercera línea 5 pacientes (2.6%), y una cuarta línea en un solo caso.

Tabla 14. Características del tratamiento quimioterápico administrado.

Régimen tratamiento monoterapia		N (%)	(%)
		75 (100)	39
Capecitabina		29 (39)	15
Carboplatino / Cisplatino		20 (27)	10
Docetaxel / Paclitaxel		14 (19)	7
Gemcitabina		7 (9)	4
Doxorrubicina		2 (2.5)	2
Temozolomida		2 (2.5)	2
Irinotecan		1	1
Régimen tratamiento combinación		N (%)	N total(%)
		121	61
Capecitabina / 5 FU	Oxaliplatino	34 (85)	40 (33)
	Irinotecan	2 (5)	
	Oxaliplatino + Irinotecan	1 (2.5)	
	Oxaliplatino + Docetaxel	3 (7.5)	
Carboplatino Cisplatino	Paclitaxel	17 (28)	61 (50)
	Pemetrexed	13 (21)	
	Vinorelbina	14 (23)	
	Gemcitabina	10 (16)	
	Etoposido	4 (7)	
	5 FU	2 (3)	
	Doxorrubicina	1 (2)	
Gemcitabina	Nab-Paclitaxel	11 (85)	13 (11)
	Oxaliplatino	2 (15)	
Adriamicina	Ciclofosfamida	6	6 (5)
Raltitrexed	Oxaliplatino	1	1 (1)
		121	121 (100)

Intención del tratamiento	N (%)
Paliativo	123 (62,8)
Adyuvante	46 (23,5)
Neoadyuvante / Curativo	27 (13,8)
Dosis inicio	N (%)
Estándar	139 (70,9)
Reducida	57 (29,1)
Dosis durante el tratamiento	N (%)
Reducción de dosis	81 (41,3)
Retraso / Anulación de dosis	115 (58,6)
Suspensión de tratamiento	78 (39,8)
Nº de líneas de tratamiento recibido	N (%)
Primera línea	196 (100)
Segunda línea	52 (26,5)
Segunda y tercera línea	5 (2,6)
Tercera y sucesivas	1 (0,5)

En el momento del análisis a 31/05/2020, de los 196 pacientes incluidos 105 pacientes estaban vivos (54%), 58 (29,6%) presentaban enfermedad, 47 sin enfermedad (24%), exitus 91 pacientes (46,4%), con un fallecido sin relación con el cáncer. (Tabla 15)

Tabla 15. Situación de los pacientes a fin del estudio.

	N (%)
Vivo con enfermedad	58 (29,6)
Vivo sin enfermedad	47 (24,0)
Muerto con enfermedad	90 (45,9)
Muerto por otra causa	1 (0,5)

5.2 Resultados de los dominios de la valoración geriátrica:

Tras la realización de la valoración geriátrica se obtuvieron datos del estado funcional, cognitivo, movilidad, comorbilidad, salud mental, actividad y soporte social, así como estado nutricional. Resultados detallados en Tabla 16.

Estado funcional:

La amplia mayoría de los pacientes presentaban una adecuada independencia para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, con una percepción subjetiva de su salud en el momento de la entrevista adecuada, y coincidente con la percepción médica, siendo ocasional el número de pacientes que referían caídas en los últimos meses.

En la evaluación de las actividades básicas de la vida diaria mediante la subescala del MOS Physical Health, 139 pacientes (71%) obtuvieron una puntuación igual o superior a 80 puntos, lo que les confería independencia para su realización. 45 pacientes (23%) presentaron una puntuación entre 50 y 79 puntos con una dependencia parcial. Finalmente 12 pacientes (6%) obtuvieron una puntuación inferior a 50 puntos, interpretada como dependencia para su realización.

En el estudio de las actividades instrumentales de la vida diaria, mediante la subescala de OARS, 136 pacientes (69 %) se mostraron completamente independientes al presentar una puntuación de 14 sobre 14 en la escala. 37 pacientes (19%) presentaron dificultad en la realización de una actividad instrumental de forma aislada o en 2 actividades de forma leve. En último lugar, 21 pacientes (11%) presentaron una puntuación igual o inferior a 12.

En la evaluación subjetiva del estado funcional reportada por los pacientes mediante el Índice de Karnofsky, 114 pacientes clasificaron su estado funcional como totalmente adecuado con una puntuación igual o superior a 90, 63 pacientes (24%) reflejaron una puntuación de 70-80, y por último 36 pacientes (18%) con una puntuación igual o inferior a 60.

En la evaluación de los profesionales mediante el ECOG Performance status, 153 pacientes (78%) fueron categorizados como PS 0 o 1, mientras que los 43 restantes (22%) como un PS2.

Por último, 24 pacientes (12%) habían presentado al menos una caída en los últimos 6 meses, definido como haber tocado el suelo de forma involuntaria, mientras que 172 pacientes (88%) no la habían sufrido.

Estado cognitivo.

Se excluyeron 11 pacientes por deterioro cognitivo (BOMC > 11 puntos) (Figura 1).

De los pacientes analizados, 84 pacientes (43%) superaron la prueba sin realizar ningún error. 82 pacientes (42%) obtuvieron una puntuación entre 1 y 5, lo que se interpretó como mínima alteración cognitiva. Mientras que 30 pacientes (15%) obtuvieron una puntuación entre 6 y 11, que se interpretó como deterioro cognitivo leve o incipiente.

Movilidad:

132 pacientes (85%) presentaban una adecuada movilidad en la valoración geriátrica según lo registrado en los evolutivos de enfermería, 18 pacientes (12%) presentaban limitaciones y necesidad de dispositivos de ayuda y 4 (3%) acudieron en silla de ruedas, o eran dependientes de familiares para su movilización.

La movilidad evaluada por el test “up and go”, el ejercicio de levantarse de una silla caminar 4 metros y volver a sentarse, en 10 segundos de mediana demuestra una agilidad manifiesta de la mayoría de los pacientes. 92 pacientes (47%) realizaron la prueba en menos de 10 segundos, 89 pacientes (46%) entre 10 y 19 segundos, y 10 pacientes (5%) requirieron más de 20 segundos para completarla.

Estos resultados fueron coherentes con los problemas reflejados para desplazarse a más de una manzana de distancia. 176 pacientes (91%) contestaron no tener ningún problema, 11 pacientes (5%) tener algún problema, y 7 pacientes (3%) lo describieron como una dificultad importante.

Comorbilidad:

Para la evaluación de la comorbilidad se utilizó el test de Charlson, sin seleccionar la presencia de neoplasia. Se obtuvo una media de 4,1 con un rango de 3 a 11.

145 pacientes (74%) obtuvieron un resultado de igual o inferior a 2, lo que se interpretó como baja comorbilidad, mientras que 51 pacientes (26%) obtuvieron una puntuación de 3 o superior.

Dentro de los síndromes geriátricos evaluados, la hipoacusia moderada o grave se observó en 65 pacientes (33%), mientras que no presentaron alteración auditiva, o ésta era leve en 131 pacientes (67%).

Actividad y soporte social:

Según los resultados obtenidos de la MOS Social Activity Survey, 120 pacientes (62%) describieron su actividad social igual o similar que previamente, 40 pacientes (21%) con alguna alteración, y 33 pacientes (17%) con una reducción significativa.

En cuanto al soporte social evaluado mediante MOS Social Support Survey 134 pacientes (69%) alcanzaron la máxima puntuación, lo que implica apoyo satisfactorio en todas y cada una de las necesidades evaluadas, 33 pacientes (17%), destacaron un soporte social muy bueno con una puntuación entre 86 y 99, 20 pacientes (10%) obtuvieron una puntuación entre 65-85 interpretada como soporte social bueno, y únicamente 5 pacientes (2%) presentaron un soporte social escaso con una puntuación inferior a 65 puntos.

Evaluación nutricional:

Se registró una media de índice de Masa Corporal (IMC) de 26.2 (DE 4.7). 50 pacientes (25%) presentaron un IMC inferior a 23, mientras que 146 (75%) uno superior.

En cuanto a la pérdida ponderal no intencionada en los últimos 6 meses en los pacientes evaluados presentaban una mediana de 4.3 kg (0 - 24.9 kg). 76 pacientes (39%) no presentaron pérdida de peso, 66 pacientes pérdidas superiores a 5 kg (33%) y 54 pacientes (28%) entre 1 y 5 kg. Éstas pérdidas supusieron una pérdida superior al 10% de su peso basal en el 23% de los pacientes.

Salud Mental

La salud mental evaluada por el Mental Health Inventory (MHI-18), se obtuvo una puntuación media de 81,7 (DE 9,3) con un rango entre 49 y 99. 14 pacientes (7%) obtuvieron una puntuación inferior a 70 interpretado como ánimo

depresivo, 48 pacientes (25%) entre 71 y 85 interpretado como estado anímico alterado, y 134 pacientes (68%) una puntuación superior a 85, definida como estado anímico adecuado.

Tabla 16. Características clínicas de los pacientes en los dominios de la valoración geriátrica.

Dominio	Escala	Rango de resultados	Media	DE	Mediana	Rango
Estado Funcional	Activities of Daily Living (subscale of MOS Physical Health)	0-100 Mayor resultado: Mejor función física	79,52	19,96	85	(0-100)
	Instrumental Activities of Daily Living (subscale of the OARS)	0-14 Mayor resultado: Menor dependencia	13,43	1,23	14	7-14
	Karnofsky Self-Reported Performance Rating Scale	40-100 Mayor resultado: Mejor función física	85,8	10,0	90	50 -100
	Physician-Rated ECOG Performance Rating Scale	0-4 Menor resultado: Mejor función física	1,07	0,59	1	0- 2
	Nº Caídas en los últimos 6 meses		0,2	0,5	0	0-3
Estado cognitivo	Blessed Orientation-Memory-Concentration test	0-11 Resultado menor: Mejor estado cognitivo	3,3	3,0	2	0-10
Movilidad	Test Up And Go Test	Resultado menor: Mayor agilidad	10,9	3,4	10	5-34
Comorbilidad	Charlson Index	Resultado mayor: Mayor comorbilidad	4,1	1,3	4	3-11
Depresión	Mental Health Inventory (MHI-18)	Resultado mayor: Mejor salud mental	81,7	9,3	82,4	49-99
Actividad social	MOS Social Activity Survey	Resultado mayor: Mejor actividad social	77,6	22,1	80	20-100
Soporte social	MOS Social Support Survey: Emotional/Information and Tangible Subscales	Resultado mayor: Mejor soporte social	95,5	9,7	100	20-100
Nutrición	Índice masa corporal		26,2	4,7	25,5	14,1-44,5
	Pérdida de peso no intencionado en los últimos 6 meses		5,4	6,1	4,3	0-24,9

Tratamiento habitual.

Los tratamientos habituales prescritos en la historia electrónica (Figura 2) presentaron una mediana de 5 fármacos (DE 3,54). En la evaluación de la conciliación farmacológica se obtuvo una mediana de 1 fármaco (DE 1,87) que no tomaban los pacientes pese a estar pautaado (Figura 3), y 1 fármaco (DE 0,69) que tomaban sin estar prescrito electrónicamente (Figura 4).

Se detectó polifarmacia (≥ 4 fármacos) en 141 pacientes (76%). En 110 pacientes (56.6%) se detectó que no cumplían total o parcialmente el tratamiento, y 51 (26%) se automedicaba sin control médico. (Tabla 17)

Tabla 17. Características del tratamiento habitual de los pacientes.

		Media	DE	Mediana	Rango
Tratamiento habitual	Tratamiento prescrito	5,86	3,54	5	0-17
	Tratamiento sobreprescrito	1,37	1,87	1	0-11
	Tratamiento no prescrito	0,36	0,69	1	0-4
		N pacientes	%	Gráfica	
Polifarmacia	141	75,9			
Sobreprescripción	110	56,6			
Infraprescripción	51	26,0			
Uso medicina alternativa	14	7,4			

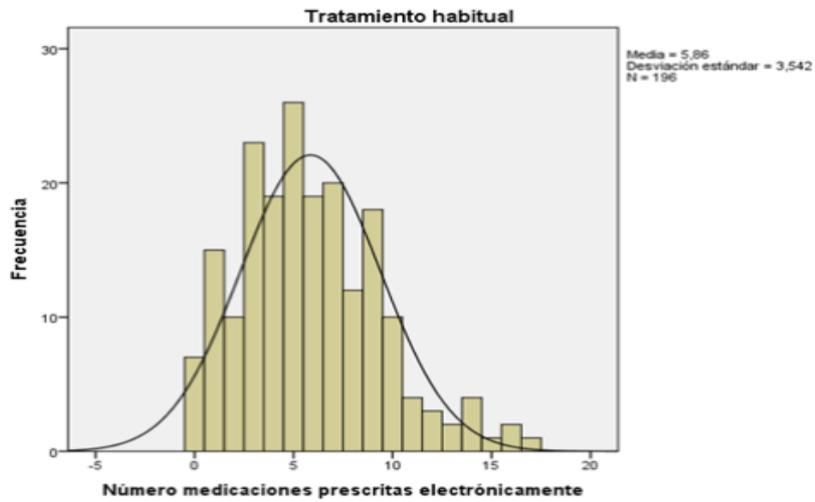


Figura 2. Número de medicación prescritas electrónicamente.

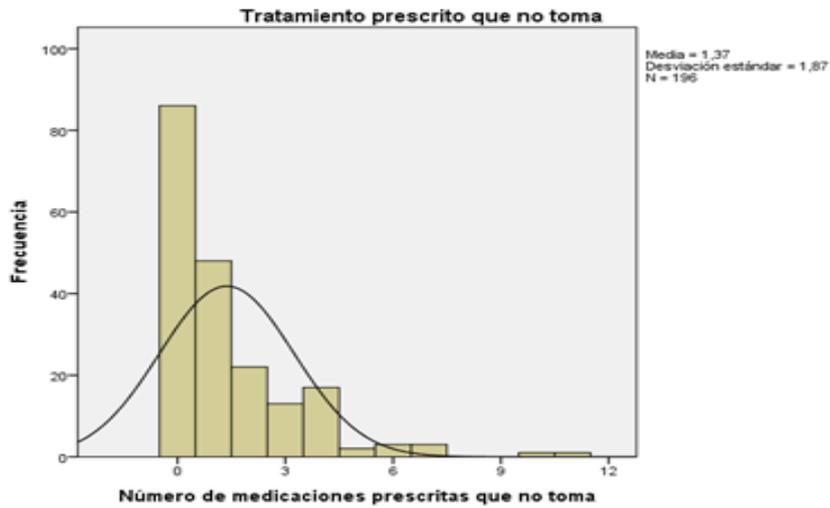


Figura 3. Número de medicamentos prescritos que no toman los pacientes.

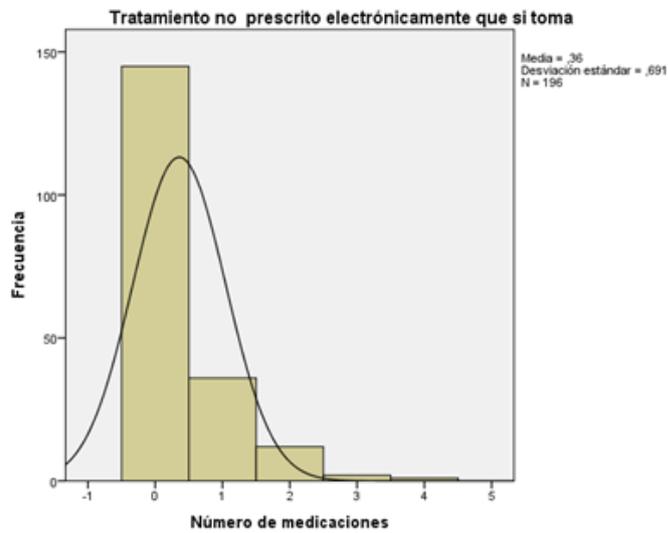


Figura 4. Número de medicaciones no prescritas que si toma el paciente.

Medicina alternativa

En 14 pacientes (7.4%) se recogió el uso de medicina alternativa. (Tabla 18) En todos los casos se revisaron por el servicio de Farmacia Hospitalaria las posibles interacciones con el tratamiento oncológico pautado. En 7 de los casos, correspondían con infusiones de herboristería para control sintomático de complicaciones menores como el estreñimiento o la dispepsia. En 1 caso su objetivo era el control de la glucemia, en 2 casos mejora del estado anímico, y en 1 caso la intención del abandono del hábito tabáquico.

En 3 casos su objetivo era el control de la enfermedad oncológica o el deseo de la mejor tolerancia al tratamiento quimioterápico.

Tabla 18. Medicina alternativa en el momento de la valoración geriátrica.

Paciente	Medicina alternativa	Objetivo tratamiento
1	Infusión de fenogreco	Control glucémico
2	Infusión digestiva	Control estreñimiento
3	Pastillas de tomillo y miel	Control molestias faríngeas
4	Infusión fabe de fuca	Control estreñimiento
5	Kalanchoe / Raíces para dejar de fumar	Abandono hábito tabáquico
6	Megavascusan / Aceite de Kril / Vit D3 y vitamina K	Reducción toxicidad tratamiento quimioterápico
7	Coenzima Q10	Reducción toxicidad tratamiento quimioterápico
8	Melatonina 3mg/24h	Mejora del estado anímico
9	Lecitina de Soja	Reducción toxicidad tratamiento quimioterápico
10	Jalea Real	Mejora del estado anímico
11	Infusión Laxante	Control estreñimiento
12	Infusión espino blanco	Control estreñimiento
13	Infusión laxante	Control estreñimiento
14	Senósidos A y B	Control estreñimiento

Sintomatología detectada en la Valoración geriátrica

Tras la valoración geriátrica integral, se detectaron síntomas no controlados en 82 pacientes (41.8%). (Tabla 19)

El dolor fue el síntoma más prevalente dado que 27 pacientes (13.7%) lo sufrían en la primera consulta en Oncología Médica pese al tratamiento pautado.

En segundo lugar, el síndrome constitucional (Astenia, anorexia o pérdida de peso) estaba presente en 24 pacientes (12.2%), seguido de los trastornos digestivos 15 pacientes (7.6%) y los síntomas respiratorios en 10 pacientes (5.1%).

Tabla 19. Síntomas reflejados por enfermería en la valoración geriátrica.

Síntomas	N (%)
	82 (41.8)
Dolor	27 (13.7)
Síndrome constitucional	Astenia 19 (9.6)
	Anorexia 5 (2.5)
Trastornos digestivos	Alteración del tránsito intestinal 12 (6.1)
	Disfagia 9 (4.5)
	Disnea 6 (3.0)
Síntomas respiratorios	Aumento de expectoración 4 (2.0)
	Hemorragias 7 (3.5)
Fiebre	2 (1.0)
Incontinencia	2 (1.0)
Prurito	2 (1.0)
Insomnio	3 (1.5)

Tiempo empleado en la valoración geriátrica

La mediana de tiempo empleado en la valoración geriátrica guiada por enfermería fue de 39 minutos (SD 4,78), y en la primera visita de valoración clínica por oncología fue de 46 minutos (SD 6,44).

Las enfermeras comenzaron de mediana 3 minutos antes de la cita prevista por agenda a valorar a los pacientes (DE 2,67), mientras que los oncólogos 9 minutos después (DE 6,89).

Satisfacción de los pacientes con la realización de la VGI

Se realizó una encuesta de satisfacción al finalizar la valoración geriátrica para la evaluación de la intervención, que completaron 169 pacientes (86.2%), de los 196 incluidos.

Se realizó una valoración de forma numérica, siendo 0 nada satisfecho y 10 totalmente satisfecho de la valoración geriátrica guiada por enfermería. Se obtuvo una valoración media de 8.73 con desviación estándar 1.05, mediana de 9 en un rango de 5 a 10.

155 pacientes (94.5%) consideraron adecuado el tiempo de la valoración geriátrica, 8 pacientes (5%) consideraron el tiempo dedicado para la intervención escaso y 1 paciente consideró que fue excesivo.

Los 169 pacientes encuestados consideraron las preguntas e intervenciones realizadas adecuadas. 4 pacientes (2.4%) encontraron dificultad para responder alguna de las preguntas. 3 pacientes (2.1%) consideraron que había faltado de realizar alguna pregunta.

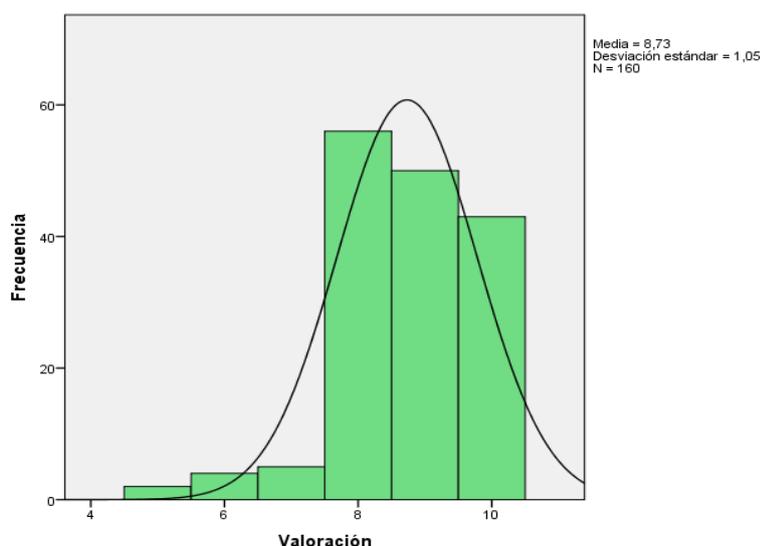


Figura 5. Valoración cuantitativa de la satisfacción de los pacientes en formulario cerrado.

5.3 Validación externa de la herramienta *chemo-toxicity calculator* CARG de predicción de toxicidad grave

5.3.1 Toxicidad secundaria al tratamiento con quimioterapia:

Toxicidad grave G3-5 (CTCAE v 4.0) se objetivó en 107 pacientes (54.6%). Con una toxicidad G3 en 100 pacientes (51.1%) y G4 en 21 pacientes. (10.7%) Dado que los pacientes podían presentar diferentes toxicidades, tanto hematológicas como no hematológicas, la suma de las toxicidades supera el número de pacientes afectados. 88 pacientes (44.9%) presentaron únicamente toxicidad G3 y 5 pacientes (2.6%) únicamente G4, hubo 14 pacientes (7.1%) que presentaron ambas toxicidades. (Tabla 20)

- **Toxicidad hematológica G3-5:** 43 pacientes (22%). La neutropenia (G3 31 pacientes (15.8%) y G4 18 pacientes (9.1%)) fue la causa más frecuente, seguido de la anemia en 10 pacientes (5.1%).
- **Toxicidad no hematológica G3-5:** 64 pacientes (30.6%), la astenia 21 casos (10.7%) y la diarrea con 11 casos (5.6%) fueron los más frecuentes.

Tabla 20. Toxicidades Grado 3 y 4, registradas tras el inicio de tratamiento quimioterápico

Toxicidad	G3-5		G3		G4	
	N	%	N	%	N	%
Hematológica y no hematológica	107	54.6	100	51.1	21	10.7
Toxicidad Hematológica	43	22	41	20.9	19	9.6
Anemia	10	5.1	10	5.1	0	0
Trombopenia	2	1	1	0.5	1	0.5
Neutropenia	49	25	31	15.8	18	9.1
Neutropenia febril	2	1	2	1	0	0

Toxicidad No hematológica	64	32.6	64	30.6	2	1
Astenia	21	10.7	21	10.7	0	0
Insuficiencia renal	4	2	4	2	0	0
Eventos tromboembólicos	6	3	5	2.5	1	0.5
Hepatotoxicidad	4	2	3	1.5	1	0.5
Diarrea	11	5.6	11	5.6	0	0
Mucositis	3	1.5	3	1.5	0	0
Náuseas o vómitos	2	1	2	1	0	0
Insuficiencia cardiaca	3	1.5	3	1.5	0	0
Cutánea	10	5.1	10	5.1	0	0
Neurotoxicidad	6	3	6	3	0	0

Para el manejo de estas toxicidades se requirió hospitalización en 76 pacientes (39%).

- **Toxicidades hematológicas que requirieron ingreso:** 33 pacientes neutropenia, 2 pacientes por neutropenia febril, 6 pacientes por anemia, 1 paciente trombopenia.
- **Toxicidades no hematológicas que requirieron ingreso:** 12 síndrome constitucional, 10 trastornos digestivos, 7 eventos tromboembólicos, 3 insuficiencia renal aguda, 3 insuficiencia cardiaca, 2 hepatotoxicidad.

5.3.2 Análisis descriptivo univariante de las variables definidas como predictoras de toxicidad dentro del Chemotoxicity calculator CARG:

Se describe a continuación las variables clinicopatológicas, secundarias al tratamiento, y variables analíticas, analizadas en el CARG Chemotoxicity calculator como predictoras de toxicidad grave a la quimioterapia. (Tabla 21)

- **Variables sociodemográficas** destaca un elevado porcentaje de pacientes 165 (84.1%) mayores de 72 años, sin embargo, en éste segmento de población entendido como de mayor riesgo para la toxicidad grave, presentaron una incidencia menor (53.1% vs 67.7%) sin alcanzar diferencia significativa $p = 0.18$.
- **Características específicas del tumor:** Encontramos una mayoría de pacientes con tumores digestivos y de origen genitourinario: 127 pacientes (64.8%), sin un aumento de toxicidad significativo respecto a otros diagnósticos (55.1% vs 53.6% $p = 0.54$).
- **Tratamiento:**
 - **Dosis estándar** en 139 pacientes (70.9%), supuso un aumento significativo de la toxicidad grave (59.7% vs 42.1% $p = 0.022$).
 - **Poliquimioterapia**, esquemas elegidos mayoritariamente, 131 pacientes (66.8%), pese a presentar un aumento de la toxicidad grave no alcanzó la significación estadística (57.2% vs 49.2% $p = 0.18$).
- **Alteraciones analíticas:**
 - **Alteración de la función renal:** No predijo la aparición de toxicidad grave. Los 7 pacientes con aclaramiento renal < 34 mL/min por la fórmula de Jelliffe presentaron una toxicidad G 3-5 similar a los pacientes con función renal adecuada (57.1% vs 54.5% $p = 0.64$).
 - **Anemia:** En cuanto a los 30 pacientes con alteraciones en la hemoglobina, pese a presentar un mayor porcentaje de toxicidad grave, no alcanzó la significación estadística (63.3% vs 53.0% $p = 0.20$).

Dentro de los dominios obtenidos a través de la valoración geriátrica se obtuvieron los resultados de síndromes geriátricos (hipoacusia y caídas en 6 meses), y dominios específicos de funcionalidad (Toma de medicación de forma independiente, movilidad y actividad social).

- **Síndromes geriátricos:**
 - **Hipoacusia**, se detectó un elevado número de pacientes 65 (33.1%) que la padecían en forma moderada o grave, sin embargo, presentaron prácticamente el mismo riesgo de sufrir una toxicidad grave secundaria al tratamiento (55.3% vs 54.2 % $p= 0.94$).
 - **Caídas en los últimos 6 meses:** 24 pacientes (12.2%) que habían sufrido una caída en los últimos 6 meses presentaron el mismo riesgo de sufrir toxicidad que los que no las habían sufrido (54.2% vs 56.3% $p=0.82$).

- **Evaluación de la funcionalidad:**
 - **Necesidad de ayuda para la toma de medicaciones** 5 pacientes (2.5%), no se objetivaron diferencias (60% vs 54.4% $p=0.43$)
 - **Limitación para andar una manzana** 13 pacientes (6.6%) tampoco pudo objetivarse diferencias significativas para la predicción de toxicidad (53.9% vs 54.6% $p = 0.82$).

- **Actividad social disminuida**, registrada en 65 pacientes (33.1%), presentaron una incidencia de toxicidades graves similar (53.9% vs 54.9% $p= 0.72$).

De todos éstos factores, tanto en el análisis univariante (Tabla 21) como en el multivariante, el único factor que alcanzó la significación estadística como predictor de toxicidad grave fue la dosis de tratamiento, siendo un factor de riesgo que duplicaba la probabilidad de sufrir un evento de toxicidad grave, con un OR 2.21 IC 95% de (1.11-4.36) y una $p=0.022$.

Tabla 21. Análisis univariante de las variables clinicopatológicas, secundarias al tratamiento, y variables analíticas, analizadas en el CARG Chemotoxicity calculator.

		Prevalencia	Toxicidad	OR	IC	P
		N (%)	G3-5 N (%)		95%	
Factor de riesgo		N (%)	N (%)			
Edad	≥ 72	165 (84.1)	86 (53.1)	0.55	0.23- 1.32	0.18
	70-71	31 (15.8)	21 (67.7)			
Diagnóstico	GU y GI	127 (64.8)	70 (55.1)	1.21	0.64- 2.30	0.54
	Otros diagnósticos	69 (35.2)	37 (53.6)			
Dosis	Estándar	139 (70.9)	83 (59.7)	2.21	1.11- 4.36	0.022
	Reducida	57 (29.1)	24 (42.1)			
Número medicación	Poliquimioterapia	131 (66.8)	75 (57.2)	1.52	0.81- 2.85	0.18
	Monoterapia	65 (33.2)	32 (49.2)			
Función renal (Jelliffe)	< 34 mL/min	7 (3.5)	4 (57.1)	1.46	0.28- 7.40	0.64
	≥ 34 mL/min	189 (96.5)	103 (54.5)			
Hemoglobina	< 11 gr/dL (Hombres)	30 (15.3)	19 (63.3)	1.71	0.74- 3.97	0.20
	< 10 gr/dL (Mujeres)					
	≥ 11 gr/dL (Hombres)	166 (84.7)	88 (53.0)			
	≥ 10 gr/dL (Mujeres)					
Hipoacusia	Moderada o grave	65 (33.1)	36 (55.3)	1.02	0.54- 1.91	0.94
	No o leve	131 (66.9)	71 (54.2)			
Caídas en 6 meses	≥ 1	24 (12.2)	13 (54.2)	0.90	0.35- 2.25	0.82
	0	172 (87.8)	94 (56.6)			

AIVD	Toma de medicación con ayuda	5 (2.5)	3 (60.0)	2.27	0.29-17.71	0.43
	Toma de medicación sin ayuda	191 (97.5)	104 (54.4)			
MOS movilidad	Limitación para andar una manzana	13 (6.6)	7 (53.9)	0.86	0.25-3.01	0.82
	Sin limitación para andar una manzana	183 (93.4)	100 (54.6)			
MOS Actividad social	Limitación de la actividad social en relación a la salud de frecuente.	65 (33.1)	35 (53.9)	1.12	0.59-2.13	0.72
	Sin limitación de la actividad social	131 (66.9)	72 (54.9)			
<i>AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria. GU: Genitourinario, GI: Gastrointestinal. MOS: Medical Outcomes Study</i>						

5.3.3 Validación externa en función de la categorización en grupos de riesgo tras la aplicación de la herramienta del CARG:

Se estratificaron los pacientes de nuestra serie en función de la clasificación de riesgo de sufrir toxicidad grave de la herramienta de predicción del CARG. (Tabla 22)

Tabla 22. Grupos de riesgo categorizados por el CARG Chemotoxicity calculator.

	N	%
Bajo riesgo (0-5)	31	15.8
Riesgo intermedio (6-9)	117	59.7
Alto riesgo (10-19)	48	24.5

La media numérica tras la aplicación de la herramienta para la determinación de riesgo en los 196 pacientes fue de 7.82, con una desviación estándar de 2.59. La mediana fue de 8, con un rango intercuartiles de 6 y 9.

En el análisis univariante entre la distribución en grupos y la toxicidad no muestran diferencias significativas ($p=0.641$).

En el análisis multivariante, la relación entre los 3 grupos de riesgo y la toxicidad grave mediante la regresión logística se tomó como grupo de referencia el de bajo riesgo y se comparó con el riesgo de toxicidad moderado y alto.

Si bien asciende el porcentaje de eventos de forma lineal en los 3 grupos no existen diferencias estadísticamente significativas, ni entre los grupos bajo e intermedio OR 1.05 IC 95% 0.47-2.33 ($p=0.89$) ni entre bajo y alto riesgo OR 1.43 (IC 95% 0.57-3.56 $p=0.44$) (Tabla 23).

Tabla 23. Incidencia de toxicidad según los grupos de riesgo categorizados por el CARG Chemotoxicity calculator.

Incidencia toxicidad G 3 -5 por grupos de riesgo				
N	N	%		
Bajo riesgo (0-5)	16/31	51.6		Ref. (1)
Riesgo intermedio (6-9)	62/117	53	P= 0.89	OR 1.05 IC 95% 0.47- 2.33
Alto riesgo (10-19)	29/48	60.4	P= 0.44	OR 1.43 IC 95% 0.57- 3.56

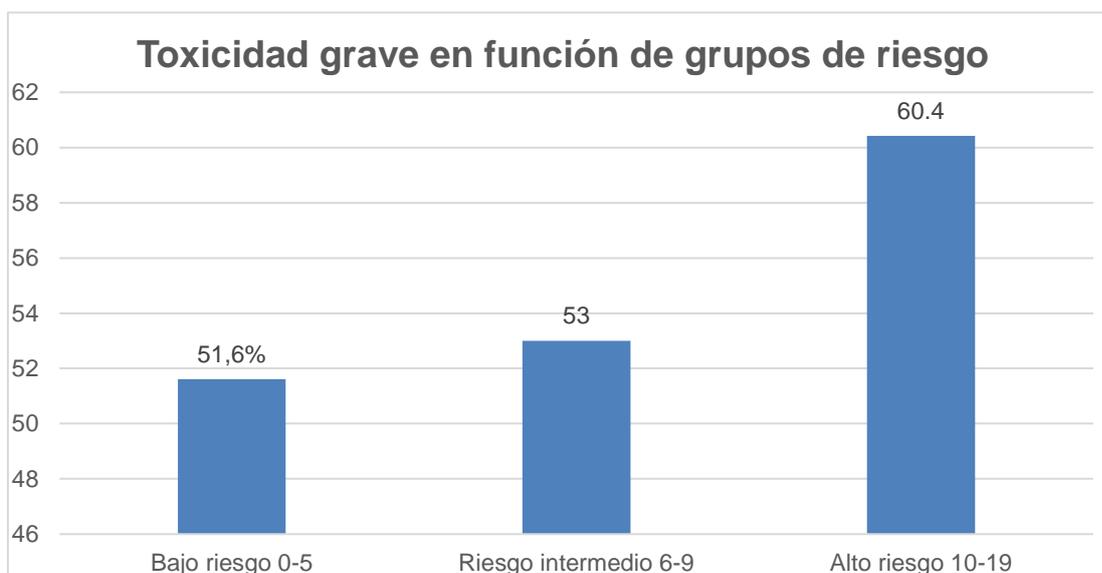


Figura 6. Porcentaje de toxicidad sufrida, categorizados por grupos de riesgo del CARG Chemotoxicity calculator.

El área bajo la curva ROC (AUC=0.531) muestra una correcta distribución de los pacientes con la clasificación de la herramienta y la calibración del modelo mediante el test de Hosmer y Lemeshow $p=0.8370$ (>0.05) indica que el modelo está bien calibrado.

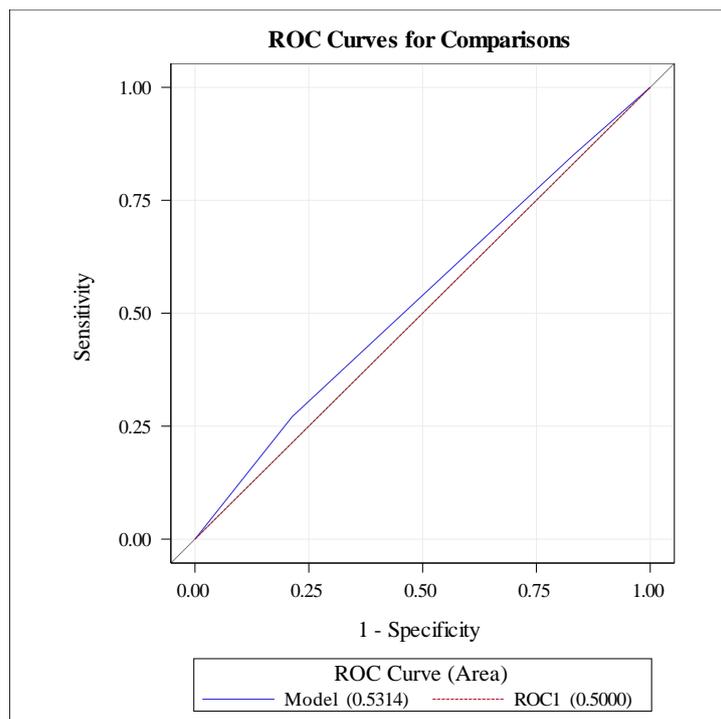


Figura 7. Curva ROC de los grupos de riesgo para la predicción de toxicidad mediante *CARG Chemotoxicity calculator*.

Partition for the Hosmer and Lemeshow Test

Group	Total	tox_mayor_G3s = 1		tox_mayor_G3s = 0	
		Observed	Expected	Observed	Expected
1	20	8	6.97	12	13.03
2	19	6	7.70	13	11.30
3	18	9	8.11	9	9.89
4	22	12	11.06	10	10.94
5	18	8	9.83	10	8.17
6	19	11	10.81	8	8.19
7	20	12	11.93	8	8.07
8	20	15	12.41	5	7.59
9	20	13	13.46	7	6.54
10	20	13	14.74	7	5.26

Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test

Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
4.2177	8	0.8370

Figura 8. Test de Hosmer y Lemeshow para el estudio de distribución de la muestra según la categorización por grupos de riesgo del *CARG Chemotoxicity calculator*.

5.3.4 Validación externa en función del score obtenido tras la aplicación de la herramienta del CARG:

Para la evaluación del score como modelo se realizó un análisis de regresión logística en función del resultado. El incremento del score tras la aplicación de la herramienta no se mostró como factor de riesgo con un OR 1.07 (IC 95% 0.96-1.20) $p=0.556$.

Sin embargo, el área bajo la curva ROC (AUC=0.531) IC 95%0.46-0.60 y el test de Hosmer y Lemeshow ($p=0.9092$) muestran una adecuada distribución y calibración del modelo.

Así mismo la relación entre el score y la toxicidad grave mediante la comparación de medias no muestra tampoco diferencias significativas 8.04 (DE 2.76) de los pacientes con toxicidad grave frente a 7.56 (2.36) en los que no presentaron el evento ($p= 0.201$).

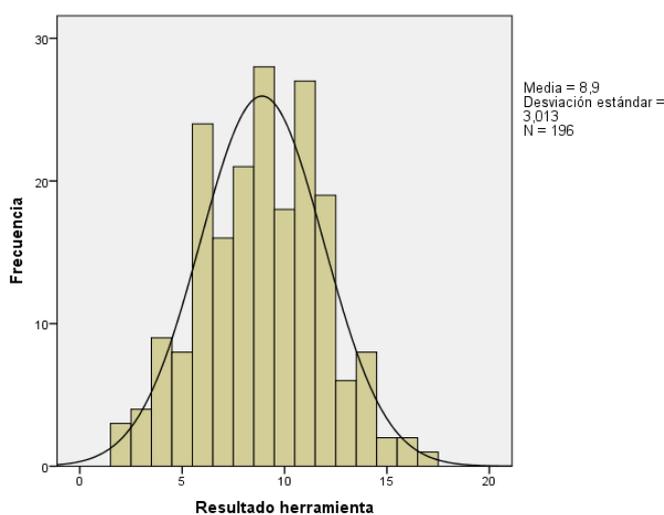


Figura 9. Distribución de pacientes según el score obtenido en el CARG Chemotoxicity calculator.

Partition for the Hosmer and Lemeshow Test

Group	Total	tox_mayor_G3s = 1		tox_mayor_G3s = 0	
		Observed	Expected	Observed	Expected
1	21	11	9.82	10	11.18
2	10	5	4.96	5	5.04
3	36	18	18.49	18	17.51
4	20	9	10.63	11	9.37
5	34	17	18.68	17	15.32
6	27	18	15.32	9	11.68
7	12	6	7.02	6	4.98
8	22	14	13.25	8	8.75
9	14	9	8.83	5	5.17

Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test

Chi-Square	DF	Pr > ChiSq
2.7256	7	0.9092

Figura 10. Test de Hosmer y Lemeshow para el estudio de distribución de la muestra según el score del CARG Chemotoxicity calculator.

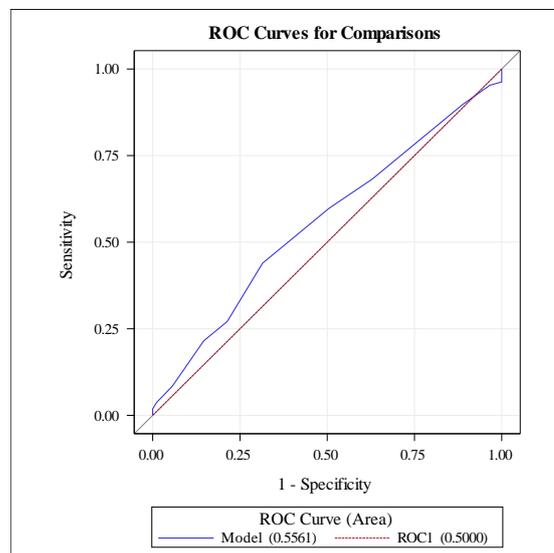


Figura 11. Curva ROC del score obtenido en el CARG Chemotoxicity calculator para la predicción de toxicidad.

5.4 Validación externa de la herramienta GESTA de predicción de muerte precoz.

Se analizaron las variables que mostraron correlación con la muerte precoz, entendida como inferior a 6 meses desde el inicio del tratamiento.

De los 196 pacientes mayores de 70 años que iniciaron tratamiento quimioterápico durante el periodo de estudio, 42 pacientes (21%) fallecieron antes de cumplir 6 meses desde el inicio del tratamiento (Tabla 24).

Entre las causas de muerte se registraron: 4 muertes tóxicas (9.2%), 7 relacionadas con la comorbilidad previa del paciente (16.6%) y 31 directamente relacionada con progresión tumoral (73.2%).

Tabla 24. Causa de mortalidad precoz (< 6 meses desde inicio de la quimioterapia)

Causa de la muerte	N (%)
Progresión de enfermedad	12 (29)
Insuficiencia respiratoria	10 (23)
Obstrucción intestinal	8 (19)
Insuficiencia hepática	2 (5)
Sepsis	2 (5)
Sangrado tumoral	2 (5)
Taponamiento cardiaco	1 (2)
Insuficiencia renal	1 (2)
Hipercalcemia	1 (2)
Accidente cerebrovascular	1 (2)
Tromboembolismo pulmonar	1 (2)
Neutropenia febril	1 (2)

5.4.1 Análisis descriptivo de variables predictoras de muerte precoz:

- **Características de los pacientes** el 50% presentaba enfermedad avanzada en estadio IV, presentando un 33.7% de mortalidad precoz, frente al 9.2% acontecido en los pacientes con estadios localizados y localmente avanzados OR 5.02 (IC95% 2.24-11.21).

- **Evaluación nutricional:**
 - 50 pacientes (25.5%) presentaban un **índice de masa corporal inferior a 23 kg/m²**, considerado desnutrición en la población anciana. Este subgrupo de pacientes presentó una mortalidad precoz del 36% vs 16.4% de los pacientes con un IMC > 23kg/m², diferencia estadísticamente significativa OR 2.85 (IC 95% 1.38-5.90 p=0.004).
 - 26 pacientes (13.3%) presentaron **albumina ≤ 3.5gr**, suponiendo un factor de riesgo estadísticamente significativo OR 4.86 (IC 95% 2.04-11.56 p < 0.001) frente a aquellos pacientes con unas cifras superiores.

- **Función hepática:** 21 pacientes (10.7%) presentaron Gamma glutamil tranferasa (GGT) > 131, previa al inicio de tratamiento. La mortalidad precoz fue similar a aquellos que no la presentaban (23.8% vs 21.1% p=0.77).
- 40 pacientes (20.4%), presentaron **hemoglobina** inferior a 11gr/dL sin reflejar un aumento significativo de mortalidad precoz (25% vs 20.5% p=0.53).
- **Actividades básicas de vida diaria**, obtuvieron un resultado ≥ 5 23 pacientes (23.4%), frente a 173 (87.6%), siendo el porcentaje de muerte precoz similar en ambos subgrupos (17.4% vs 22% p=0.616).
- 42 pacientes (21.4%), presentaron un **ECOG de 2**, factor que prácticamente duplicaba el riesgo de muerte 33.3% vs 16% (OR 2.26 IC 95% 1.06 - 4.81 p= 0.034).

En el análisis univariante mediante regresión logística el índice de masa corporal inferior a 23 kg/m², el estadio IV, la albumina ≤3.5gr/dL y el ECOG 2 se mostraron como factores de riesgo de muerte precoz estadísticamente significativos (< 6 meses desde el inicio de tratamiento quimioterápico). (Tabla 25)

En el análisis multivariante mantuvieron la significación estadística el índice de masa corporal inferior a 23 kg/m², el estadio IV y la albumina ≤3.5gr/dL.

Tabla 25. Análisis univariante de las variables que mostraron correlación con la muerte precoz, (< 6 meses desde el inicio del tratamiento), en el grupo de trabajo GESTA.

		Prevalencia N (%)	Muerte precoz N (%)	Odds ratio	IC	Score	P
Factor de riesgo			42 (21.4)				
Estadio	IV	98 (50.0)	33 (33.7)	5.02	2.24 – 11.21	3	< 0.001
	I - III	98 (50.0)	9 (9.2)			0	
IMC	< 23 Kg/m ²	50 (25.5)	18 (36.0)	2.85	1.38 - 5.90	2	0.004
	≥ 23 Kg / m ²	146 (74.5)	24 (16.4)		0		
Albumina	≤ 3.5 gr/ dL	26 (13.3)	13 (50.0)	4.86	2.04- 11.56	3	< 0.001
	> 3.5 gr/dL	170 (86.7)	29 (17.1)			0	
GGT	> 130 UI	21 (10.7)	5 (23.8)	1.16	0.40- 3.39	1	0.779
	≤ 130 UI	175 (89.3)	37 (21.1)			0	
Hemoglobina	< 11 gr/dL	40 (20.4)	10 (25.0)	1.29	0.57- 2.91	2	0.537
	≥ 11 gr/dL	156 (79.6)	32 (20.5)			0	
ADL	≤ 5	23 (11.7)	4 (17.4)	0.74	0.24 - 2.33	1	0.616
	> 5	173 (88.3)	38 (22.0)			0	
ECOG	PS 2	42 (21.4)	14 (33.3)	2.25	1.05 – 4.81	2	0.034
	PS 0 - 1	154 ()	28 (18.2)			0	

5.4.2 Categorización en grupos de riesgo de muerte precoz tras la aplicación de la herramienta GESTA:

La media del resultado tras la aplicación de la herramienta en los 196 pacientes fue de 3.47 con una desviación estándar de 2.84. La mediana fue de 3, con un rango intercuartiles de 1 y 5.

Tabla 26. Clasificación de los pacientes en función de la determinación de riesgo de la herramienta de muerte precoz del grupo GESTA.

	N	%
Bajo riesgo (0-2)	77	39.2
Riesgo intermedio (3-5)	76	38.7
Alto riesgo (6-12)	43	22

En el análisis univariante entre la distribución en grupos y la toxicidad muestran diferencias significativas ($p < 0.001$).

En la relación entre los 3 grupos de riesgo y la muerte precoz mediante la regresión logística se tomó como grupo de referencia el de bajo riesgo y se comparó con el riesgo de muerte precoz moderado y alto. (Tabla 27)

Asciende el porcentaje de eventos de forma lineal en los 3 grupos. Se multiplicaba por 3 el riesgo de presentar el evento en caso de pertenecer al grupo intermedio, y por 11 veces en caso de ser clasificado en el grupo de alto riesgo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre los grupos bajo riesgo e intermedio OR 2.91 (IC 95% 1.06-7.96 $p = 0.038$) y entre bajo y alto riesgo OR 11.29 (IC95% 4.05-31.50 $p < 0.001$).

Tabla 27. Regresión logística del riesgo de muerte precoz en función de la categorización del grupo GESTA.

Incidencia muerte precoz				
	N	%		
Bajo riesgo (0-2)	6	7.8		Ref. (1)
Riesgo intermedio (3-5)	15	19.7	0.038	OR 2.91 IC 95% 1.06-7.96
Alto riesgo (6-12)	21	48.8	<0.001	OR 11.29 IC95% 4.05-31.50

5.4.3 Predicción de muerte precoz en función del score obtenido tras la aplicación de la herramienta del grupo GESTA:

Para la evaluación del score como modelo se realizó un análisis de regresión logística en función del resultado.

El incremento del resultado tras la aplicación de la herramienta se mostró como factor de riesgo estadísticamente significativo, aumentando el riesgo de mortalidad cuanto mayor resultado se obtuviese, con un OR 1.38 (IC 95% 1.21-1.58 $p < 0.001$). El área bajo la curva ROC (AUC=0.745) y el test de Hosmer y Lemeshow ($p=0.905$) muestran una adecuada distribución y calibración del modelo.

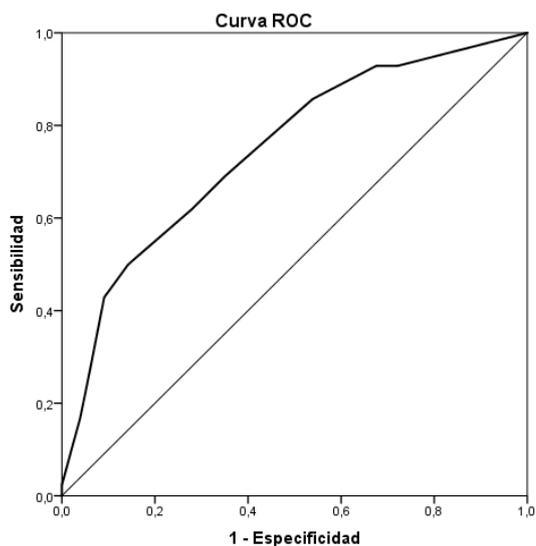


Figura 12. Curva ROC de los grupos de riesgo para la predicción de mortalidad precoz mediante test grupo GESTA.

Resultado	Mortalidad > 6 meses		Mortalidad < 6 meses	
	Observado	Esperado	Observado	Esperado
1	43	42,988	3	3,012
2	28	27,527	3	3,473
3	29	30,324	7	5,676
4	11	11,114	3	2,886
5	21	19,112	5	6,888
6	13	14,417	10	8,583
7	9	8,517	11	11,483

Figura 13. Test de Hosmer y Lemeshow para el estudio de distribución de la muestra según la escala del grupo GESTA.

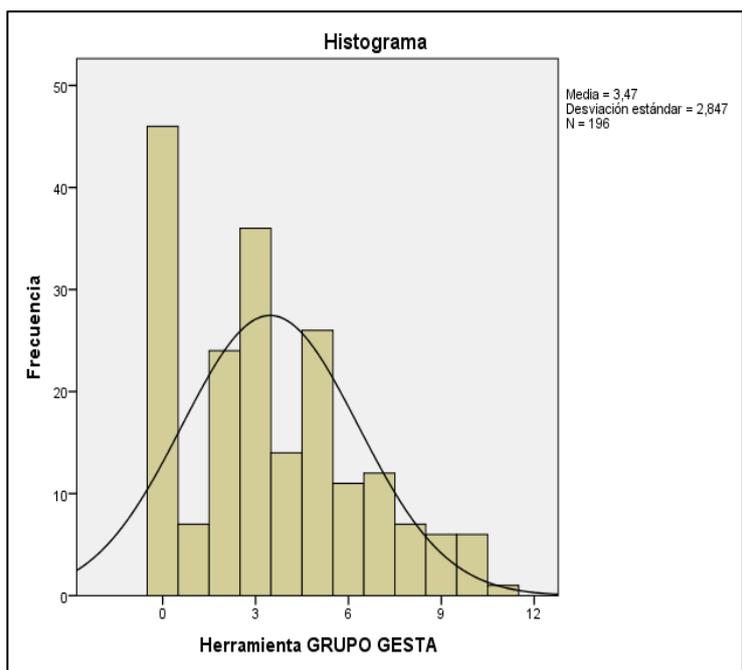


Figura 14. Distribución de pacientes según el score obtenido en la escala del grupo GESTA.

6 DISCUSIÓN

VALORACIÓN GERIÁTRICA EN EL PACIENTE ANCIANO CON CÁNCER

La incidencia y prevalencia del cáncer en pacientes mayores de 65 años se está incrementando en las últimas décadas. (6). Es necesario diferenciar la edad biológica, aquella que define la situación funcional y de autonomía de los pacientes, de la edad cronológica definida únicamente por la fecha de nacimiento de los pacientes. La heterogeneidad es definitoria en esta población, por lo que es importante el desarrollo de programas multidisciplinares que faciliten el estudio y tratamiento la misma de forma específica.

Las herramientas de cribado, han demostrado ser eficaces en la selección de los pacientes que más se pueden beneficiar de una valoración geriátrica específica (147,231).

En nuestra serie la realización de las escalas propuestas por el CARG, (152) han demostrado ser factibles en tiempo y recursos, dando una información más detallada de los pacientes respecto a la práctica clínica habitual previa a su implementación.

Una de las dificultades que se esgrimen de forma más habitual para la realización de una valoración geriátrica es el tiempo (134). Si bien es cierto que una correcta valoración geriátrica integral realizada por especialistas en geriatría en los diferentes estudios suponían entre 90 y 120 minutos, (188) se han publicado diferentes estrategias que en los diversos escenarios hacen plausible su realización (152).

En nuestro estudio la mediana de tiempo empleado en la valoración geriátrica guiada por enfermería fue de 39 minutos (DE 4,78). La evaluación del tiempo empleado se realizó según el registro de acceso al sistema informático, dado que contamos con historia clínica electrónica. Esto supone que la totalidad del tiempo contabilizado no indica directamente el tiempo que los pacientes pasaron en la consulta de enfermería, sino el tiempo de trabajo empleado por los profesionales sanitarios. Como medida de control, fue evaluado a su vez el tiempo que se empleó por Oncología Médica en la primera visita, siendo de 46 minutos de mediana (DE 6,44), tiempo coincidente con el estipulado en agenda para primera valoración en nuestro centro.

En los resultados de la encuesta de satisfacción realizada tras la valoración geriátrica, la mayoría de los pacientes (94.5%) consideraron adecuado el tiempo empleado.

La realización de una valoración geriátrica integral es factible guiada con la colaboración de enfermería oncológica con formación geriátrica específica. La intervención permite un mayor conocimiento de los pacientes y de sus necesidades, facilitando una intervención integral enfocada en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esta vendrá determinada por la mejora de las alteraciones detectadas, como por ejemplo un mejor estado nutricional, o una mejor adaptación de su soporte social. Así mismo, la salud mental por su parte adquiere mayor importancia en una situación de fragilidad como es el conjugar la patología oncológica con edad avanzada.

Los pacientes mayores presentaron polifarmacia en un 75.9% en nuestro centro, similares a la literatura, lo que condiciona una difícil adherencia al tratamiento, confusión en su seguimiento y riesgo de interacciones muy elevado (92,93).

Por otro lado, el uso de medicina alternativa en los pacientes mayores, es del 7 al 65%, en función de los estudios publicados, siendo esta variabilidad en función del diagnóstico, nivel socioeconómico y entorno cultural (232,233). En nuestro estudio alcanza el 12.2%, por lo que es importante poder comentar con los pacientes las posibles interacciones y el riesgo beneficio de la toma de medicina alternativa en el contexto de una enfermedad oncológica en tratamiento, y las posibles interacciones con los fármacos antineoplásicos. Así mismo, la elevada polifarmacia de éstos pacientes, hace recomendable la colaboración del servicio de farmacia hospitalaria, para su correcto estudio, dado que está demostrada la reducción de errores en la prescripción, interacciones y efectos adversos (90).

Las intervenciones realizadas dentro de la valoración geriátrica por enfermería tienen la misión de preservar la salud en un contexto de agresión como es el tratamiento quimioterápico y dar soporte inicial psicológico, nutricional y social (234)(105). En nuestro centro, tras el desarrollo de un proyecto piloto en 48 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, (130) detectamos la necesidad de realizar un periodo de formación específica en geriatría de los profesionales sanitarios que se encargarían de realizarlas.

Otro de los puntos que pudimos analizar en el proyecto piloto fue la satisfacción de los pacientes con la valoración integral realizada en las consultas, lo que indica la importancia de individualizar las intervenciones en función de la necesidad y del medio (235). No hay que olvidar que los pacientes acuden a consultas externas de Oncología Médica por primera vez en busca de un diagnóstico, de la implicación pronóstica del mismo, así como de un plan terapéutico. El nivel de ansiedad con el que se presentan a ésta valoración es alto, por lo que un abordaje multidisciplinar y cercano, puede facilitar su manejo, así como la percepción de seguridad y acompañamiento que todo paciente necesita (236,237).

Las diferencias culturales entre diferentes centros pueden repercutir de forma muy importante en la aceptación de la valoración geriátrica. Durante la implementación en nuestro centro pudimos reflejar que al contrario de lo que ocurre en el mundo anglosajón, la cumplimentación autónoma de los cuestionarios suponía una gran dificultad en nuestra población, con una percepción de extensión de los mismos excesiva y una probabilidad de presentar dificultades de comprensión elevadas (238).

La guía por parte de personal profesional, redujo drásticamente los problemas en relación con la cumplimentación de las escalas, y estandarizando las respuestas, lo que disminuyó la variabilidad interobservador.

Es importante reflejar las diferencias culturales que podemos encontrar en nuestro medio respecto al entorno en el que se han podido desarrollar diferentes escalas y algoritmos. Si bien en Estados Unidos, preguntar acerca de las creencias religiosas y el seguimiento que se hace de las mismas no supone una dificultad, dado el alto nivel de multiculturalidad y creencias diversas que se profesan. Sin embargo, en nuestro estudio piloto pudimos observar que el 25% de los pacientes consideraban inapropiadas estas preguntas (238).

Una vez suprimida la valoración de la esfera espiritual de la entrevista clínica, ninguna de las preguntas se describió como molesta para los pacientes encuestados. La dificultad en la cumplimentación de las encuestas en los pacientes fue escasa, únicamente 4 personas. En nuestro caso ante la valoración media de 8.73 por parte del paciente, consideramos adaptada de forma satisfactoria, en cuanto a la satisfacción de los pacientes, la valoración geriátrica en nuestro medio.

En la historia de la oncogeriatría se ha trabajado en la búsqueda de las mejores escalas para una valoración geriátrica integral, sin embargo, la adaptación de la exploración a recursos y situación cultural de cada centro parece la mejor estrategia (239).

Una vez analizados los resultados también concluimos que la mayoría de los pacientes valorados en nuestra consulta presentaban un adecuado estado funcional y autonomía. Dado que nuestro centro es un Hospital Universitario de tercer nivel, puede existir un sesgo en la selección de pacientes. La derivación al servicio de Oncología Médica se realiza por parte de las diferentes especialidades tanto intrahospitalarias como desde consultas extra hospitalarias y atención primaria, que realizan el diagnóstico de cáncer.

PREDICCIÓN DE TOXICIDAD GRAVE

La valoración geriátrica integral ha demostrado ser una herramienta eficaz para la detección de alteraciones subclínicas que en una entrevista clínica al uso no podemos detectar (240). Así mismo la intervención mediada por la VGI adquiere el mayor nivel de evidencia para prevenir los eventos graves en éste segmento de población (123–125).

Independientemente de la edad, en el paciente oncológico, una vez iniciado el tratamiento antineoplásico es fundamental un seguimiento estrecho, para un correcto control de las toxicidades. La intención del tratamiento paliativo es mejorar la calidad de vida y evitar la toxicidad grave o la mortalidad precoz. En nuestra serie el 66% de los pacientes, se encontraban en esta situación, y se suspendió el tratamiento en 78 pacientes (39.8%) por toxicidad, datos coherentes con lo publicado en estudios similares (126,137,241).

Poder predecir la toxicidad grave antes de empezar un tratamiento es una información vital a la hora de tomar decisiones. El análisis de criterios clínicos, así como el conocimiento de los profesionales son las herramientas más habitualmente utilizadas. Sin embargo, el ECOG PS se ha demostrado como insuficiente para la predicción del mismo. (242) Así mismo la percepción subjetiva de los oncólogos dista mucho de lo que finalmente sucede durante los tratamientos (204).

Las diferentes herramientas diagnósticas, antes de ser implementadas en nuestro medio deben de ser validadas externamente, cuestión que ha puesto en

grandes dificultades a la comunidad científica, dado que habitualmente presentan pérdida del poder predictivo descrito originalmente (243).

Las diferencias culturales, socioeconómicas y de sistema sanitario pueden dificultar su aplicabilidad de forma transversal entre todos los pacientes oncológicos. La concurrencia de los factores clínicos, tumorales y del tratamiento propuesto han hecho a lo largo de la historia muy difícil unificar una herramienta en la comunidad científica médica.

Las herramientas más utilizadas y validadas externamente, (182,183,204,205,244)(245) son las del CARG (201) y la de CRASH, (192). Uno de los trabajos más relevantes al respecto, y el más similar en cuanto a diseño respecto al trabajo que presentamos en ésta tesis, fue la validación externa realizada por Erin Moth et al en Australia, (204) destacando metodológicamente porque se realizó al completo la valoración geriátrica diseñada por el CARG, en su versión inglesa, y un estudio multicéntrico. Como objeción describen un número limitado de eventos, siendo únicamente 64, aunque estadísticamente no repercute en análisis de la curva ROC.

Otro estudio destacable por haberse realizado en nuestro medio, es el realizado por el grupo GESTA en población española. Metodológicamente destacar como puntos fuertes, el tamaño muestral, la participación de numerosos hospitales distribuidos geográficamente por España, y la combinación de variables clínicas y geriátricas. Por otra parte, como validación externa, presenta importantes diferencias en la forma de medir los dominios geriátricos dado que se utilizaron las escalas a criterio del grupo de investigación y no del CARG, y el porcentaje de eventos de toxicidad grave es netamente inferior al reportado en otros estudios, lo que probablemente esté relacionado con la diferente muestra poblacional en cuanto a diagnósticos y tratamientos (182).

Por último, mencionar el trabajo realizado en población francesa, que destaca por buscar validar tanto el algoritmo planteado por el CARG como el CRASH, aunque metodológicamente confluyen varias dificultades para considerarlo una validación externa, dado que es un análisis retrospectivo, con la medición de los dominios de la valoración geriátrica según el estudio previo (ELCAPA), así como los criterios de inclusión y exclusión (205).

En nuestra serie destacar que se ha realizado de forma prospectiva, siguiendo la valoración geriátrica sugerida por el CARG prácticamente en su

totalidad, y cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión que utilizaron en la validación externa realizada por el grupo de Arti Hurria (201) (Tabla 28). Así mismo metodológicamente es importante mencionar que 107 pacientes (54.8%) presentaron el evento de toxicidad grave definido como grado 3 a 5 según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v4.0, resultado prácticamente superponible con el estudio de validación externa americano, en el que describieron un 58% de casos con toxicidad grave (201).

En los resultados que presentamos el 46.9% de los mismos tenían una franja de edad entre 70 y 74 años, mientras que sólo el 14.8% superaba los 80 años. Una vez más queda reflejado como la edad cronológica es un factor determinante a la hora de recibir tratamiento contra el cáncer (Tabla 28).

Las diferentes definiciones y cortes de edad para considerar un paciente anciano, plantea que la definición de anciano joven 65-75 años habitualmente se trate de forma prácticamente estándar pero los pacientes mayores de 80 o 85 años anecdóticamente reciben tratamiento oncológico activo.

La selección de pacientes en nuestra serie con edad superior a los 70 años, frente a los 65 años como corte inicialmente planteados, responde a los resultados obtenidos en el proyecto piloto realizado previamente en nuestro centro. Dado que no se obtuvieron alteraciones de forma significativa en las variables de la valoración geriátrica en los pacientes entre 65 y 69 años, y con el objetivo optimizar nuestros recursos, redefinimos el límite inferior (130). Línea de trabajo coherente con lo publicado recientemente en los últimos estudios (122,241).

Éste factor es una de las diferencias más relevantes frente al estudio original en el que el 35% de la serie de desarrollo de la herramienta (152) y el 34% de la cohorte de validación (201), presentaban una edad menor a los 70 años.

Por otro parte como el estudio en nuestro centro está desarrollado dentro de la implementación de la valoración geriátrica previa a la primera visita en Oncología Médica, el 100% de los pacientes incluidos recibieron tratamiento quimioterápico por primera vez. En el estudio original, sin embargo, el reclutamiento se realizaba en las consultas activas por lo que el 30% habían recibido algún tipo de tratamiento previo para la misma enfermedad.

Sin embargo, a excepción de la edad y línea terapéutica, continuando con las similitudes y diferencias entre las poblaciones de los estudios originales y de validación externa, analizando sexo, diagnóstico, estadio y tratamiento, podemos afirmar que son comparables no encontrando diferencias significativas entre ambas.

Tabla 28. Comparación de características clínico patológicas entre la cohorte de desarrollo del CARG, la cohorte de validación externa original y nuestra serie.

Característica		Cohorte desarrollo (152)	Cohorte validación (201)	Validación externa HUB
Edad	Mediana	73 (DE 6)	73 (6)	75 (DE 4)
	65-69	175 (35)	86 (34)	
	70-74	127 (25)	67 (27)	92 (47)
	75-79	105 (21)	60 (24)	75 (38)
	80-84	73 (15)	30 (12)	28 (15)
	≥85	20 (4)	7 (3)	1 (0.5)
Sexo	Mujer	281 (56)	138 (55)	82 (42)
	Hombre	219 (44)	112 (45)	114 (58)
Diagnóstico	Mama	57 (11)	59 (24)	10 (5)
	Pulmón	143 (29)	64 (26)	44 (22)
	GI	135 (27)	68 (27)	104 (53)
	Ginecológico	87 (17)	18 (7)	10 (5)
	GU	50 (10)	30 (12)	13 (7)
	Otro	28 (6)	11 (4)	15 (8)
Estadio	I	23 (5)	10 (4)	9 (5)
	II	59 (12)	40 (16)	24 (12)
	III	111 (22)	68 (27)	65 (33)
	IV	307 (61)	129 (52)	98 (50)
Tratamiento	Dosis estándar	380 (76)	189 (76)	139 (71)
	PoliQT	351 (70)	176 (70)	131 (67)

Si analizamos de forma detallada los resultados obtenidos en las diferentes esferas evaluadas en la valoración geriátrica, (Tabla 29), vemos que el estado funcional es adecuado en la mayoría de los pacientes en las tres cohortes, así como un bajo índice de ánimo depresivo, un buen estado nutricional y resultados analíticos satisfactorios, lo que describe una población adecuada para el tratamiento activo con quimioterapia. La similitud entre las diferentes cohortes, facilita el desarrollo de una validación externa.

Dónde más diferencias podemos objetivar son en la evaluación de la comorbilidad, dado que las escalas utilizadas, CIRS-G (135) frente al índice de comorbilidad de Charlson, (108) presentan un diseño y objetivo dispar, no es de extrañar obtener estos datos. Y por otro lado nuestra serie destaca el soporte social y la actividad habitual por encima de lo publicado en los estudios de Hurria et al., lo que puede estar relacionado con las características específicas socioculturales de nuestro entorno (246).

Tabla 29. Comparación de los resultados obtenidos en las diferentes esferas evaluadas en la valoración geriátrica entre la cohorte de desarrollo, la cohorte de validación externa del CARG y nuestra serie.

			Desarrollo (137)	Validación CARG (201)	Validación HUB
Dominio	Escala	Rango de resultados	Media (DE)		
Estado Funcional	Activities of Daily Living (subscale of MOS Physical Health)	0-100 Mayor resultado: Mejor función física	68.5 (26)	64.9 (27)	79,5 (19,9)
	Instrumental Activities of Daily Living (subscale of the OARS)	0-14 Mayor resultado: Menor dependencia	12.9 (2)	13 (2)	13.4 (1.2)
	Karnofsky Self-Reported Performance Rating Scale	40-100 Mayor resultado: Mejor función física	85.6 (14)	84.7 (14)	85.8 (10)
	Physician-Rated Karnofsky*	0-4 Menor resultado:	84.7* (11)	85.8* (13)	1,07** (0.59)

	ECOG Performance Rating Scale**	Mejor función física			
	Nº Caídas en los últimos 6 meses		0.3 (0.8)	0.4 (2.3)	0.2 (0.5)
Estado cognitivo	Blessed Orientation-Memory-Concentration test > 11	Resultado deterioro cognitivo n (%)	29 (5.8)	16 (6.5)	56 (10.4)
Comorbilidad	Nº comorbilidades	0	48 (10)	16 (6)	74 (37)
		1	110 (22)	40 (16)	72 (36)
		2	67 (27)	28 (14)	
		≥3	121(24) 221 (44)	126 (51)	22 (11)
Depresión	Mental Health Inventory (MHI-18)	Resultado menor: Peor salud mental	8.3 (6)	8.2 (6)	8.1 (6)
Actividad social	MOS Social Activity Survey	Resultado mayor: Mejor actividad social	56.2 (23)	60.3 (22)	77.6 (22)
Soporte social	MOS Social Support Survey: Emotional/Information and Tangible Subscales	Resultado mayor: Mejor soporte social	84.9 (21)	84.2 (21)	95.5 (9.7)
Nutrición	Índice masa corporal		26.2 (5)	26.7 (5)	26,2 (4)
	Pérdida de peso no intencionado en los últimos 6 meses		4.7 (6)	4.0 (6)	5,4 (6,1)
Laboratorio	Albumina		3.8 (0.5)	3.9 (0.5)	4.1 (0.4)
	Hemoglobina	<11gr/dL hombres y <10gr/dL mujeres	62 (12)	33 (13)	30 (15)
	Aclaramiento Creatinina	Jelliffe < 34mL/min	44 (9)	15 (6)	7 (3.5)
	Alteración función hepática		267 (56)	66 (26)	21 (10)

Los trabajos que han intentado la validación externa de las herramientas de predicción de toxicidad nacen con un problema fundamental, que es la definición y obtención del evento. La ponderación de la toxicidad, pese a estar categorizada por las CTCAE v4.0 de forma clara y concisa, presenta ciertas clasificaciones con importante carga subjetiva como la astenia, disnea, o síntomas digestivos. Impactan de forma diferente en los pacientes y se recogen de forma diversa por parte de los profesionales sanitarios.

Otro de los conceptos a estudiar son los momentos en los que se obtiene la información de los eventos. Mientras que en el desarrollo de la herramienta del CRASH (199) y CARG,(137) la recogida de los eventos se hacía de forma semanal, en nuestro centro, así como en los estudios de GESTA (182) y Erin Moth en Australia, (204) se recogían en consultas externas dentro de práctica clínica, lo que puede explicar la diferente incidencia de eventos graves relacionados con la toxicidad de fármacos.

Así mismo, los centros especializados en el manejo y tratamiento de pacientes ancianos pueden ser más propensos al tratamiento activo en situaciones de prefragilidad que entornos en los que se opte de forma habitual por el tratamiento sintomático en ésta población. Por otra parte, dentro de los pacientes a los que se les ofrezca un tratamiento, es posible que se tienda a plantear tratamientos más agresivos con intención curativa y con una mayor tasa de respuestas. Esta es una de las razones que pudiera explicar las diferencias tanto en incidencia de toxicidad como de las características de las mismas entre los diferentes estudios.

En nuestra serie las diferencias en las toxicidades registradas como no hematológicas con un 31%, frente al 43% descrito en la cohorte de desarrollo (137) y el 55% en la de validación (201) (Tabla 30).

Respecto a las toxicidades hematológicas, con una definición de evento más objetivo y homogéneo, registramos menor diferencia con un 22%, frente al 26 y 34% respectivamente. Los resultados obtenidos son consecuentes con los esquemas terapéuticos instaurados. Los efectos secundarios de grupo y descritos en los estudios de su desarrollo coinciden con la práctica clínica habitual presentada en éste trabajo (119,163,165,170).

Tabla 30. Comparación de las toxicidades registradas en la cohorte de desarrollo, la cohorte de validación externa original y nuestra serie.

Toxicidad	Desarrollo		Validación		HUB	
	G3-5		G3-5		G3-5	
	N	%	N	%	N	%
Hematológica y no hematológica	265	53	145	58	107	54.6
Hematológica	131	26	86	34	42	22
Anemia	48	10	20	8	10	5.1
Trombopenia	25	5	6	2	2	1
Neutropenia	57	11	51	20	49	25
Neutropenia febril	10	2	7	3	2	1
No hematológica	217	43	132	55	64	30.6
Astenia	81	16	53	21	21	10.7
Insuficiencia renal	43	9	12	5	4	2
Trombosis / Embolismo	22	4	6	2	6	3
Diarrea	22	4	9	4	11	5.6
Náuseas o vómitos	12	2	11	4	2	1
Neurotoxicidad	13	3	9	4	6	3

Pese a presentar una población similar y un perfil de toxicidad comparable, la herramienta “*Chemotoxicity calculator*” del CARG, no la hemos podido validar externamente con éxito en nuestra serie. La clasificación por los grupos de riesgo planteados, no predicen de forma consistente la toxicidad, dado que según aumenta la puntuación no aumenta de forma lineal el riesgo de toxicidad como si se visualiza en los estudios originales. Estos resultados son coherentes con los presentados en los intentos fallidos de validación tanto del GESTA, (182) como del grupo australiano (204), o recientemente por un equipo argelino (245) (Figura 15).

Dentro de las explicaciones posibles, la cohorte de validación externa inicial se realizó en 6 de los 8 centros participantes que ya habían participado en el desarrollo de la herramienta. Esto supone que la población incluida, y el equipo sanitario, no difería en gran medida de la estudiada en el trabajo original. Por otro lado, el momento temporal del desarrollo de la herramienta difiere de las opciones terapéuticas utilizadas actualmente.

Con el avance de las diferentes opciones terapéuticas en el mundo de la oncología, en el que confluyen tratamientos de inmunoterapia, dirigidos frente a inhibidores de tyrosin quinasa, hormonales entre otros, de forma única o en combinación con quimioterapia, hace cada vez más difícil el poder utilizar los algoritmos propuestos en nuestros pacientes. Los esquemas menos tóxicos son más comúnmente utilizados, y la reducción en el número de eventos registrados dificulta su validación externa futura en poblaciones diferentes a las de su diseño. En un estudio comunicado en ASCO 2019, (244) la toxicidad a los tratamientos hormonales G2-3 en cáncer de próstata inicialmente, no se pudieron clasificar según los grupos de riesgo propuestos por el CARG, sin embargo, con un aumento de la muestra se pudo observar por primera vez en éste escenario, una correlación entre el resigo de toxicidad G3 con los grupos propuestos por el CARG (184).

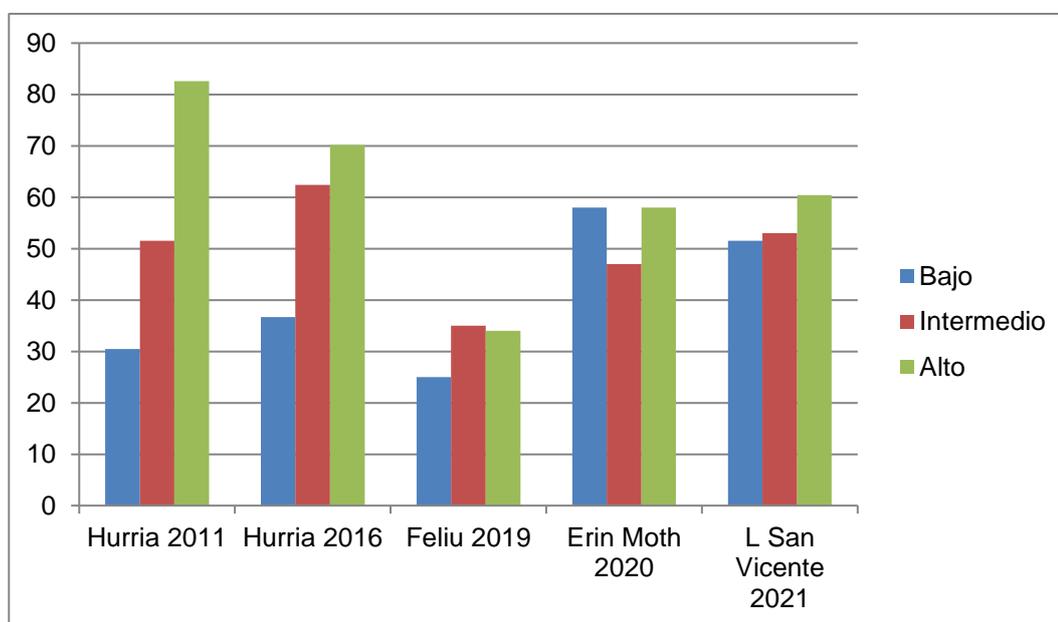


Figura 15. Comparación de la categorización en grupos de riesgo según el CARG Chemotoxicity calculator en las diferentes cohortes.

PREDICCIÓN DE MORTALIDAD PRECOZ

Los pacientes mayores, aunque es difícil generalizar ya que hemos descrito su heterogeneidad y susceptible fragilidad, mantienen el mismo deseo que grupos más jóvenes de recibir tratamiento, aunque priorizan aquellos que les aseguren una mejor calidad de vida (214,247,248).

Con los datos publicados sabemos que el criterio del oncólogo puede sobreestimar o infraestimar el pronóstico vital entre el 30% y 60% de los casos (249–252). Sin embargo intentar predecir pronóstico vital es necesario antes de la toma de cualquier decisión terapéutica. De hecho, se presenta como criterio de exclusión de los ensayos clínicos, una supervivencia estimada inferior a 3 meses. Cuando el equilibrio entre el beneficio aportado con tratamientos potencialmente tóxicos y el beneficio en términos de supervivencia o ganancia de calidad de vida no es fácil de definir, se necesita el apoyo de herramientas que faciliten la elección en un sentido u otro.

Los algoritmos de predicción de mortalidad, incluyen diferentes variables clínicas, tumorales y analíticas, que han demostrado previamente su influencia en la resiliencia del paciente, independientemente del aspecto general que presente en consulta (215–217,220–223).

En nuestro estudio, dentro del análisis univariante, el ECOG PS 2, el estadio avanzado, el índice de masa corporal inferior a 23, la pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses y una albúmina inferior a 3.5gr/dL, impactaron de forma significativa en la predicción de mortalidad a 6 meses. En el análisis multivariante mantuvieron la significación estadística el índice de masa corporal, la albúmina baja y el estadio avanzado de la enfermedad. Estos hallazgos son coincidentes con el grupo GESTA.

El estadio avanzado de un tumor ya está ampliamente establecido como un factor de riesgo de muerte. A mayor estadio en la clasificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* TNM se empeora el pronóstico. (253) De hecho en el trabajo de Pierre Soubeyran publicado en 2012 en pacientes con cáncer mayores de 70 años tratados con primera línea de quimioterapia demostraba predecir una muerte precoz (215).

Diferentes trabajos confirman el impacto de una situación nutricional desfavorable antes de comenzar un tratamiento quimioterápico. (215,254,255). De hecho determinados grupos, (222) proponen un predictor de mortalidad a un

año, validado externamente, centrado principalmente en el Mininutritional Nutritional Assessment modificado.

De hecho, los resultados que hemos obtenido respecto a las características clínicas de la caquexia como factor independiente de mortalidad otorgan valor a la valoración geriátrica realizada, y da la oportunidad de revertir la misma con una intervención nutricional precoz y adecuada. No obstante, no se puede sustituir la valoración geriátrica integral por los algoritmos que extraemos de la misma, dado que su función es superponible y nunca intercambiable.

Dentro de los diferentes algoritmos que se han desarrollado a partir de una valoración geriátrica integral, destacaremos 3 de ellos por su metodología y aplicabilidad clínica.

El Onco-MPI, inicialmente desarrollado en pacientes hospitalizados, (256) y posteriormente adaptado al manejo ambulatorio (216) destaca por la sencillez de su diseño en la predicción de mortalidad a 12 meses. Los pacientes eran incluidos previamente a la selección de tratamiento activo, por lo que se analizaron tratamientos hormonales, dirigidos o muy variadas quimioterapias. El 75% de los pacientes de la cohorte de desarrollo, recibieron tratamiento oncológico, sin embargo, no supuso un impacto significativo en la estimación de la supervivencia.

La herramienta GRADE (217), desarrollada en Francia para la predicción de mortalidad a los 6 meses, tiene como punto característico el estudio específico del impacto del tratamiento activo. Dentro de las opciones terapéuticas, tanto para los pacientes oncológicos, como para los oncólogos optar por el tratamiento sintomático suele suponer un reto (257). Esta herramienta aplicable en la práctica clínica habitual, no sólo clasifica correctamente los pacientes en función del riesgo de mortalidad, sino que en sí misma ayuda en la selección del mejor tratamiento.

Finalmente destacar la herramienta desarrollada por el grupo español de estudio de toxicidades en ancianos (GESTA), (218) (validada externamente en esta tesis). Diseñada para categorizar el riesgo de los pacientes que van a recibir tratamiento quimioterápico, permite tomar una mejor decisión previa a la elección de fármacos con importante potencial de producir efectos secundarios y menoscabo en la calidad de vida.

Esta herramienta del GESTA se desarrolló y validó de forma multicéntrica en España, coincidiendo con los criterios de inclusión y exclusión de nuestro estudio facilitó que las cohortes fueran comparables. Siguieron nuestro mismo criterio de reclutar pacientes mayores de 70 años, sin deterioro cognitivo ni metástasis cerebrales conocidas, lo que hace las 3 series prácticamente superponibles. En edad media y rango, quizá levemente más jóvenes en nuestro centro, con comparable comorbilidad, dependencia, extensión de la enfermedad y valores analíticos (Tabla 31).

Tabla 31. Comparación de características clínico patológicas entre la cohorte de desarrollo del GESTA, la cohorte de validación externa original y nuestra serie.

	Desarrollo (218)	Validación GESTA (218)	HUB
Nº Muertes precoces (< 6 meses)	85 (25)	32 (15)	42 (21)
Edad (Rango)	78 (70-92)	76 (70-89)	75 (70-88)
Estadio IV	185 (54)	125 (61)	98 (50)
Diagnóstico Pulmón	31 (9)		44 (12)
ECOG 0-1	298 (87)	187 (91)	153 (79)
ADL ≤ 5	74 (22)	45 (17)	23 (12)
Charlson ≥ 2	125 (37)	78 (36)	50 (26)
Nº caídas en los últimos 6 meses ≥1	69 (20)	31 (15)	24 (12.2)
Pérdida ponderal > 10%	46 (12)	16 (9)	44 (23)
IMC < 26 kg/m2	178 (52)	99 (48)	104 (71)
MOS social ≤15	40 (12)	9 (4)	16 (8)
Hb gr/dL (Media, DE)	12.5 (1.6)	12.8 (1.6)	12.5 (1.8)
Albumina gr/dL (Media/ DE)	3.9 (0.4)	3.8 (0.5)	4.1 (0.4)
GGT	108 (191)	80 (144)	84 (195)

La obtención de variables dicotómicas, y carentes de subjetividad ayudan a clasificar a los pacientes en función del riesgo de mortalidad. El grupo GESTA propone en función de los resultados obtenidos en la herramienta, 3 grupos de riesgo (Bajo riesgo 0-2 puntos, Riesgo intermedio 3-5, Alto riesgo 6-14) (218).

Mientras que en los resultados comunicados en su serie el 5% tuvieron bajo riesgo, el 19% intermedio y el 50% alto, en nuestro trabajo se clasificaron como bajo el 7%, intermedio el 20% y alto el 49% respectivamente.

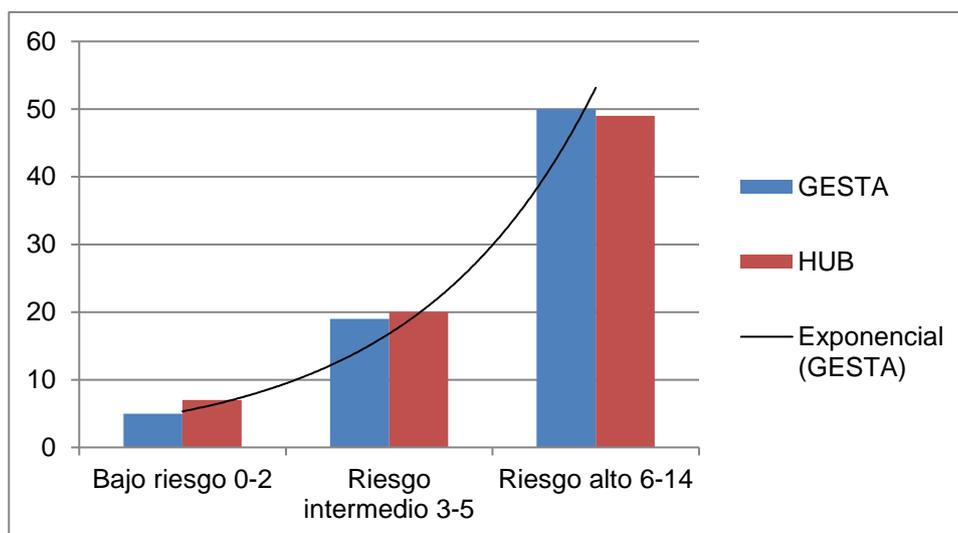


Figura 16. Comparación de la categorización en grupos de riesgo de mortalidad precoz según el grupo GESTA y nuestra serie.

Estos datos unidos a una curva ROC del 0,745 que evalúa la sensibilidad-especificidad de la herramienta, y una prueba de Hosmer y Lemeshow del 0.973, para la evaluación correcta de la distribución y calibración del modelo, nos permite asegurar con bastante fiabilidad que es una herramienta aplicable en nuestro entorno.

Es importante destacar la importancia de evaluar de forma seriada a los pacientes durante su enfermedad con la valoración geriátrica y las escalas que obtenemos de las mismas, porque pueden reconsiderarse las decisiones, en función de resultados.

Dentro de las diferentes herramientas de estimación de supervivencia el desarrollo de algoritmos específicos para la población a tratar es lo que ha

llevado a los grupos de trabajo a realizar diferentes aproximaciones con diferentes variables para ayudar en la toma de decisiones.

La definición del evento pese a presentar pequeñas diferencias como si el momento inicial del periodo es el diagnóstico o el inicio del tratamiento, es claro y fácil de obtener, tanto de la historia clínica electrónica como de los registros hospitalarios. El fallecimiento del paciente no admite lugar a dudas, sin embargo, la causalidad del mismo o la influencia de los factores que queremos estudiar sí. Dicho esto, la probabilidad de caer en sesgos por la confluencia de factores que llevan a un paciente a la muerte, hace preciso análisis multivariantes.

7 CONCLUSIONES

- La Chemotoxicity calculator del CARG no predice la toxicidad grave en nuestra serie, ni con la categorización por grupos de riesgo, ni con el resultado cuantitativo de la herramienta. No se ha podido validar externamente en nuestra población.
- La herramienta GESTA predijo la mortalidad precoz en nuestra serie, multiplicando por 3 el riesgo de presentar un evento en el grupo intermedio OR 2.91 (IC 95%1.06-7.96 p=0.038), y por 11 veces en el grupo de alto riesgo OR 11.29 (IC 95% 4.05-31.50 p < 0.001). Se ha podido validar externamente en nuestra población.
- En nuestro medio, los pacientes ≥ 70 años con cáncer candidatos a tratamiento quimioterápico, son mayoritariamente independientes en la ABVD y en las AIVD, presentan algún déficit cognitivo, autonomía para la movilidad, adecuado soporte social, estado nutricional adecuado, estado anímico adecuado y son grandes consumidores de fármacos.
- El modelo de valoración geriátrica empleado es factible en nuestro medio: Se requieren aproximadamente 39 minutos de consulta de enfermería oncológica para su realización.
- Los pacientes presentaron una alta satisfacción tras la valoración geriátrica, con una nota media de 8.73/10, y solamente un 2.4% refirieron dificultades para su cumplimentación.
- En nuestra serie se objetivó toxicidad grave G3-5 (CTCAE v 4.0) secundaria a la quimioterapia en 107 pacientes (54.6%), con un 22% de toxicidades hematológicas, y un 32.6% de no hematológicas, datos similares a los publicados.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015;
2. Gordon M. Ageing Europe. Statystical Books Eurostat. 2019;315(7115):1103.
3. <https://www.ine.es/up/LJPExrBZil>.
4. Eustat. Panorama demográfico 2018. 2018.
5. https://www.eustat.eus/municipal/datos_estadisticos/bilbao_c.html.
6. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. 2021.
7. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD,. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2
8. 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.
9. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005;120(4):437-47.
10. Lipsitz LA. Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(3):115-25.
11. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
12. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature [Internet]*. 2010 Mar 24;464:529.
13. Luo X, Ding J, Chen S. *Mg Aging* . 2010;1-9.
14. Eeles EMP, White S V., O'mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012;41(3):412-6.
15. Florini JR, Ewton DZ, Magri KA. Hormones, Growth Factors, and Myogenic Differentiation. *Annu Rev Physiol*. 1991 Oct 1;53(1):201-16.
16. Sawicka AK, Hartmane D, Lipinska P, Wojtowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Olek RA. L-carnitine supplementation in older women. A pilot study on aging skeletal muscle mass and function. *Nutrients*. 2018;10(2).
17. Campbell S, Szoeki C. Pharmacological Treatment of Frailty in the Elderly. *J Pharm Pract Res [Internet]*. 2009 Jun 1;39(2):147-51.
18. Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely A-J. The Endocrinology of Aging. *Science (80-)*. 1997 Oct 17;278(5337):419 LP - 424.
19. Attaix D, Mosoni L, Dardevet D, Combaret L, Mirand PP, Grizard J. Altered

- responses in skeletal muscle protein turnover during aging in anabolic and catabolic periods. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2019 May 27];37(10):1962–73.
20. Sahin E, DePinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* [Internet]. 2010 Mar 24;464:520.
 21. Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83(4):255–66.
 22. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstein B. Biology of Immune Responses to Vaccines in Elderly Persons. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1078–84.
 23. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe C V., et al. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors the anglo-cardiff collaborative trial II. Hypertension. 2008;51(6):1476–82.
 24. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The Aging Cardiovascular System: Understanding It at the Cellular and Clinical Levels. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1952–67.
 25. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Aug 20;371(8):744–56.
 26. Falk RH. Pondering the Prognosis and Pathology of Cardiac Amyloidosis: Answers Breed Questions. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016;9(2):139–41.
 27. Houghton D, Jones TW, Cassidy S, Siervo M, MacGowan GA, Trenell MI, et al. The effect of age on the relationship between cardiac and vascular function. *Mech Ageing Dev*. 2016;153:1–6.
 28. Jurkovitz CT, Qiu Y, Wang C, Gilbertson DT, Brown WW. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP): Program Design and Demographic Characteristics of the Population. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 SUPPL. 2).
 29. Nitta K, Okada K, Yanai M, Takahashi S. Aging and Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2013;38(1):109–20. A
 30. Alvis BD, Hughes CG. Physiology Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin* [Internet]. 2015 Sep 1;33(3):447–56. A
 31. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* [Internet]. 1992 Feb 1;232(2):194–201.
 32. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal Studies on the Rate of Decline in Renal Function with Age. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1985 Apr 1;33(4):278–85.
 33. Fliser D. Res sanus in corpore sano: The myth of the inexorable decline of renal function with senescence. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(3):482–5.

34. Fliser D, Zeier M, Nowack R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol*. 1993;3(7):1371–7.
35. Hollenberg NK, Rivera A, Meinking T, Martinez G, McCullough M, Passan D, et al. Age, Renal Perfusion and Function in Island-Dwelling Indigenous Kuna Amerinds of Panama. *Nephron*. 1999;82(2):131–8.
36. Drinka PJ, Langer E. The Cockcroft-Gault formula. Vol. 37, *Journal of the American Geriatrics Society*. United States; 1989. p. 820.
37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar;130(6):461–70.
38. Jentoft, A., Baeyens, J., & Bauer J. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age Ageing*. 2010;39(0):412–23.
39. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1992 Jun 1;55(6):1203S-1207S.
40. Schmucker DL. Aging and the Liver: An Update. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;53A(5):B315–21.
41. Warner DO. Review article: Age related alterations in respiratory function - anesthetic considerations. *Cardiothorac Anesth Respir Airw*. 2006;53(12):1244–57.
42. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1(3):253–60.
43. Salomón P de. Gerontología y geriatría. Breve resumen histórico. *Resumed*. 1999;12(2):51–4.
44. Azua-Blanco, M.D.; Lampele Lasaca, A.M.; Blanco-Solana, M.; Belloso-Alcay A. Evolución histórica de la enfermería geriátrica [Internet]. Vol. IV, *Gerokomos*. 1993. p. 109–11.
45. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Rubenstein LZ, Adams J. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1032–6.
46. Ellis G, Ma W, Robinson D, Neill OD, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital (Protocol). 2009;(1).
47. Trigas F. Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clin*. 2011;72(1):11–6.
48. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185(12):914–9. A
49. Mahoney FI BD. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. (14):61–5.
50. Dinhut JF, Lepinay P, Desoyer JC. Valoración De La Discapacidad Física: El Índice De Barthel. *Phys Status Solidi*. 1979;55(2):621–9.

51. Cabañero-Martínez MJ, Julio Cabrero-García, Miguel Richart-Martínez CLM-M. Structured review of activities of daily living measures in older people. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;(43):271–83.
52. Tarlov AR, Ware Jr JE, Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study: An Application of Methods for Monitoring the Results of Medical Care. *JAMA*. 1989 Aug 18;262(7):925–30.
53. Stewart AL KC. Measuring functioning and well-being; the Medical Outcomes Study approach. *Physical f*. Stewart AL WJJ, editor. Duke DC: Duke University press; 1992. 86–101 p.
54. M. Powell Lawton, PhD 2, and Elaine M. Brody A. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86.
55. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol*. 1981 Jul;36(4):428–34.
56. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556–62.
57. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/Fragilidadcaidas.htm>. Vol. 0. p. 1–2.
58. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L, Laurent M, Lévy V, Landre T, et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(6):484–96.
59. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb 1;39(2):142–8.
60. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015 Jul;22:39–57.
61. Penninkilampi R, Casey A-N, Singh MF, Brodaty H. The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619–33.
62. Alarcón Alarcón T, González Montalvo JI. La Escala Socio-Familiar de Gijón, instrumento útil en el hospital general. *Rev Esp Geriatr Gerontol [Internet]*. 1998;33(3):175–9.
63. Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract*. 1978 Jun;6(6):1231–9.
64. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med*. 1991;32(6):705–14.
65. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D,

- Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso en redes centinelas sanitarias. *Neurología*. 2018;33(8):491–8.
66. Kay DW. *The Clinical Psychiatry of Late Life*. By Felix Post. Oxford: Pergamon Press Ltd. 1965. Pp. 162. Price 21s. *Br J Psychiatry*. 2018/01/29. 1965;111(480):1121.
 67. Perlado F. Valoración geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2001;36:25–31.
 68. Pfeiffer E. A Short Portable Mental Status Questionnaire for the Assessment of Organic Brain Deficit in Elderly Patients†. *J Am Geriatr Soc* . 1975 Oct 1;23(10):433–41.
 69. Bernabeu-Wittel M, Nieto Martín D, Moreno-Gaviño L, Ollero-Baturone M. Diagnostic value of a simplified Pfeiffer questionnaire for poly pathological patients. *Rev Clínica Española (English Ed)*. 2017;217(6):320–4.
 70. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov 1;12(3):189–98.
 71. Carnero Pardo C, Cruz Orduña I, Espejo Martínez B, Cárdenas Viedma S, Torrero García P, Olazarán Rodríguez J. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2013;45(8):426–33.
 72. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the ‘mini-mental state’ for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001 Jan 1 [cited 2019 Jun 11];39(11):1150–7.
 73. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Camara C, Ventura T, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jun;112(20):767–74.
 74. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 1983 Jun;140(6):734–9.
 75. Matias AGC, Fonsêca M de A, Gomes M de L de F, Matos MAA. Indicators of depression in elderly and different screening methods . Vol. 14, Einstein (São Paulo) . scielo ; 2016. p. 6–11.
 76. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 17(1):37–49.
 77. Alden D, Austin C, Sturgeon R. A Correlation Between the Geriatric Depression Scale Long and Short Forms. *J Gerontol*. 1989 Jul 1;44(4):P124–5.
 78. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
 79. Carroll BT, Kathol RG, Noyes R, Wald TG, Clamon GH. Screening for

- depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry*. 1993;15(2):69–74.
80. Hopwood P, Howell A, Maguire P. Screening for psychiatric morbidity in patients with advanced breast cancer: validation of two self-report questionnaires. *Br J Cancer*. 1991 Aug;64(2):353–6.
 81. Edington J, Boorman J, Durrant ER, Perkins A, Giffin C V, James R, et al. Prevalence of malnutrition on admission to four hospitals in England. The Malnutrition Prevalence Group. *Clin Nutr*. 2000 Jun;19(3):191–5.
 82. Kusama T, Nakazawa N, Kiuchi S, Kondo K, Osaka K, Aida J. Dental prosthetic treatment reduced the risk of weight loss among older adults with tooth loss. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Sep;69(9):2498–506.
 83. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019;38(1):10–47.
 84. Mislang AR, Di Donato S, Hubbard J, Krishna L, Mottino G, Bozzetti F, et al. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(4):382–92.
 85. BRUNO VELLAS, MD,* YVES GUIGOZ, PHD,† PHILIP J. GARRY, PHD,‡ FATI NOURHASHEMI, MD,* DAVID BENNAHUM, MD,§ SYLVIE LAUQUE, RD,* AND JEAN-LOUIS ALBAREDE M. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and Its Use in Grading the Nutritional State of Elderly Patients. *Nutrition*. 1999;15:116–22.
 86. Poulia KA, Yannakoulia M, Karageorgou D, Gamaletsou M, Panagiotakos DB, Sipsas N V., et al. Evaluation of the efficacy of six nutritional screening tools to predict malnutrition in the elderly. *Clin Nutr*. 2012;31(3):378–85.
 87. Marinos Elia D and use of the 'Malnutrition UST ('MUST') for A. THE 'MUST' REPORT Nutritional screening of adults: a multidisciplinary responsibility. 2003.
 88. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Heal Pharm*. 2004;61(16):1689–95.
 89. Alfaro-Lara ER, Vega-Coca MD, Galván-Banqueri M, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Metodología de conciliación del tratamiento farmacológico en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria*. 2014;46(2):89–99.
 90. Dürr P, Schlichtig K, Kelz C, Deutsch B, Maas R, Eckart MJ, et al. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. *J Clin Oncol*. 2021 Apr 6;39(18):1983–94.
 91. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383–9.

92. Martín-pérez M, López A, Andrés D, Hernández-barrera V, Jiménez-garcía R, Jiménez-trujillo I, et al. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años : análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011 / 12 España : Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(1):2–8.
93. Frutos Bernal E, Martín Corral JC, Galindo Villardón P. Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada. Análisis de la submuestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46(6):303–6.
94. Zarowitz BJ. Polypharmacy: When Is Enough, Enough? Geriatr Nurs (Minneap) [Internet]. 2011;32(6):447–9.
95. Morin L, Laroche ML, Texier G, Johnell K. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Living in Nursing Homes: A Systematic Review. J Am Med Dir Assoc . 2016;17(9):862.e1-862.e9.
96. Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. J Am Geriatr Soc. 2012;60(4):616–31.
97. O'mahony D, O'sullivan D, Byrne S, O'connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213–8.
98. Wenger NS, Roth CP, Shekelle P, Investigators the A. Introduction to the Assessing Care of Vulnerable Elders-3 Quality Indicator Measurement Set. J Am Geriatr Soc. 2007 Oct 1;55(s2):S247–52.
99. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019 Apr;67(4):674–94.
100. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44(5):273–9.
101. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. Ann Intern Med. 2001 Oct;135(8 Pt 2):653–67.
102. Salillas L, G. Síndromes Geriátricos. Rehabilitacion. 2006;38(6):325–32.
103. Robert Kane, Joseph Ouslander IA. Essentials of Clinical Geriatrics. Education M-H, editor. 1989.
104. Kirkhus L, Jordhøy M, Šaltyte Benth J, Rostoft S, Selbæk G, Jensen Hjernstad M, et al. Comparing comorbidity scales: Attending physician score versus the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics. J Geriatr Oncol. 2016;7(2):90–8.
105. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res. 1992 Mar;41(3):237–48.

106. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc.* 1968 May;16(5):622–6.
107. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer.* 2000 Mar;36(4):453–71.
108. Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol.* 2008 Dec;61(12):1234–40.
109. Stafford RS1 CP. The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. p. 1973–80.
110. Maas HAAM, Janssen-Heijnen MLG, Olde Rikkert MGM, Machteld Wymenga AN. Comprehensive Geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer.* 2007;43(15):2161–9. A
111. Liu JJ, Extermann M. Comprehensive Geriatric Assessment and Its Clinical Impact in Oncology. *Clin Geriatr Med.* 2012 Feb 1;28(1):19–31.
112. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer.* 2021 Jun;124(12):1949–58.
113. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=cancer+older+elderly+geriatrics>.
114. Al. HL et. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999;341:2061–7.
115. Maio M Di, Perrone F. Quality of Life in elderly patients with cancer *World.* 2003;9:1–9.
116. Thierry Conroy. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817–25.
117. Ishwaria Mohan Subbiah, MD M. Investigating the disparate enrollment of older adults on phase I clinical trials: Evolving participation patterns of patients 65 years and older w advanced cancer on phase I trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl):abstract 12044.
118. Liposits G, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Dumas L, Battisti NML, Kadambi S, et al. PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol.* 2019 Mar 1;10(2):337–45.
119. Winther SB, Österlund P, Berglund Å, Glimelius B, Qvortrup C, Sorbye H, et al. Randomized study comparing full dose monotherapy (S-1 followed by irinotecan) and reduced dose combination therapy (S-1/oxaliplatin followed by S-1/irinotecan) as initial therapy for older patients with metastatic colorectal cancer: NORDIC 9. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1–7.
120. Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard 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.
121. Hall PS, Swinson D, Waters JS, Wadsley J, Falk S, Roy R, et al. Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):4006.
 122. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1894–904.
 123. Soo W-K, King M, Pope A, Parente P, Darzins P, Davis ID. Integrated geriatric assessment and treatment (INTEGERATE) in older people with cancer planned for systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):12011.
 124. Li D, Sun C-L, Kim H, Chung V, Koczywas M, Fakhri M, et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):12010.
 125. Mohile SG, Mohamed MR, Culakova E, Xu H, Loh KP, Magnuson A, et al. A geriatric assessment (GA) intervention to reduce treatment toxicity in older patients with advanced cancer: A University of Rochester Cancer Center NCI community oncology research program cluster randomized clinical trial (CRCT). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):12009.
 126. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;33(2):143–8.
 127. DuMontier C, Loh KP, Bain PA, Silliman RA, Hsieh T, Abel GA, et al. Defining Undertreatment and Overtreatment in Older Adults With Cancer: A Scoping Literature Review. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 6;38(22):2558–69.
 128. Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, Torregrosa MD, Paredero I, Bustamante E, et al. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):1087–92.
 129. Dale W, Williams GR, MacKenzie A, Soto-Perez-de-Celis E, Maggiore RJ, Merrill JK, et al. How Is Geriatric Assessment Used in Clinical Practice for Older Adults With Cancer? A Survey of Cancer Providers by the American Society of Clinical Oncology. *JCO Oncol Pract*. 2020 Oct 15;17(6):336–44.
 130. Borja López de San Vicente, Juan Arango, Ane Zumarraga, Maria Lopez, Maria Angeles Sala Gonzalez, Teresa Abad, Mikel Martin, Laura Sande, Elena Glve, Teresa Perez Hoyos, Patricia Novas PM del P. Implementing a cancer specific geriatric assessment for patients with advanced lung cancer in a university hospital. *SIOG Warsaw 2017; 2017*. PO 099.
 131. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr;45(8):2220–4.
 132. Cruz P, Acevedo F. Escalas de estado funcional (o performance status) en

- cáncer. *Gastroenterol latinoam*. 2014;25(3):219–26.
133. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326–47.
 134. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to Stop Saying Geriatric Assessment Is Too Time Consuming. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35(25):2871–4.
 135. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1582–7.
 136. Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, Williams GR, Pergolotti M, Wood WA, et al. Geriatric Assessment-Identified Deficits in Older Cancer Patients With Normal Performance Status. *Oncologist*. 2015;20(4):379–85.
 137. 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.
 138. Extermann M. Basic assessment of the older cancer patient. *Curr Treat Options Oncol*. 2011;12(3):276–85.
 139. Gironés Sarrió R, Antonio Rebollo M, Molina Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Gonzalez Flores E, et al. General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(10):1246–51.
 140. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 May 1 [cited 2019 Jun 17];54(2):129–36.
 141. Extermann M, Green T, Tiffenberg G, Rich CJ. Validation of the senior adult oncology program (SAOP) 2 screening questionnaire. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(2):183–5.
 142. 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.
 143. Kenis C, Geeraerts A, Braes T, Milisen K, Flamaing J, Wildiers H. The Flemish version of the Triage Risk Screening Tool (TRST): a multidimensional short screening tool for the assessment of elderly patients. Vol. 60, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006. S31 p.
 144. 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 Feb;109(4):802–10.
 145. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codeca C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J*

Clin Oncol. 2010 Apr;28(12):2046–50.

146. Falci C, Brunello A, Monfardini S. Detecting Functional Impairment in Older Patients With Cancer: Is Vulnerable Elders Survey-13 the Right Prescreening Tool? An Open Question. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 16;28(32):e665–6.
147. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jan 1;4(1):32–8. Available from:
148. Peters LL, Boter H, Burgerhof JGM, Slaets JPJ, Buskens E. Construct validity of the Groningen Frailty Indicator established in a large sample of home-dwelling elderly persons: Evidence of stability across age and gender. *Exp Gerontol*. 2015 Sep 1 [cited 2019 Jun 17];69:129–41.
149. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 28;32(24):2595–603.
150. Audisio RA, Pope D, Gennari R, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, et al. Shall we operate ? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help A SIOG surgical task force prospective study. 2008;65:156–63.
151. Rosko AE, Steer C, Chien LC, Zittel J, Artz A, Chow S, et al. The Cancer and Aging Research Group (CARG) infrastructure: The clinical implementation core. *J Geriatr Oncol*. 2021;
152. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. *Cancer*. 2005;104(9):1998–2005.
153. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, Kornblith AB, Barry W, Artz AS, et al. Implementing a Geriatric Assessment in Cooperative Group Clinical Cancer Trials : CALGB 360401. *Journal Clin Oncol*. 2011;29(10):1290–6.
154. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*. 2003;1(4 Suppl 2):18–24.
155. Nightingale G, Schwartz R, Kachur E, Dixon BN, Cote C, Barlow A, et al. Clinical pharmacology of oncology agents in older adults: A comprehensive review of how chronologic and functional age can influence treatment-related effects. *J Geriatr Oncol*. 2019 Jan 1;10(1):4–30. Av
156. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017;155.
157. Lichtman SM, Hollis D, Miller AA, Rosner GL, Rhoades CA, Lester EP, et al. Prospective Evaluation of the Relationship of Patient Age and Paclitaxel Clinical Pharmacology: Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9762). *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1846–51.
158. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, Aapro M, Calabresi P, Balducci L. Use

of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(2):123–8.

159. Busti F, Marchi G, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Treatment options for anemia in the elderly. *Transfus Apher Sci*. 2019 Aug 1;58(4):416–21.
160. Barlow A, Barlow B, Reinaker T, Harris J. Potential Role of Direct Oral Anticoagulants in the Management of Heparin-induced Thrombocytopenia. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2019 Aug 1;39(8):837–53.
161. Aapro M, Johnson J. Chemotherapy-Induced Emesis in Elderly Cancer Patients: The Role of 5-HT₃-Receptor Antagonists in the First 24 Hours. *Gerontology*. 2005;51(5):287–96.
162. Herrera C, Quilez R, Castro ME, Canovas C. Dysphagia in the elderly. Vol. 49, *Revista española de geriatría y gerontología*. Spain; 2014. p. 243–4.
163. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Sep;19(18):3801–7.
164. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696–704.
165. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug;25(23):3456–61.
166. Yennurajalingam S, Bruera E. Fatigue and asthenia. In Oxford, UK: Oxford University Press; 2015.
167. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer*. 1998 Oct;34(11):1670–6.
168. Scialla S, Cole R, Scialla T, Bednarz L, Scheerer J. Rehabilitation for elderly patients with cancer asthenia: making a transition to palliative care. *Palliat Med*. 2000 Mar 1;14(2):121–7. A
169. Peterson LL, Hurria A, Feng T, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017 Mar;8(2):96–101.
170. Velasco R, Bruna J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics*. 2015 Apr 28;3(2):152–69.
171. Baker WJ, Royer GLJ, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Apr;9(4):679–93.
172. Curtin JP, Koonings PP, Gutierrez M, Schlaerth JB, Morrow CP. Ifosfamide-induced neurotoxicity. *Gynecol Oncol*. 1991 Sep;42(3):192–3.
173. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et

- al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr;309(13):1359–67.
174. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas C, Efthymiou A, Skopelitis H, Dimitrakopoulos A, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: a pilot study. *Pain Med*. 2008 Nov;9(8):1209–16.
 175. Drake MT. Osteoporosis and Cancer. *Curr Osteoporos Rep [Internet]*. 2013;11(3):163–70.
 176. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HACM, van der Geest LGM, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Aug;79(2):205–12.
 177. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, Emmelot-Vonk MH, Witteveen PO. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov 1;10(6):859–73.
 178. Feliu J, Heredia-Soto V, Girones R, Jimenez-Munarriz B, Saldana J, Guillen-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Nov;131:16–23.
 179. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew WP, Mohile SG, Owusu C, et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *J Geriatr Oncol*. 2015 Mar;6(2):133–40.
 180. Wildes TM, Ruwe AP, Fournier C, Gao F, Carson KR, Piccirillo JF, et al. Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jul;4(3):227–34.
 181. van Abbema DL, van den Akker M, Janssen-Heijnen ML, van den Berkmortel F, Hoeben A, de Vos-Geelen J, et al. Patient- and tumor-related predictors of chemotherapy intolerance in older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2019 Jan;10(1):31–41.
 182. Feliu Batlle J, Basterretxea L, Torregrosa MD, Llabres E, Losada Vila B, Jimenez-Munarriz B, et al. Predictive factors of grade 3-5 toxicity in older patients with cancer treated with chemotherapy: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):11509.
 183. Alibhai SMH, Aziz S, Manokumar T, Timilshina N, Breunis H. A comparison of the CARG tool, the VES-13, and oncologist judgment in predicting grade 3+ toxicities in men undergoing chemotherapy for metastatic prostate cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017 Jan 1;8(1):31–6.
 184. Alibhai SMH, Breunis H, Hansen AR, Gregg R, Warde P, Timilshina N, et al. Examining the ability of the Cancer and Aging Research Group tool to predict toxicity in older men receiving chemotherapy or androgen-receptor-targeted therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer*. 2021 Jul;127(14):2587–94.

185. Hsu T, Chen R, Lin SCX, Djalalov S, Horgan A, Le LW, et al. Pilot of three objective markers of physical health and chemotherapy toxicity in older adults. *Curr Oncol*. 2015;22(6):385–91.
186. von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, Decker T, Eidtmann H, Eiermann W, et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). *Cancer*. 2015 Oct 15;121(20):3639–48.
187. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga ANM, van Tinteren H, Nortier JWR, Maartense E, et al. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: Results from the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Trialists' Group. *The Breast*. 2014 Feb 1;23(1):81–7.
188. Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, Lagrange J-L, et al. Assessment of Solid Cancer Treatment Feasibility in Older Patients: A Prospective Cohort Study. *Oncologist*. 2014 Mar 1;19(3):275–82.
189. Aparicio T, Jouve J-L, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric Factors Predict Chemotherapy Feasibility: Ancillary Results of FFCD 2001-02 Phase III Study in First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer in Elderly Patients. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 4;31(11):1464–70.
190. Falandry C, Brain E, Bonnefoy M, Mefti F, Jovenin N, Rigal O, et al. Impact of geriatric risk factors on pegylated liposomal doxorubicin tolerance and efficacy in elderly metastatic breast cancer patients: Final results of the DOGMES multicentre GINECO trial. *Eur J Cancer*. 2013 Sep 1;49(13):2806–14.
191. Hoppe S, Rainfray M, Fonck M, Hoppenreys L, Blanc J-F, Ceccaldi J, et al. Functional Decline in Older Patients With Cancer Receiving First-Line Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 23;31(31):3877–82.
192. 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 Jul;118(13):3377–86.
193. Shin D-Y, Lee J-O, Kim YJ, Park M-S, Lee K-W, Kim K-I, et al. Toxicities and functional consequences of systemic chemotherapy in elderly Korean patients with cancer: A prospective cohort study using Comprehensive Geriatric Assessment. *J Geriatr Oncol*. 2012;3(4):359–67.
194. Puts MTE, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(2):138–49.
195. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older Breast Cancer Survivors: Geriatric Assessment Domains Are Associated With Poor Tolerance of Treatment Adverse Effects and Predict Mortality Over 7 Years of Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 14;28(3):380–6.

196. Marinello R, Marengo D, Roglia D, Stasi MF, Ferrando A, Ceccarelli M, et al. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(2):222–6.
197. Freyer G, Geay J-F, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin J-P, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005 Nov;16(11):1795–800.
198. Moth EB. Understanding and optimising decision-making about chemotherapy for older adults with cancer. 2019;
199. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E, et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer.* 2002 Jul;38(11):1466–73.
200. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, O'Dwyer PJ, Bonomi P, Benson AB 3rd. MAX2--a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer.* 2004 May;40(8):1193–8.
201. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jul;34(20):2366–71.
202. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021 Feb;39(6):608–18.
203. Kim JW, Lee Y-G, Hwang IG, Song HS, Koh SJ, Ko YH, et al. Predicting cumulative incidence of adverse events in older patients with cancer undergoing first-line palliative chemotherapy: Korean Cancer Study Group (KCSG) multicentre prospective study. *Br J Cancer.* 2018 May;118(9):1169–75.
204. Moth EB, Kiely BE, Stefanic N, Naganathan V, Martin A, Grimison P, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults: Comparing the predictive value of the CARG Toxicity Score with oncologists' estimates of toxicity based on clinical judgement. *J Geriatr Oncol.* 2019 Mar 1;10(2):202–9.
205. Frelaut M, Caillet P, Culine S, Paillaud E, Tournigand C, Canoui-Poittrine F. External validation of two predictive scores of chemotherapy toxicities among older patients with solid cancer, from ELCAPA prospective cohort. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15_suppl):12050.
206. Caillet P, Canoui-Poittrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3636–42.
207. Gómez-Moreno C, Pilleron S, Neuendorff NR, Soto-Perez-de-Celis E. How we use noncancer-specific survival prediction in geriatric oncology: A Young International Society of Geriatric Oncology and Nursing & Allied Health Interest Group initiative. *J Geriatr Oncol.* 2021;

208. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Schneeweiss S. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol*. 2011 Jul;64(7):749–59.
209. Schneeweiss S, Seeger JD, Maclure M, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Performance of comorbidity scores to control for confounding in epidemiologic studies using claims data. *Am J Epidemiol*. 2001 Nov;154(9):854–64.
210. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA*. 2006 Feb;295(7):801–8.
211. Schonberg MA, Li V, Marcantonio ER, Davis RB, McCarthy EP. Predicting Mortality up to 14 Years Among Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Jun;65(6):1310–5.
212. Suemoto CK, Ueda P, Beltrán-Sánchez H, Lebrão ML, Duarte YA, Wong R, et al. Development and Validation of a 10-Year Mortality Prediction Model: Meta-Analysis of Individual Participant Data From Five Cohorts of Older Adults in Developed and Developing Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Mar;72(3):410–6.
213. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 2001 Jun;285(23):2987–94.
214. Loh KP, Mohile SG, Epstein RM, McHugh C, Flannery M, Culakova E, et al. Willingness to bear adversity and beliefs about the curability of advanced cancer in older adults. *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2506–13.
215. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc J-F, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 16;30(15):1829–34.
216. Brunello A, Fontana A, Zafferri V, Panza F, Fiduccia P, Basso U, et al. Development of an oncological-multidimensional prognostic index (Onco-MPI) for mortality prediction in older cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1069–77.
217. Angeli E, Chouahnia K, Canoui-Poitrine F, Duchemann B, Aparicio T, Paillaud E, et al. Development, validation and clinical impact of a prediction model for 6-month mortality in older cancer patients: The GRADE. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(5):4230–46.
218. Feliu Batlle J, Pinto A, Basterretxea L, Paredero Pérez I, Llabres E, Jimenez-Munarriz B, et al. Development and validation of an early death risk score for older patients treated with chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):12030.
219. Lund JL, Duberstein PR, Loh KP, Gilmore N, Plumb S, Lei L, et al. Life expectancy in older adults with advanced cancer: Evaluation of a geriatric assessment-based prognostic model. *J Geriatr Oncol*. 2021 Sep;
220. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero J-M, Sanchez M, Mari V, Moranne O,

- et al. Predicting early death in older adults with cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018;100:65–74.
221. Kanesvaran R, Li H, Koo K-N, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep;29(27):3620–7.
 222. Bourdel-Marchasson I, Diallo A, Bellera C, Blanc-Bisson C, Durrieu J, Germain C, et al. One-Year Mortality in Older Patients with Cancer: Development and External Validation of an MNA-Based Prognostic Score. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148523.
 223. Moth EB, Blinman P, Stefanic N, Naganathan V, Grimison P, Stockler MR, et al. Estimating survival time in older adults receiving chemotherapy for advanced cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020 May;11(4):617–25.
 224. Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP, et al. Weight Change in Old Age and its Association with Mortality. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2001 Oct 1;49(10):1309–18.
 225. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* [Internet]. 1980 Oct 1;69(4):491–7.
 226. Landi F, Zuccala G, Gambassi G, Incalzi RA, Manigrasso L, Pagano F, et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Sep;47(9):1072–6.
 227. Wildes TM, Maggiore RJ, Tew WP, Smith D, Sun CL, Cohen H, et al. Factors associated with falls in older adults with cancer: a validated model from the Cancer and Aging Research Group. *Support Care Cancer*. 2018;26(10):3563–70.
 228. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Aug;36(22):2326–47.
 229. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36.
 230. Hosmer DW LS. *Applied logistic regression*. New York: Wiley Interscience; 1989.
 231. Kenis C, Milisen K, Flamaing J, Wildiers H, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):19–26.
 232. Ernst E. The prevalence of complementary/Alternative medicine in cancer. *Cancer* [Internet]. 1998 Aug 15;83(4):777–82.
 233. Sibbritt D, Adams J, Easthope G, Young A. Complementary and alternative medicine (CAM) use among elderly Australian women who have cancer. *Support Care Cancer*. 2003;11(8):548–50.
 234. Burhenn PS, McCarthy AL, Begue A, Nightingale G, Cheng K, Kenis C. Geriatric assessment in daily oncology practice for nurses and allied health

- care professionals: Opinion paper of the Nursing and Allied Health Interest Group of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5):315–24.
235. Falzon L, Emeruwa IO, Sundquist K, Inneh IA, Ting HH. Interventions to improve hospital patient satisfaction with healthcare providers and systems: A systematic review. 2018;26(7):596–606.
 236. Stark DPH, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1261–7.
 237. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, Temel JS, Pirl WF. Evidence-Based Treatment of Anxiety in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Mar 12;30(11):1197–205.
 238. López de San Vicente B, Pikabea F, Simon M, Dominguez N, Galve E, Sala M, et al. INTERVENTIONS TO IMPROVE SATISFACTION AFTER A GERIATRIC ASSESSMENT IN PATIENTS WITH LUNG CANCER. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov 1;10(6):S56.
 239. Hamaker ME, Schiphorst AH, Huinink B, Munster BC Van. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients – a systematic review. 2014;(November 2015).
 240. Hamaker ME, te Molder M, Thielen N, van Munster BC, Schiphorst AH, van Huis LH. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients – A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(5):430–40.
 241. Feliu J, Jiménez-Munárriz B, Basterretxea L, Paredero I, Llabrés E, Antonio-Rebollo M, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Patients with Cancer: A Multicenter Prospective Study. *Oncologist*. 2020/04/30. 2020 Oct;25(10):e1516–24.
 242. Kirkhus L, Šaltytė Benth J, Rostoft S, Grønberg BH, Hjermstad MJ, Selbæk G, et al. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer*. 2017 Aug;117(4):470–7.
 243. Siontis GCM, Tzoulaki I, Castaldi PJ, Ioannidis JPA. External validation of new risk prediction models is infrequent and reveals worse prognostic discrimination. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jan;68(1):25–34.
 244. Alibhai SMH, Breunis H, Gregg RW, Hansen AR, Warde PR, Timilshina N, et al. Validating the Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity prediction tool in older men receiving chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and extending it to androgen receptor targeted agents. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15_suppl):11510.
 245. Miraoui D, Yekrou D, Ghomari S, Chabni N. 1127P Cancer and Age Research Group (CARG) predicting chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *Ann Oncol*. 2021 Sep 1;32:S922.
 246. Homobono Martínez J. Ambitos culturales, sociabilidad y grupo doméstico en el País Vasco. *Rev Antropol Soc*. 1991;(0):83–114.
 247. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Dec;86(23):1766–70.

248. Tranvåg EJ, Norheim OF, Ottersen T. Clinical decision making in cancer care: a review of current and future roles of patient age. *BMC Cancer* []. 2018;18(1):546.
249. Kiely BE, Martin AJ, Tattersall MHN, Nowak AK, Goldstein D, Wilcken NRC, et al. The Median Informs the Message: Accuracy of Individualized Scenarios for Survival Time Based on Oncologists' Estimates. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Sep 3;31(28):3565–71.
250. Vasista A, Stockler M, Martin A, Pavlakis N, Sjoquist K, Goldstein D, et al. Accuracy and Prognostic Significance of Oncologists' Estimates and Scenarios for Survival Time in Advanced Gastric Cancer. *Oncologist*. 2019 Nov;24(11):e1102–7.
251. Stockler MR, Tattersall MHN, Boyer MJ, Clarke SJ, Beale PJ, Simes RJ. Disarming the guarded prognosis: predicting survival in newly referred patients with incurable cancer. *Br J Cancer*. 2006 Jan;94(2):208–12.
252. Mackillop WJ, Quirt CF. Measuring the accuracy of prognostic judgments in oncology. *J Clin Epidemiol*. 1997 Jan;50(1):21–9.
253. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. Vol. 67, CA: a cancer journal for clinicians. United States; 2017. p. 93–9.
254. 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.
255. Aaldriks AA, Maartense E, Nortier HJWR, van der Geest LGM, le Cessie S, Tanis BC, et al. Prognostic factors for the feasibility of chemotherapy and the Geriatric Prognostic Index (GPI) as risk profile for mortality before chemotherapy in the elderly. *Acta Oncol*. 2016;55(1):15–23.
256. Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Cascavilla L, et al. Development and validation of a multidimensional prognostic index for one-year mortality from comprehensive geriatric assessment in hospitalized older patients. *Rejuvenation Res*. 2008 Feb;11(1):151–61.
257. Bousquet G, Orri M, Winterman S, Brugière C, Verneuil L, Revah-Levy A. Breaking Bad News in Oncology: A Metasynthesis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Aug;33(22):2437–43.

9 ANEXOS

9.1 Anexo 1

Multidimensional Functional Assessment Questionnaire Subescala OARS

1. ¿Puede usar el teléfono...

- sin ayuda, incluyendo buscar un número telefónico y marcarlo;
- con algo de ayuda (puede responder el teléfono o marcar el número del operador en una emergencia, pero necesita un teléfono especial o ayuda para buscar el número de teléfono o marcar); o
- le es totalmente imposible usar el teléfono?

2. ¿Puede llegar a lugares a donde no se puede llegar caminando...

- sin ayuda (puede viajar solo/a en autobús, taxi o conduciendo su propio auto);
- con algo de ayuda (necesita que alguien lo/la ayude o que vaya con usted cuando viaja); o
- no puede viajar a menos que como medida de emergencia se disponga de un vehículo especializado, por ejemplo, una ambulancia?

3. ¿Puede salir a comprar alimentos o ropa...

- sin ayuda.
- con algo de ayuda (necesita que alguien vaya con usted siempre que va de compras); o
- le es totalmente imposible ir de compras.

4. ¿Puede preparar sus propias comidas...

- sin ayuda (planificar y cocinar comidas completas por sí mismo/a);
- con algo de ayuda (puede preparar algunas cosas pero no puede cocinar comidas completas por sí mismo/a); o
- le es totalmente imposible preparar las comidas.

5. ¿Puede hacer las labores del hogar...

- sin ayuda (puede fregar el suelo, etc.);
- con algo de ayuda (puede hacer labores del hogar livianos pero necesita ayuda con quehaceres pesados); o
- le es totalmente imposible hacer los quehaceres del hogar.

6. ¿Puede tomar sus propios medicamentos...

- sin ayuda (en las dosis correctas a la hora correcta);
- con algo de ayuda (puede tomar los medicamentos si alguien se los prepara o le recuerda tomarlos); o
- le es totalmente imposible tomar sus medicamentos?

7. ¿Puede administrar su propio dinero...

- sin ayuda (pagar cuentas, etc.);
- con algo de ayuda (puede hacer las compras diarias pero necesita ayuda para mantener la chequera y pagar las cuentas); o
- le es totalmente imposible administrar el dinero?

9.2 Anexo 2

Medical Outcomes Study (MOS) Physical Health

ACTIVIDADES	ME LIMITA MUCHO	ME LIMITA POCO	NO ME LIMITA NADA
1. Actividades vigorosas, como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes muy intensos	0	5	10
2. Actividades moderadas, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o jugar al golf	0	5	10
3. Levantar o cargar las bolsas del supermercado	0	5	10
4. Subir varios tramos de escaleras	0	5	10
5. Subir un tramo de escaleras	0	5	10
6. Inclinarsse, arrodillarse o agacharse	0	5	10
7. Caminar más de 2km	0	5	10
8. Caminar varias manzanas	0	5	10
9. Caminar 300mts	0	5	10
10. Bañarse o vestirse	0	5	10

MOS, Physical Functioning Scale – Stewart, A.L. and Ware, J.E., 1992

9.3 Anexo 3

Percepción subjetiva del paciente Índice Karnofsky

%	CRITERIOS
100	Normal; sin quejas; sin signos de enfermedad.
90	Puede realizar actividades normales; solo signos o síntomas leves de enfermedad.
80	Actividades normales con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.
70	Puede atender a sus propias necesidades, pero no puede realizar actividades normales ni hacer un trabajo activo.
60	Requiere ayuda ocasional, pero puede atender a la mayoría de sus necesidades personales.
50	Requiere ayuda considerable y atención médica frecuente.
40	Discapacitado/a; requiere atención y ayuda especiales.
30	Gravemente discapacitado/a; se aconseja la hospitalización aunque no hay un peligro inminente de muerte.
20	Muy enfermo/a; necesita hospitalización; requiere tratamiento de soporte activo.
10	Moribundo/a; procesos terminales que avanzan rápidamente.
0	Muerto/a.

9.4 Anexo 4

Charlson Comorbidity Index

1	<p>Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad del tejido conectivo Ulcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana</p>
2	<p>Hemiplejia Enfermedad renal moderada-grave Diabetes mellitus con afectación de órganos diana Cualquier tumor sin metástasis Leucemia (aguda o crónica) Linfoma</p>
3	<p>Enfermedad hepática moderada o severa</p>
6	<p>Tumor sólido con metástasis SIDA</p>

Infarto de miocardio. Antecedentes de hospitalización por IAM con alteraciones electrocardiográficas y/o enzimáticas.

Insuficiencia cardiaca congestiva. Antecedentes de disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna con respuesta favorable al tratamiento farmacológico (digoxina, diuréticos).

Arritmia. Pacientes con fibrilación auricular crónica, flutter, enfermedad del seno o arritmias ventriculares que precisan tratamiento crónico.

Enfermedad valvular. Incluye pacientes con estenosis y/o insuficiencia aórtica con afectación hemodinámica, estenosis y/o insuficiencia mitral y aquellos con válvula mitral o aórtica protésicas y aquellos con prolapso mitral sintomático, e hipertrofia asimétrica del septo que requieren tratamiento o insuficiencia tricúspide.

Enfermedad vascular periférica. Incluye claudicación intermitente o *by-pass* periférico, isquemia arterial aguda y aneurisma de aorta (torácica o abdominal) ≥ 6 cm de diámetro.

Enfermedad cerebrovascular. Historia de accidente cerebrovascular con secuelas mínimas o accidente isquémico transitorio.

Hemiplejia. Hemiplejia o paraplejia de cualquier causa.

Demencia. Evidencia de deterioro cognitivo crónico.

Otras alteraciones neurológicas. Enfermedad de Parkinson, convulsiones no controladas o síncope sin causa identificada.

9.5 Anexo 5

Mininutritional Assessment

ESTADO NUTRICIONAL

- ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 6 meses?
 - No
 - Sí

- Si la respuesta es sí, especifique _____ Kilogramos
- ¿Cuál es su peso en este momento? _____ Kilogramos
- ¿Cuál era su peso hace 6 meses? _____ Kilogramos

9.6 Anexo 6

Mental Health Inventory (MHI-18):

Tiempo	Todo	Mayor parte	Buena parte	Parte	Casi nunca	Nunca
1. ¿ha estado su vida diaria llena de cosas interesantes para usted?	5	4	3	2	1	0
2. ¿se sintió deprimido/a?	1	2	3	4	5	6
3. ¿se ha sentido amado/a y deseado/a?	5	4	3	2	1	0
4. ¿ha estado muy nervioso/a?	1	2	3	4	5	6
5. ¿ha controlado bien su comportamiento, sus pensamientos, sus emociones y sus sentimientos?	5	4	3	2	1	0
6. ¿se ha sentido tenso/a?	1	2	3	4	5	6
7. ¿se ha sentido calmado/a y tranquilo/a?	5	4	3	2	1	0
8. ¿se ha sentido emocionalmente estable?	5	4	3	2	1	0
9. ¿se ha sentido desanimado/a?	1	2	3	4	5	6
10. ¿ha sido capaz de relajarse sin dificultad?	5	4	3	2	1	0
11. ¿se ha sentido inquieto/a o impaciente?	1	2	3	4	5	6
12. ¿le ha cambiado mucho el humor o ha estado dándole muchas vueltas a algo?	1	2	3	4	5	6
13. ¿se ha sentido alegre o despreocupado/a?	5	4	3	2	1	0
14. ¿se ha sentido decaído/a o muy decaído/a?	1	2	3	4	5	6
15. ¿ha estado feliz?	5	4	3	2	1	0
16. ¿sintió que nada lo/la ilusionaba?	1	2	3	4	5	6
17. ¿se ha sentido tan mal de ánimo que nada podía animarlo/a?	1	2	3	4	5	6
18. ¿se ha sentido con ansiedad o preocupado/a?	1	2	3	4	5	6

9.7 Anexo 7

Medical Outcomes Study (MOS) Social Support Survey

SOPORTE SOCIAL	1 En ningún momento / 2 Una pequeña parte del tiempo / 3 Parte del tiempo / 4 La mayor parte del tiempo / 5 Todo el tiempo				
1. Alguien que le ayude si debe guardar cama .	1	2	3	4	5
2. Alguien con quien puede contar para que lo/la escuche cuando necesita hablar.	1	2	3	4	5
3. Alguien que le dé buenos consejos sobre una situación crítica .	1	2	3	4	5
4. Alguien que le lleve al médico si lo necesita .	1	2	3	4	5
5. Alguien que le dé información para ayudarlo/a a entender una situación.	1	2	3	4	5
6. Alguien en quien confiar o con quien hablar de usted o de su problema .	1	2	3	4	5
7. Alguien que le prepare las comidas si no puede hacerlo .	1	2	3	4	5
8. Alguien cuyos consejos realmente desea	1	2	3	4	5
9. Alguien que lo/la ayude con sus tareas diarias si está enfermo/a	1	2	3	4	5
10. Alguien con quien compartir sus preocupaciones y temores más íntimos .	1	2	3	4	5
11. Alguien a quien acudir para que le sugiera cómo lidiar con un problema personal	1	2	3	4	5
12. Alguien que comprenda sus problemas.	1	2	3	4	5
MOS, Social Activities – Stewart, A.L. and Ware, J.E., 1992					
ACTIVIDADES SOCIALES					
Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto tiempo han interferido su salud física o sus problemas emocionales en sus actividades sociales (como visitar amigos, familiares, etc.)?	1	2	3	4	5
En comparación con su nivel habitual de actividades sociales, ¿han disminuido, han seguido igual o han aumentado sus actividades sociales durante los últimos 6 meses debido a un cambio en su estado físico o emocional?	1	2	3	4	5
En comparación con otras personas de su edad, ¿sus actividades sociales están más limitadas o menos limitadas por su salud física o sus problemas emocionales?	1	2	3	4	5

9.8 Anexo 8

Time up and go TUG test

INSTRUCCIONES: La prueba cronometrada de movilidad funcional básica mide el tiempo (en segundos) que tarda una persona en levantarse de una silla común con brazos (con el asiento a una altura aproximada de 46 cm [aproximadamente 1.5 pies]), caminar una distancia de 3 metros (aproximadamente 10 pies), dar vuelta, regresar a la silla y sentarse de nuevo. El sujeto lleva su calzado habitual y los dispositivos de ayuda para caminar que suele utilizar (ninguno, bastón, andador, etc.). No se le proporciona ayuda física. La persona comienza con la espalda recostada en la silla, el brazo apoyado sobre el brazo de la silla y el dispositivo de ayuda para caminar a la mano. Se le indica que cuando le digan “ya”, tiene que levantarse y caminar a una velocidad cómoda y segura hasta una línea que se encuentra en el piso, a 3 metros de distancia (aproximadamente 10 pies), dar vuelta, regresar a la silla y sentarse de nuevo. La persona ensaya la prueba de principio a fin una vez para familiarizarse con ella antes de que se mida el tiempo. Para medir el tiempo de ejecución se puede usar un reloj de pulsera con segundero o un cronómetro.

Tiempo que se tarda en realizar la prueba de movilidad funcional básica __ __ . __ segundos.

9.9 Anexo 9

The Blessed Orientation-Memory-concentration (BOMC) test

PRUEBA DE ORIENTACIÓN, MEMORIA Y CONCENTRACIÓN DE BLESSED*					
	Respuesta del paciente	Número máximo de errores	Puntuación	Ponderación	Puntuación final
1. En qué <u>año</u> estamos? [sin mirar el calendario]	_____	1	___	x 4 =	___
2. En qué <u>mes</u> estamos? [sin mirar el calendario]	___	1	___	x 3 =	___
Frase para memorizar: Repita esta frase: 'Juan Pérez, Calle Magnolias 42, Madrid'					
3. Aproximadamente qué <u>hora</u> es? [dentro del plazo de 1 hora]	____ : ____ (horario de 24 horas)	1	___	x 3 =	___
4. <u>Cuente</u> hacia atrás de 20 a 1.		2	___	x 2 =	___
5. Diga los meses en orden inverso.		2	___	x 2 =	___
6. Repita la frase que le dije que memorizara.		5	___	x 2 =	___
Puntuación TOTAL:					___

Puntuación: En las preguntas 1 a la 3, la respuesta es correcta (puntuación de 0) o incorrecta (puntuación de 1). En las preguntas 4 a la 6, agregue un punto por cada error (en las preguntas 4 y 5 el número máximo de errores es 2; en la pregunta 6, el número máximo de errores es 5); sume todas las puntuaciones en la columna titulada "Puntuación final". Se excluirán del análisis los datos de los participantes en quienes se determine un deterioro de capacidad cognitiva indicado por una puntuación de 11 o más en la prueba de orientación, memoria y concentración. Puntuación máxima = 28.

* Blessed OMC – Katzman, R., et al., 1983; Kawas, C., et al., 1995

9.10 Anexo 10

TRATAMIENTO HABITUAL:

- ¿Está tomando algún medicamento?
 - Sí No
- ¿Cuántos medicamentos recetados está tomando? ____ medicamentos
- ¿Cuántos más medicamentos no prescritos está tomando? ____ medicamentos
- ¿Cuántas hierbas y vitaminas está tomando? ____ hierbas y vitaminas

9.11 Anexo 11

SÍNDROMES GERIÁTRICOS

¿Cuántas veces se ha caído en los últimos 6 meses? ____ _

¿Cómo tiene la vista (con gafas o lentes de contacto)?
Excelente Buena Regular Mala Completamente ciego/a

¿Cómo es su capacidad para oír (con audífono, si es necesario)?
Excelente Buena Regular Mala Completamente sordo/a

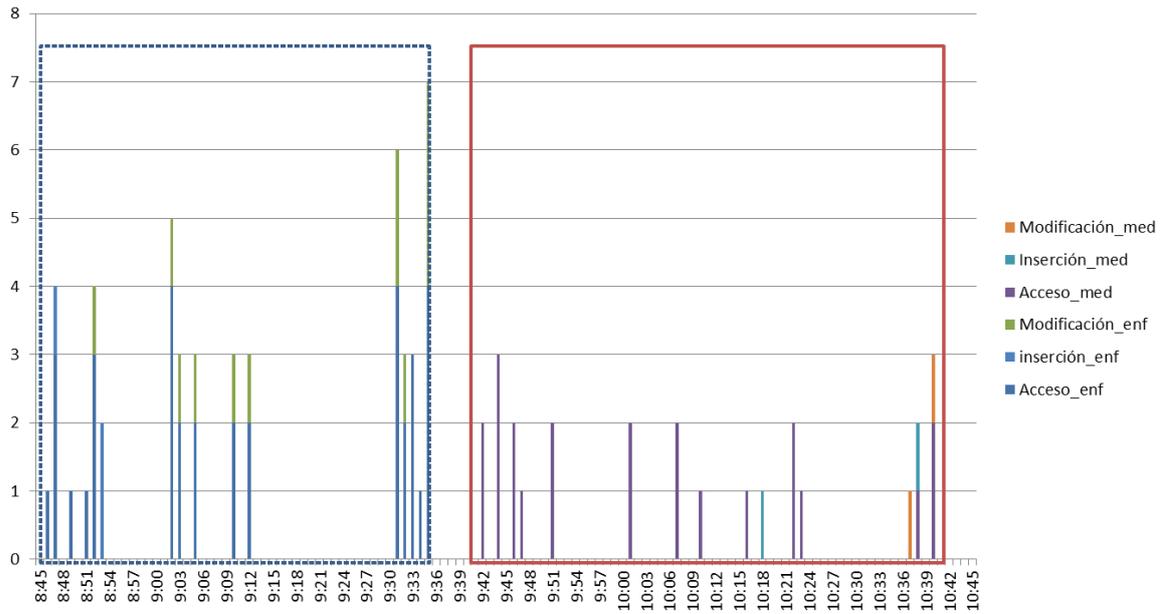
¿Tiene en este momento algún otro problema físico o enfermedad (fuera de los que se mencionan en las preguntas 1 a 3) que afecte su salud de manera importante?

No Sí

Si la respuesta es sí, especifique

9.12 Anexo 12

Tiempo de la valoración geriátrica integral



9.13 Anexo 13

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN DE VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

¿Había alguna pregunta difícil de entender?

No

Sí

¿El tiempo que tardó en responder a todas las preguntas fue demasiado largo, adecuado o demasiado corto?

Largo

Adecuado

Corto

¿Le parecieron molestas algunas de las preguntas?

No

Sí

Si la respuesta es sí ¿Qué preguntas quitaría?

¿Cree que al cuestionario le faltaron preguntas importantes?

No

Sí

¿Cuál sería su satisfacción sobre la entrevista realizada?
Siendo 1 Nada satisfecho, y 10 completamente satisfecho

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9.14 Anexo 14

INSTRUCCIONES PARA LA GRADUACIÓN DE TOXICIDAD:

- Si el paciente no debería tener los síntomas que refiere en caso de no recibir quimioterapia, debe ser registrado como secundario al tratamiento.
- Si las toxicidades pueden quedar descritas en un ítem no deben ser registradas de forma independiente (No categorizar disnea / leucocitosis / infección pulmonar si el paciente tiene neumonía).
- Deshidratación secundaria a náuseas/vómitos/diarrea debemos cuantificarla a parte.
- Si el ECOG PS sube a 2 equivaldría a astenia G2 a no ser que se caracterice por otra causa.
- Cuando graduemos toxicidad por pérdida de peso, debemos usar el peso basal habitual.
- Cuantificar toxicidades en relación a premedicación.
- La hiperglucemia no cuenta en caso de diabetes o tratamiento esteroideo activo.
- Elevación de creatinina: Grado 2 (Si no condiciona afectación renal).

9.15 Anexo 15

Escala CARG Chemotoxicity calculator, variables y ponderación de riesgo.

Modelo predictivo y algoritmo para la toxicidad a la quimioterapia		
Variable	Valor/Respuesta	Puntuación
Edad	≥72 años	2
	<72 años	0
Diagnóstico	Tumores Gastrointestinales o Genitourinarios	2
	Otros	0
Dosis QT	Estándar	2
	Reducida	0
Número de fármacos previstos	Poliquimioterapia	2
	Monoterapia	0
Hemoglobina	<11gr/dL (Varón), < 10 gr/dl (Mujer)	3
	≥11gr/dL (Varón), ≥ 10 gr/dl (Mujer)	0
Aclaramiento creatinina (Fórmula de Jelliffe)	<34 mL/min	3
	≥34 mL/min	0
¿Cómo es tu audición? (Con prótesis auditiva si necesaria)	Justa, Pobre, totalmente perdida	2
	Buena o excelente	0
¿Número de caídas en el último mes?	≥1	3
	Ninguna	0
¿Puede tomar de forma autónoma su medicación?	Con alguna ayuda / Incapaz	1
	Sin ayuda	0
¿Le limita su salud caminar una manzana?	De alguna manera / Me limita mucho	2
	No me limita nada	0
Durante las últimas 4 semanas, cuanto ha afectado su estado físico o emocional a sus actividades sociales	Me ha limitado algo de tiempo, mucho tiempo o todo el tiempo	1
	No me limitado nada o una pequeña parte del tiempo	0

9.16 Anexo 16

Escala GESTA, variables y ponderación de riesgo de mortalidad precoz.

Modelo predictivo y algoritmo para la mortalidad precoz		
Variable	Valor/Respuesta	Puntuación
Estadio	I – III	0
	IV	3
Albúmina	> 3.5gr/dl	0
	≤3.5gr/dL	3
ECOG PS	0 – 1	0
	2	2
Índice de masa corporal	≥23kg/m ²	0
	<23 Kg/m ²	2
Hemoglobina	≥ 11 g/dL	0
	< 11g/dL	2
Gama glutamil transferasa	<130	0
	≥ 130	1
Actividades básicas de la vida diaria	> 5	0
	≤ 5	1

