

# ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):124-131

## Métodos de evaluación de fragilidad en el adulto mayor oncológico. Proyecto ONCOFRÁGIL

María José Molina-Garrido<sup>a</sup>, Carmen Guillén-Ponce<sup>b</sup>

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

(b) Servicio de Oncología Médica del Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Recibido el 10 de marzo de 2017; aceptado el 15 de junio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Fragilidad.  
Cáncer.  
Valoración Geriátrica Integral.  
Supervivencia.  
Validación.

### Resumen:

**Introducción.** El alto porcentaje de individuos de edad avanzada con diagnóstico de cáncer y la ausencia de estudios específicos, a nivel español, que permitan una valoración adecuada de estos pacientes, y de la detección de fragilidad, plantea la necesidad de investigar en este campo. Por este motivo, se elaboró el Proyecto ONCOFRÁGIL, con la finalidad de: 1) Caracterizar la población de individuos de edad avanzada diagnosticados de cáncer en nuestra área, analizando su reserva fisiológica; 2) Identificar parámetros de reserva fisiológica como indicadores de fragilidad en el adulto mayor oncológico; 3) Conocer la prevalencia de fragilidad y comparar distintos cuestionarios de cribado de fragilidad en estos pacientes; 4) Validar escalas pertenecientes a la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en población oncológica; y 5) Elaborar un nomograma predictor de supervivencia en Oncogeriatría.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo con pacientes oncológicos mayores de 70 años. Se recogieron datos referentes a la reserva funcional y cuestionarios de detección de fragilidad. Se evaluará cómo cambian los dominios de la VGI y los parámetros de reserva fisiológica tras la administración de quimioterapia durante 4 meses; se determinará la capacidad predictora de fragilidad de distintos cuestionarios comparándolos con un modelo específico de VGI; se validarán distintos cuestionarios, previamente utilizados en población geriátrica en general; y se analizará qué factores son predictivos de mortalidad.

**Conclusiones.** El proyecto ONCOFRÁGIL permitirá mejorar la evaluación del adulto mayor oncológico, la detección de fragilidad en estos pacientes y la elaboración de un nomograma predictor de supervivencia, que facilite la toma de decisiones.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**KEY WORDS**

Frailty.  
Cancer.  
Geriatric Comprehensive Assessment.  
Survival.  
Validation.

**Methods to evaluate frailty in elderly patients with cancer. ONCOFRAGIL Project****Abstract:**

*Introduction.* The high percentage of elderly individuals diagnosed with cancer and the absence of specific studies in Spain that allow an adequate evaluation of these patients, and the detection of frailty, raises the need to investigate in this field. For this reason, the ONCOFRAGIL Project was developed, with the aims of: 1) To characterize elderly patients diagnosed with cancer in our area, analyzing their physiological reserve; 2) To identify parameters of physiological reserve as indicators of frailty in cancer; 3) To determine the prevalence of frailty and to compare different frailty screening tests in these patients; 4) To validate scales belonging to the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in cancer population; and 5) To elaborate a nomogram with ability to predict survival in Geriatric Oncology.

*Material and methods.* Prospective study with cancer patients over 70 years of age, consecutively assessed at the Cancer in the Elderly Unit at our hospital. Information regarding frailty was collected through the functional reserve at different levels of the organism, as well as frailty screening questionnaires. We will evaluate how the CGA domains and the physiological reserve parameters change after 4 months of treatment with chemotherapy. The capacity of different questionnaires to predict frailty will be determined by comparing them with a specific model of CGA, designed for oncological patients. Different questionnaires, previously used in geriatric population, will be validated in geriatric and oncologic population. We will analyze which factors are predictive of mortality in this area.

*Conclusions.* The ONCOFRAGIL project could improve the detection of frailty in older cancer patients and could let develop a nomogram to predict survival, which should facilitate the decision making process in these patients.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**Introducción**

Entender la fragilidad se ha convertido en el foco de numerosas investigaciones, pero, por el momento, no existe una definición universalmente aceptada. El concepto de fragilidad viene desarrollándose en las dos últimas décadas. Desde el primer artículo que hacía referencia a este término, publicado en 1953<sup>1</sup>, y el primero que se refería a “fragilidad en el adulto mayor”, publicado en 1991<sup>2</sup>, el número de publicaciones con este término se ha multiplicado por diez en la actualidad.

La fragilidad es un síndrome biológico del adulto mayor que se caracteriza por la pérdida de reserva en múltiples órganos y sistemas. Puede desencadenarse por una enfermedad, por la falta de actividad, por un aporte nutricional insuficiente, por estrés y/o por los cambios fisiológicos asociados a la edad. En los pacientes frágiles existe una menor capacidad de iniciar las respuestas fisiológicas necesarias para mantener la homeostasis en un momento de estrés agudo. Una vez que el individuo se convierte en frágil, se inicia una espiral de procesos, progresivos, que conducen a la incapacidad del paciente y finalmente a su muerte<sup>3</sup>.

Los sistemas orgánicos tienen un “exceso” de función y un margen de pérdida del 70%. Cuando la función normal se aproxima al 30% de su valor, la vulnerabilidad es máxima; por debajo de estos valores aparece la insuficiencia (discapacidad) y cuando estos valores se acercan al 0-10%, aparece el “fallo para el desempeño” o “síndrome de declive o de declinar funcional” (*failure to thrive*)<sup>4</sup>. Existe

unanimidad en cuanto a que no se trata de un proceso de “todo o nada”, sino de una evolución continua desde la no-fragilidad hasta la fragilidad<sup>5</sup>.

A lo largo de los últimos 25 años se han propuesto numerosos criterios para diagnosticar la fragilidad, la mayoría de ellos, en relación con sus mecanismos causales<sup>6-9</sup>. Actualmente, existe una tendencia a considerar la fragilidad con su fenotipo, como un síndrome geriátrico más, en base a una serie de criterios clínicos objetivos de valoración, enunciados por Fried et al<sup>10</sup>, que son la pérdida de peso no intencionada (más de 4,5 kg en el último año), la debilidad medida por la fuerza de prensión ( $\leq$  percentil 20 en fuerza ejercida al presionar un dinamómetro manual), baja energía y resistencia según la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), lentitud en la velocidad de la marcha ( $\leq$  percentil 20 en el tiempo empleado en recorrer 5 metros a velocidad habitual) y nivel de actividad bajo ( $\leq$  percentil 20 en cuanto al consumo de Kcal por semana, ajustado por sexo)<sup>10</sup>. Estos autores consideran frágil aquel paciente con 3 o más de estos criterios, y prefrágil, si sólo presenta 1 ó 2. En la actualidad, hay distintos constructos de fragilidad en el adulto mayor, como el índice SOF (un índice más simple, ya que sólo consta de 3 componentes), que predice el riesgo de caídas, incapacidad, fracturas y muerte con la misma eficacia que el índice de Fried<sup>11</sup>.

Actualmente, existe otro abordaje de la fragilidad. En dicho abordaje, la fragilidad se relaciona con la acumulación de múltiples déficits que puede que no estén relacio-

nados por nexos fisiopatológicos comunes. El paradigma de esta concepción de la fragilidad son los índices acumulativos de fragilidad de Rockwood<sup>12</sup> y Kulminski<sup>13</sup>. Estos índices también predicen malos resultados de salud, pero carecen de un fenotipo definido y pueden presentar poca sensibilidad al cambio.

Por último, en el ámbito de la Oncogeriatría, también se ha empleado un índice de fragilidad construido a partir de la Valoración Geriátrica Integral (VGI), el denominado FI-CGA<sup>14-16</sup>. Este índice se calcula a partir del número de escalas o cuestionarios de la VGI, en los que se detecte algún déficit, y permite detectar fragilidad, riesgo de fragilidad o ausencia de la misma. Existen distintos modelos de VGI descritos en la literatura oncogeriátrica, entre los que destacan el de Balducci<sup>17</sup>, el de Ingram et al<sup>18</sup>, el de Repetto et al<sup>19</sup>, el de Hurria<sup>20</sup>, el de Overcash et al, que es un modelo abreviado<sup>21</sup>, y el de Molina-Garrido y Guillén-Ponce, el único modelo diseñado específicamente para población oncológica anciana española<sup>22</sup>. Por el momento, no existe unanimidad en cuanto al modelo a utilizar. En estos modelos, las dimensiones evaluadas y las herramientas y escalas empleadas para evaluarlas, son distintas. Esta falta de unanimidad dificulta que los resultados sean homogéneos y comparables entre sí. Por este motivo, sería interesante que se generalizara el uso de un mismo modelo, al menos, a nivel nacional.

Algunos estudios del ámbito de la Oncogeriatría han utilizado el número de dominios de la VGI como el método para detectar al paciente frágil y para toma las decisiones<sup>23</sup>; en otros, el proceso de toma de decisiones se basaba en el tipo de dominios deficitarios de la VGI<sup>24, 25</sup>. Otros estudios, por el contrario, han empleado el fenotipo de fragilidad de Linda Fried<sup>26</sup>, o incluso han comparado dicho fenotipo con una herramienta de cribado de fragilidad (VES-13)<sup>27</sup>.

Con este estudio, se pretende aumentar la evidencia científica acerca del uso de distintas herramientas necesarias para la valoración del paciente adulto con cáncer y la obtención y la comparación de variables, en especial, relacionadas con la fragilidad, que faciliten la toma de decisiones en dicho grupo poblacional.

Este proyecto supone la ampliación de un proyecto previo, titulado "La pérdida de reserva orgánica como detector de fragilidad en ancianos con cáncer tratados con quimioterapia", que fue becado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el año 2009.

## Objetivos

Este estudio se planteó con la finalidad de conseguir una serie de objetivos.

### A) Objetivos primarios

1) Caracterizar la población de individuos de edad avanzada diagnosticados de cáncer en nuestra área, analizando su reserva fisiológica; 2) Identificar parámetros de reserva fisiológica como indicadores de fragilidad en el adulto mayoranciano oncológico; 3) Conocer la prevalencia de fragilidad y comparar distintos cuestionarios de cribado de fragilidad en estos pacientes; 4) Validar escalas pertenecientes a la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en

población oncológica; y 5) Elaborar un nomograma predictor de supervivencia en Oncogeriatría.

### B) Objetivos secundarios

1) Conocer la relación existente entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad en esta población. 2) Establecer límites de normalidad de la fuerza prensora palmar cilíndrica, palmar esférica y pinza bidigital subtermino lateral en la población anciana con diagnóstico de cáncer, de la provincia de Cuenca. 3) Comparar la escala de Crockcroft y Gault y la fórmula aMDRD como métodos para calcular el aclaramiento de creatinina en el adulto mayor oncológico.

## Material y métodos

### A) Diseño

Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en el marco de la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca.

### B) Periodo del estudio

La inclusión de pacientes se llevó a cabo durante 2 años, entre enero 2011 y enero 2013. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes a los 4 meses desde la inclusión en el estudio. En diciembre de 2014 se determinó a situación de cada paciente para efectuar un análisis de supervivencia.

### C) Sujetos de estudio y criterios de selección

Todos los pacientes  $\geq 70$  años, valorados de forma consecutiva, con diagnóstico de cáncer, que acudieran a la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica de dicho hospital.

#### C.1) Criterios de inclusión

Pacientes que cumplieran los siguientes criterios: Edad  $\geq 70$  años; diagnóstico de cáncer sólido, de cualquier tipo y cualquier estadio (en la sección de Oncología Médica no se evalúan ni se tratan los tumores hematológicos; estas neoplasias corresponden al ámbito del Servicio de Hematología); no estar ingresado en el hospital en el momento de inclusión en el estudio (si hubiera estado ingresado recientemente, debieran haber transcurrido, al menos, dos semanas tras el alta del paciente); habla española o inglesa. Para cualquier otro idioma, el paciente debía ir acompañado de un traductor o intérprete, que permitiera que la comprensión del paciente fuera la adecuada; dar su consentimiento, por escrito, de la aceptación de participar en este estudio.

#### C. 2) Criterios de exclusión

No se podía incluir a los pacientes que reunieran alguno de los siguientes criterios: Haber estado ingresado en el hospital durante las dos semanas previas a la inclusión en el estudio (la situación funcional podría estar afectada como consecuencia de dicho ingreso); en caso de incapacidad de la lectura del consentimiento, negativa de los familiares y/o acompañantes a colaborar con el paciente en

la cumplimentación del cuestionario; negativa del paciente a firmar el documento de consentimiento informado; diagnóstico de demencia en ausencia de un cuidador principal que nos ayude a cumplimentar los datos referentes a la VGI.

## D) Variables

### D.1) Variables que caracterizan la población de estudio

Edad; sexo (hombre/mujer); nivel cultural o de estudios (analfabeto; lee y escribe; estudios primarios o más avanzados); estado civil (casado/a; viudo/a; soltero/a; divorciado/a).

### D.2) Variables relacionadas con el tumor

Tipo de tumor (cáncer de mama o ginecológico; cáncer del tracto digestivo; cáncer de pulmón; cáncer urológico o prostático; otros tumores sólidos); estadio tumoral (estadios I-III; estadio IV); tipo de tratamiento (quimioterapia asociada o no a un agente biológico; agente biológico en monoterapia; otros tratamientos).

### D.3) Variables de fragilidad relacionadas con la reserva del organismo (reserva fisiológica)

Para evaluar la reserva muscular, se determinó la fuerza de prensión manual (prensión palmar, esférica y *pinch gauge*), la función de miembro inferior (velocidad de la marcha) y el índice de masa muscular esquelética; para evaluar la reserva cognitiva se utilizó el cuestionario de Pfeiffer<sup>28</sup>; para evaluar la reserva respiratoria se determinó el *peak-flow* y para evaluar la reserva renal, el aclaramiento de creatinina. Los métodos de evaluación de cada una de estas variables se especifican a continuación. Para determinar la fuerza de prensión manual se emplearon distintos tipos de dinamómetros: 1) Un dinamómetro de prensión palmar cilíndrica (presión en la que intervienen los dedos y la palma de la mano; es una prensión de fuerza para tomar objetos pesados y voluminosos), en concreto, el dinamómetro de Jamar (<http://www.sammonspreston.com>), con registro de fuerza en kilogramos, con una precisión de 0,5 kg (unidad de masa); 2) Un dinamómetro de prensión palmar esférica (presión en la que intervienen los dedos y la palma de la mano; es una prensión de fuerza para tomar objetos pesados y voluminosos), en concreto el dinamómetro de prensión palmar esférica Martin Vigorimeter o vigorímetro (<http://www.elmed.com/The-rapy/vigorimeter.htm>), medido en bar (unidad de presión). El tamaño del vigorímetro debe permitir un agarre firme y constante del instrumento en la posición de prensión esférica, con antebrazo en supinación. 3) Por último, se empleó también un dinamómetro de prensión de pinza (referida a la pinza bidigital subtermino digital; involucra pulgar e índice y permite tomar objetos con precisión), el dinamómetro Jamar Pinch Gauge, medido en kilogramos (tomado en este caso como unidad de masa) ([http://www.rehaboutlet.com/pinch\\_gauges.htm](http://www.rehaboutlet.com/pinch_gauges.htm)). El pinzómetro se coloca frente a la mano evaluada con el fin de permitir una adecuada re-

alización de la pinza lateral entre el índice y pulgar en cada uno de los casos.

Se lleva a cabo con la mano dominante, iniciando las mediciones con dinamómetro, luego vigorímetro, y por último, pinzómetro. Las variables de estudio se miden en 2 ocasiones, y se escoge la de mayor valor. Se considera un intervalo de 60 segundos como mínimo para favorecer la recuperación fisiológica del músculo y evitar fatiga muscular<sup>29</sup>. La función de miembro inferior se evaluó mediante la velocidad de la marcha, a paso rápido o confortable, en una distancia de 5 metros.

Para evaluar la reserva muscular, se usó el impedanciómetro Tanita BC-418 Segmental. Con la fórmula de Janssen se calculó el índice de masa muscular esquelética total (con el valor de la impedancia medido en ohmios y el valor de la altura medido en metros)<sup>30,31</sup>.

La reserva respiratoria se registró mediante la determinación del *peak-flow*. El flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak-flow* es el mayor flujo que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada. Se expresó en litros/minuto. La medición del *peak-flow* se determinó en posición de pie, utilizando el Astech peak flow meter. Se colocaba el indicador a cero. Se sujetaba el medidor en posición horizontal sin interferir con el dedo en el recorrido del indicador. Se efectuaba una inspiración máxima y se cerraban los labios alrededor de la boquilla, evitando bloquear la salida del aire con la lengua; se debía soplar de forma explosiva lo más rápido y fuerte posible, realizar la lectura y anotar su valor. Posteriormente, se colocaba el indicador a cero, y se repetía el proceso dos veces más, registrándose el valor más alto. Estudios recientes indican que la función pulmonar es un predictor independiente de mortalidad en el adulto mayor<sup>32</sup>.

La reserva renal se determinó mediante el aclaramiento de creatinina. Las cifras de creatinina sérica se usan habitualmente como un fiel indicador de la función renal de los pacientes. Sin embargo, en los adultos mayores, cuya masa muscular suele estar disminuida (y por tanto está disminuida la cantidad de "materia prima" para generar creatinina), la relación entre creatinina y función renal puede no ser tan fiable. Por este motivo, el aclaramiento de creatinina, calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault, es un parámetro de función renal más fiable que el valor de creatinina sérica<sup>33</sup>. También se calculó el aclaramiento mediante la fórmula aMDRD, que es el principal método aconsejado por la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) para el cálculo del aclaramiento de creatinina en el paciente de edad avanzada oncológico.

### D.4) Variables de fragilidad basadas en cuestionarios

Escala VES-13, cuestionario de Barber (se determina en la primera visita, y 48-72 horas después, para conocer la concordancia entre ambas determinaciones, y, por tanto, la variabilidad intraobservador y proceder a su validación); cuestionario G-8; índice SOF; criterios de Rockwood; criterios de Linda Fried. Estas variables se dicotomizaron para la detección de fragilidad según los puntos de corte indicados en la Tabla 1.

**Tabla I**  
**Dicotomización de los cuestionarios/escalas de cribado de fragilidad y de la VGI**

Cuestionario	No frágil	Frágil
Linda Fried	<3	≥3
VES-13	<3	≥3
G-8	>14	≥14
Barber	0	≥1
SOF	<2	≥2
Rockwood	<1	≥1
FI-CGA	<2	≥2

**D. 5) Modelo de Valoración Geriátrica Integral específico** para adultos mayores con diagnóstico de cáncer en España, compuesto por distintas escalas, diseñado por los investigadores de este proyecto<sup>22</sup>: Índice de Barthel, índice de Lawton-Brody, escala socio-familiar de Gijón, cuestionario de Pfeiffer, escala MNA-SF (en el modelo previo, se empleó el cuestionario NSI o Determine). Éste fue el *gold-standard* que se empleó en la validación del cuestionario NSI o Determine; índice de Charlson, que fue el *gold-standard* para llevar a cabo la validación de otro índice de comorbilidad, el ACE-27; consumo de fármacos. Se añadió la escala de depresión de Yesavage al modelo inicial ya publicado<sup>22</sup>. Se añadieron también escalas de valoración de situación basal: ECOG e Índice de Karnofsky.

Se procedió a la dicotomización de cada una de estas escalas, según se indica en la Tabla 2. Posteriormente, se creó el índice de fragilidad basado en la VGI (FI-CGA), en función a que hubiera <2 dimensiones con déficit (paciente no frágil) o ≥2 dimensiones con déficit (paciente frágil) (Tabla 2).

#### **D.6) Variables de resultado o dependientes**

Se obtuvo una variable final (VF) para cada una de las variables de resultado de los parámetros de reserva funcional, mediante la resta del valor final (a los 4 meses de la inclusión) y el inicial (en el momento de la inclusión). Esta VF permitirá conocer si la diferencia ha sido o no, mayor al 30%. También se analizó la mortalidad y sus causas en diciembre de 2014.

#### **D. 7) Registro de variaciones**

Paciente que acuda solo al Hospital de Día y no sea capaz de comprender la finalidad del estudio, aunque exprese su deseo de participar tras informar a la familia; paciente que acuda al Hospital de Día acompañado por un familiar de edad similar, y no tengamos certeza de que hayan comprendido bien la finalidad del estudio; o decisión de abandonar el estudio una vez iniciado éste.

#### **E) Consideraciones éticas**

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital General Virgen de la Luz de

Cuenca, y todos los participantes debían proceder a la lectura y a la firma del documento de consentimiento informado para poder ser incluidos en el mismo.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su historia clínica o facilitados por el paciente, han sido tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Cada participante tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio han sido objeto de comprobación. Esta comprobación la ha realizado el investigador principal / investigadores colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio se han identificado mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores puede relacionar dichos datos con cada individuo y con su historia clínica.

#### **F) Tamaño muestral**

El objetivo principal del estudio es el de caracterizar la población de adultos mayores diagnosticados de cáncer del área de Cuenca, detectando la fragilidad en los mismos y analizando su reserva funcional y orgánica. Al tratarse de un objetivo puramente descriptivo, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra en base a la estimación por intervalo de una proporción. Para ello se utilizó el caso de máxima indeterminación, una proporción del 50%. Para obtener un intervalo de confianza bilateral del 95% de una proporción del 50%, con una amplitud máxima del 14%, sería necesario reclutar 196 pacientes. Se esperaba un 10% de pacientes con datos faltantes (o no válidos) por lo que es preciso reclutar un total de 216 pacientes.

#### **G) Recogida de datos y análisis estadístico**

La recogida de datos se llevó a cabo por la investigadora principal del proyecto (MJMG) en la primera visita del paciente, después de que éste hubiera sido informado y hubiera dado su consentimiento a participar en el mismo. Los datos referentes a la VGI y a las variables de reserva fisiológica se recogieron de nuevo a los 4 meses. En diciembre de 2014, se registró si se había producido o no el fallecimiento de cada paciente, y el motivo del mismo.

El análisis estadístico que corresponde a este tipo de estudio se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 19.0. Dicho análisis incluyó una serie de pasos: análisis descriptivo de los datos, utilizando media, mediana, desviación típica y percentiles en las variables cuantitativas, y porcentajes en las cualitativas.

En cuanto a los parámetros de reserva fisiológica: Para identificar si existía o no diferencias significativas entre cada una de las variables a estudio (momento de inclusión y 4 meses después), se empleó la prueba t de Student-Fisher para datos apareados (si la muestra no seguía una distribución normal, se empleó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon). Las variables en las que la diferencia era >30% se consideraron variables predictoras de fragilidad, y se utilizaron para el siguiente análisis. Se efectuó una prueba de chi cuadrado, para conocer cuáles de los pará-

**Tabla II**  
**Puntos de corte para definir déficit en cada una de las dimensiones de la VGI**

Dimensión	Cuestionario utilizado	Punto de corte para definir déficit
Situación basal	ECOG	≥2
Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)	Escala de Barthel	<60
Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)	Índice de Lawton-Brody	≤3 en hombres y <8 en mujeres
Estado nutricional	MNA-SF	≤11
Estado cognitivo	Cuestionario de Pfeiffer	≥3 errores en personas con nivel cultural medio o superior. ≥4 errores si bajo nivel educacional (no lee ni escribe)
Estado de ánimo	Escala de Yesavage	≥6
Situación social	Escala socio-familiar de Gijón (versión de Barcelona)	≥8
Número de fármacos	Número de fármacos que consume actualmente	≥5
Comorbilidad	Índice de Charlson	≥3

metros en los que se hubiera producido una pérdida >30%, se asociaban a una puntuación ≥3 en el cuestionario de Linda Fried.

A partir de la Valoración Geriátrica Integral (VGI), se obtuvo una nueva variable, categórica, FI-CGA (índice de fragilidad obtenido a partir de la VGI), en función a que hubiera <2 o ≥2 escalas de dicha VGI, que puntuaran de forma deficitaria. También se procedió a la dicotomización de los cuestionarios de cribado de fragilidad empleados en este estudio. De esta forma, se calculó: sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada uno de ellos, para detectar fragilidad (comparando siempre con la VGI); capacidad predictiva de fragilidad de cada una de ellas, medida mediante el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC; comparación de los valores de AUC mediante el estadístico de McNeil; determinación del mejor punto de corte de los cuestionarios que aún no se han empleado de forma específica en el adulto mayor oncológico (cuestionario de Barber, índice SOF y criterios de Rockwood).

Se analizó la consistencia interna (alfa) del cuestionario de Barber, con dos determinaciones consecutivas de dicho cuestionario en cada paciente, separadas entre 48 y 72 horas. También se calculó el índice de correlación de Pearson comparándolo con la VGI.

La validación del cuestionario NSI (comparado frente a MNA abreviado) y del índice de comorbilidad ACE-27 (comparado con el índice de comorbilidad de Charlson) se llevó a cabo mediante el coeficiente de correlación intraclass.

El valor predictivo de cada uno de los cuestionarios de fragilidad, y de las escalas de VGI en relación con el evento "mortalidad", se hizo aplicando un análisis de regresión de Cox; en dicho análisis, se incluyeron variables referentes al paciente, al tumor, a la reserva fisiológica, las dimen-

siones o dominios de la VGI y los cuestionarios de cribado de fragilidad. Asimismo, se elaboró un nomograma a partir de los resultados obtenidos en dicho análisis de regresión (C-index).

Se llevaron a cabo pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov, determinación de promedio, desviación estándar e intervalos de confianza del 95% para la media por sexo y edad, en los valores de la determinación de la fuerza de agarre cilíndrico, de prensión palmar esférica y la fuerza de pinza, en las extremidades superiores<sup>34</sup>.

#### H) Limitaciones del estudio

A priori, la principal limitación que pudiera comprometer la consecución de los objetivos planteados, era el tiempo necesario para llevar todas estas determinaciones en cada paciente, teniendo en cuenta la sobrecarga asistencial a la que están sometidas las consultas externas de la Sección de Oncología Médica.

#### Discusión

En este manuscrito presentamos el razonamiento, el diseño y la metodología del proyecto ONCOFRÁGIL, llevado a cabo en la Consulta de Cáncer en el Anciano de un hospital español de segundo nivel.

Una de las principales preocupaciones del oncólogo médico que atiende a un paciente de edad avanzada en su consulta es la toma adecuada de decisiones. El envejecimiento se asocia al deterioro de multitud de órganos, aparatos y sistemas, lo que se acompaña de un mayor riesgo de toxicidad severa al tratamiento con quimioterapia<sup>35</sup>. La VGI es la principal herramienta utilizada en Oncogeriatría<sup>36</sup>, puesto que permite identificar déficits en el adulto mayor, intervenir sobre los mismos, con el beneficio que se ha descrito en cuanto a la tolerancia a la quimioterapia.

pia<sup>37</sup>, e incluso orientar la toma de decisiones<sup>38</sup>. En el grupo de pacientes identificados como frágiles por la VGI, se postula el uso de citostáticos a dosis reducidas o en monoterapia (en el caso de que se trate de una situación reversible), o bien, el manejo sintomático, sin el uso de quimioterapia (en el caso de que la intervención no revierta el proceso)<sup>25,39</sup>. Por este motivo, es fundamental la identificación del adulto mayor frágil, así como disponer de un modelo de VGI aplicable en una consulta en la que se valoren este tipo de pacientes. En este sentido, el proyecto ONCOFRÁGIL permitirá la elaboración e implantación de un modelo de VGI específico en pacientes oncológicos, la validación de escalas aún no validadas en este grupo poblacional, y la selección de las mejores herramientas para detectar fragilidad en el adulto mayor oncológico, y, por tanto, herramientas que faciliten la evaluación de estos pacientes y la toma de decisiones. En el proyecto se han incluido herramientas aún no empleadas en el ámbito de la Oncogeriatría (índice SOF, criterios de Rockwood), otras muy empleadas, como el cuestionario VES-13 o el G-8, y también el cuestionario de Barber. Esta herramienta se utiliza de forma habitual en el contexto de Atención Primaria, que es un ámbito ambulatorio, similar, por tanto, al correspondiente a una consulta de Oncología. Al mismo tiempo, ya se había empleado en pacientes de edad avanzada con diagnóstico de cáncer de mama, observándose una menor capacidad predictora que el cuestionario VES-13<sup>16</sup>, pero no en población oncológica en general, es decir, en otros tipos de neoplasias. Con este proyecto se pretende confirmar su capacidad predictora de fragilidad en este grupo poblacional, al igual que identificar el mejor punto de corte que permita su uso en una población distinta a la que se aplicó originariamente. De igual forma, con este proyecto se quiere conocer la importancia que tiene la reserva fisiológica del individuo de edad avanzada tratado con quimioterapia, y los cambios que se producen como consecuencia de dicho tratamiento. Por último, se elaborará crear un nomograma de predicción de mortalidad en estos pacientes. Disponer de esta información a priori, también facilitará, en función a las características del paciente, del tumor, de la reserva fisiológica, de la VGI y de su situación de fragilidad, conocer el pronóstico de este paciente, y tomar las decisiones ulteriores. Si bien se debe tener en cuenta que pudiera haber un sesgo de selección, ya que hay pacientes de edad avanzada que no son derivados a nuestra consulta (por ejemplo, son remitidos de forma directa a Unidad de Cuidados Paliativos); igualmente, en nuestro proyecto no se incluyeron pacientes que estuvieran ingresados o que hubieran sido dados de alta recientemente.

Estos resultados podrán constituir una base partir de la cual, elaborar estudios futuros que profundicen en el conocimiento del adulto mayor oncológico y de los cambios asociados al uso de quimioterapia en el mismo. Sólo de esta forma, mediante la investigación, se podrá mejorar la atención a estos pacientes, y la toma de decisiones de forma objetiva.

#### **Declaraciones de autoría**

María José Molina-Garrido y Carmen Guillén-Ponce han

contribuido a la concepción y el diseño del estudio, a la escritura del artículo y a la aprobación de la versión final. María José Molina-Garrido es la responsable del artículo.

#### **Financiación**

Sin financiación.

#### **Agradecimientos**

Queremos agradecer a los pacientes su participación desinteresada en este proyecto de investigación. Gracias a ellos ha podido llevarse a cabo. También queremos agradecer a Josep Puig Martínez, que aportará el soporte estadístico de proyecto.

#### **Conflictos de intereses**

Los autores carecen de cualquier conflicto de interés.

#### **Bibliografía**

- 1 Petit-Dutaillis D, Chavany J, Guiot G. Operative frailty of patients with chromophobe adenoma of abnormal symptomatology; prognostic value of homonymous lateral hemianopsia. *Presse Med.* 1953;61:341-3.
- 2 Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:778-84.
- 3 Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999;130:945-8.
- 4 Bortz II W. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol.* 2002;57A:M283-8.
- 5 Woodhouse KW, O'Mahony MS. Frailty and ageing. *Age Ageing.* 1997;26:245-6.
- 6 Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Ferri M, Barbisoni P, et al. Relationship between functional loss before hospital admission and mortality in elderly persons with medical illness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1180-3.
- 7 Smith JM, Bright B, McCloskey J. Factor analytic composition of the Geriatric Rating Scale (GRS). *J Gerontol.* 1977;32:58-62.
- 8 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
- 9 Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:145-54.
- 10 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:M146-56.
- 11 Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008;168:382-9.
- 12 Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24.
- 13 Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeevev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly

- people than phenotypic frailty: Lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:898-903.
- 14 Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a Frailty Index from a standardized Comprehensive Geriatric Assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1929-33.
  - 15 Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007;109:802-10.
  - 16 Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C. Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:51-64.
  - 17 Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit form equal treatment. *Cancer Control.* 2001;8(Suppl 2):1-25.
  - 18 Ingram SS, Seo PH, Martell RE, Clipp EC, Doyle ME, Montana GS, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol.* 2002;20:770-5.
  - 19 Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:494-502.
  - 20 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;104:1998-2005.
  - 21 Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59:205-10.
  - 22 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77:148-61.
  - 23 Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26:1091-101.
  - 24 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;34:1476-83.
  - 25 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Where Are We Headed With Research in Frail Elderly Patients With Cancer?. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 22. pii: JCO690487. [Epub ahead of print].
  - 26 Biganzoli L, Boni L, Becheri D, Zafarana E, Biagioni C, Cappadona S, et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool?. *Ann Oncol.* 2013;24:494-500.
  - 27 Biganzoli L, Misláng AR, Di Donato S, Becheri D, Biagioni C, Vitale S, et al. Screening for Frailty in Older Patients With Early-Stage Solid Tumors: A Prospective Longitudinal Evaluation of Three Different Geriatric Tools. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Feb 2. doi: 10.1093/gerona/glw234. [Epub ahead of print].
  - 28 Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41.
  - 29 Moreira D, Aiza R, de Gogoy JR, do Nascimento A. Approach about palmar prehension using dynamometer JAMAR: a literature revision. *R Bras Ci e Mov Brasilia.* 2003;11:95-9.
  - 30 Janssen I, Baumgartner R, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413-21.
  - 31 Janssen I, Haymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
  - 32 Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Gu L, Bienias JL, Bennett DA. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:625-31.
  - 33 Swedko P, Clark H, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:356-60.
  - 34 Escalona P, Naranjo J, Lagos V, Solís F. Parámetros de normalidad en fuerzas de prensión de mano en sujetos de ambos sexos de 7 a 17 años de edad. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:435-43.
  - 35 Molina Garrido MJ. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp.* 2016;33:177.
  - 36 Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2595-603.
  - 37 Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer.* 2015;112:1435-44.
  - 38 Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C, Castellano CS, Errasquin BM, Mora-Rufete A, Cruz-Jentoft AJ. Tools for decision-making in older cancer patients. Role of the comprehensive geriatric assessment. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14:651-6.
  - 39 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Chemotherapy in frail elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer?. *Urol Oncol.* 2016;34:579-80.