

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA

Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía

Departamento de Cirugía, Radiología y Medicina Física

**FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR CON CÁNCER:
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E IMPACTO EN LOS
RESULTADOS ONCOLÓGICOS**

JENIFER GÓMEZ MEDIAVILLA

eman ta zabal zazu



**Universidad
del País Vasco**

**Euskal Herriko
Unibertsitatea**

Tesis doctoral

Dirigida por:

Dra. ITZIAR VERGARA MITXELTORENA

Dra. INMACULADA RUIZ MONTESINOS

Donostia-San Sebastián, abril de 2026

AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo, la colaboración y el acompañamiento de muchas personas, a las que me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a mis padres, por su esfuerzo, dedicación y apoyo constante, gracias a los cuales he podido estudiar Medicina y llegar hasta donde estoy hoy. Este trabajo es, en gran medida, reflejo de todo lo que me han dado.

A todos mis compañeros del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Donostia, muchos de los cuales han contribuido de manera directa a mi formación. Gracias por el apoyo diario y por formar un equipo humano y profesional excepcional, que constituye el verdadero pilar del servicio.

En especial, a mi compañera y gran amiga Laura Basterretxea. Sin tu apoyo, no habría llegado a este punto. Gracias por abrirme las puertas al ámbito de la oncogeriatría, que tú empezaste a construir, y por confiar en mí para recorrer este camino contigo. Gracias por acompañarme, por animarme en los momentos de mayor dificultad y, sobre todo, por estar siempre a mi lado. Eres un pilar fundamental y un referente para mí, tanto en el ámbito profesional como personal.

A Héctor, por tu apoyo incondicional siempre y por no cuestionar que siga complicándome la vida con nuevos proyectos. Te prometo que después de este me tomaré un descanso. Gracias por tu comprensión y por acompañarme en un camino que no siempre ha sido fácil.

A mis directoras y tutoras, Inma e Itziar. Itziar, gracias por todo el conocimiento transmitido y por tu motivación y dedicación, que han sido una fuente constante de inspiración. Inma, gracias por tu ayuda en la parte técnica y por facilitar el desarrollo de este trabajo, no exento de dificultades. A Kalliopi, gracias por tu paciencia y por adaptarte a mi ritmo de trabajo, en muchas ocasiones especialmente exigente. Y gracias, también, por tu comprensión ante las prisas.

Y, por supuesto, a los pacientes, verdadero motor de este trabajo. Gracias por su confianza y generosidad; sin ellos, esta investigación no habría sido posible.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	13
ENVEJECIMIENTO	14
1. Concepto y definición de envejecimiento	14
2. Envejecimiento poblacional.....	15
3. Mecanismos biológicos del envejecimiento.....	16
4. Envejecimiento y cáncer	18
FRAGILIDAD	22
1. Definición.....	22
2. Prevalencia.....	23
3. Fisiopatología de la fragilidad	24
3.1. CAMBIOS EN EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO ASOCIADOS A LA EDAD	28
3.1.1. Sarcopenia	28
3.1.2. Osteopenia y osteoporosis	30
3.2. CAMBIOS EN EL SISTEMA ENDOCRINO ASOCIADOS A LA EDAD	30
3.3. CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE ASOCIADOS A LA EDAD.....	32
3.4. OTROS CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD.....	34
4. Fragilidad, consecuencias en salud y mortalidad	34
5. Cómo medir la fragilidad	35
5.1. MODELO FENOTÍPICO.....	37
5.2. ADAPTACIONES DEL FENOTIPO DE FRAGILIDAD DE FRIED.....	40
5.3. MODELO DE DÉFICITS ACUMULADOS.....	44

6.	Fragilidad y cáncer	45
6.1.	PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER	45
6.2.	COMO AFECTA LA FRAGILIDAD A LOS RESULTADOS EN CÁNCER	52
6.3.	CÓMO MEDIR LA FRAGILIDAD EN ESTA POBLACIÓN	57
6.3.1.	Fragilidad y estado funcional: el papel del ECOG	59
6.3.2.	Cribados de fragilidad.....	60
A)	Geriatric-8 (G8)	63
6.3.3.	Valoración geriátrica integral.....	68
7.	Biomarcadores de fragilidad.....	74
7.1.	Biomarcadores nutricionales y metabólicos	75
7.2.	Biomarcadores hematológicos.....	76
7.3.	Biomarcadores inflamatorios e inmunitarios.....	77
	JUSTIFICACIÓN	81
	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	82
	MATERIAL Y MÉTODOS	84
1.	Diseño del estudio	85
2.	Variables	86
3.	Análisis estadístico.....	89
	RESULTADOS	91
1.	Descripción de la población.....	92
2.	Datos demográficos	93
3.	Toxicidad	99
4.	Supervivencia.....	108
5.	Variables relacionadas con el tratamiento	116
6.	Biomarcadores.....	119
	DISCUSIÓN	122

1. Fragilidad y características basales.....	123
1.1. Resultados de fragilidad.....	123
1.2. Fragilidad y edad.....	127
1.3. Fragilidad y comorbilidad.....	129
1.4. Fragilidad y polifarmacia.....	131
1.5. Fragilidad y estado funcional medido por ECOG.....	134
1.6. Fragilidad y peso e IMC.....	136
2. Fragilidad y toxicidad.....	138
3. Fragilidad y supervivencia.....	146
4. Fragilidad y variables relacionadas con el tratamiento.....	150
5. Fragilidad y biomarcadores.....	152
6. Limitaciones.....	155
7. Implicaciones para la práctica asistencial.....	156
CONCLUSIONES.....	160
BIBLIOGRAFÍA.....	163
ANEXOS.....	195
ANEXO 1. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA.....	196

ÍNDICE DE FIGURAS

Introducción

FIGURA 1. Proporción de población de 60 años o más por país en 2015 y proyección para 2050	15
FIGURA 2. Hallmarks of aging	16
FIGURA 3. Interconexiones funcionales entre los hallmarks of aging	18
FIGURA 4. Hallmarks of cancer	19
FIGURA 5. Solapamiento entre los hallmarks del envejecimiento y las características del cáncer	20
FIGURA 6. Modelo para definir la fragilidad	23
FIGURA 7. Representación esquemática de la fisiopatología de la fragilidad	25
FIGURA 8. Deterioro de la integridad fisiológica en respuesta a factores estresantes repetidos y al envejecimiento natural	26
FIGURA 9. Potenciales factores etiológicos en el desarrollo de la sarcopenia	29
FIGURA 10. A) Prevalencia de factores de identificación de la fragilidad en herramientas de detección. B) Prevalencia de resultados de fragilidad previstos en herramientas de detección	36
FIGURA 11. Hipótesis del ciclo de la fragilidad	37
FIGURA 12. Estimaciones de la curva de supervivencia durante 72 meses de seguimiento según el estado de fragilidad al inicio del estudio	39
FIGURA 13. Estado de fragilidad basal que predice caídas, discapacidad, hospitalizaciones y muerte	40
FIGURA 14. Estimación de la curva de supervivencia a 4 años según el estado de fragilidad	43
FIGURA 15. Estimaciones del riesgo de muerte durante los 4 años de seguimiento. ...	43
FIGURA 16. Prevalencia de fragilidad por tumor	50
FIGURA 17. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas según el grado de fragilidad para todas las mujeres con cáncer de mama	57
FIGURA 18. Curva ROC para la herramienta G8	64

FIGURA 19. Resumen del efecto de la evaluación geriátrica en el curso del tratamiento y el resultado	72
FIGURA 20. Forest plot que compara la incidencia de toxicidad relacionada con el tratamiento de grado 3 o superior entre los grupos de VGI y de control	73

Resultados

FIGURA 21. Características basales en función de fragilidad. A) ECOG; B) Tumor	92
FIGURA 22. Curva ROC de regresión logística para toxicidad hematológica.....	107
FIGURA 23. Predicciones del modelo de toxicidad hematológica.....	107
FIGURA 24. Supervivencia global en función de la fragilidad.....	109
FIGURA 25. Calibración del modelo predictivo según grupos de riesgo (prueba de Grønnesby–Borgan).....	116

ÍNDICE DE TABLAS

Introducción

Tabla 1. Revisiones sistemáticas y metanálisis que examinan la prevalencia de la fragilidad entre los adultos mayores que viven en la comunidad.....	24
Tabla 2. Definición del fenotipo de fragilidad.....	38
Tabla 3. Prevalencia de fragilidad	47
Tabla 4. Prevalencia de fragilidad para cada una de las definiciones de fragilidad utilizadas	47
Tabla 5. Tipo de tratamiento recibido en función de la categoría de fragilidad.....	50
Tabla 6. Eventos adversos en función de fragilidad.....	53
Tabla 7. Potenciales resultados adversos relacionados con la fragilidad en adultos mayores con cáncer.....	58
Tabla 8. Cribados de fragilidad y categorías evaluadas	60
Tabla 9. Diferencia entre cribados y VGI.....	61
Tabla 10. Cuestionario G8.....	63
Tabla 11. Asociaciones entre G8 y toxicidad o complicaciones relacionadas con el tratamiento y supervivencia	67
Tabla 12. Comparación de los diversos consensos de oncogeriatría	70
Tabla 13. Modificaciones en el tratamiento oncológico tras la valoración geriátrica	71
Tabla 14. Ensayos controlados aleatorios que examinan la evaluación geriátrica con intervenciones para la fragilidad en adultos mayores con cáncer	74

Resultados

Tabla 15. Edad y sexo en función de la fragilidad	93
Tabla 16. Asociación entre fragilidad y comorbilidades	94
Tabla 17. Asociación entre fragilidad y fármacos	96
Tabla 18. Distribución de fragilidad por tipo de tumor	98
Tabla 19. Asociación entre estadio tumoral y fragilidad	98
Tabla 20. Datos antropométricos y fragilidad.....	99
Tabla 21. Fragilidad y modificaciones en el tratamiento	100

Tabla 22. Fragilidad y tratamiento de soporte.....	101
Tabla 23. Fragilidad e ingresos.....	102
Tabla 24. Fragilidad y toxicidad.....	103
Tabla 25. Efectos univariantes para toxicidad hematológica según el método de Firth	105
Tabla 26. Resultados del análisis multivariante para toxicidad	106
Tabla 27. Supervivencia y características basales.....	110
Tabla 28. Supervivencia y toxicidad	111
Tabla 29. Supervivencia y biomarcadores	113
Tabla 30. Resultados análisis multivariante supervivencia.....	115
Tabla 31. Fragilidad y tratamiento sistémico I	117
Tabla 32. Fragilidad y tratamiento sistémico II	118
Tabla 33. Fragilidad y características de la quimioterapia	118
Tabla 34. Fragilidad y biomarcadores en forma continua	119
Tabla 35. Fragilidad y biomarcadores en forma categórica	120

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

3C. Three-City Study.

ABVD. Actividades básicas de la vida diaria.

AIVD. Actividades instrumentales de la vida diaria.

ASCO. Sociedad Americana de Oncología Clínica.

AUC. Área bajo la curva.

CES-D. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale.

CMV. Citomegalovirus.

CSHA. Estudio Canadiense sobre Salud y Envejecimiento.

CTCAE. Common Terminology Criteria for Adverse Events.

DE. Desviaciones estándar.

ECOG. Eastern Cooperative Oncology Group.

EPO. Eritropoyetina.

G-8. Geriatric-8.

G-CSF. Factor estimulante de colonias de granulocitos.

GH. Hormona del crecimiento.

HCE. Historia clínica electrónica.

HPA. Hipotálamo-hipofisis-adrenal.

HR. Hazard Ratio.

IGF-1. Factor de crecimiento similar la insulina tipo 1.

IL-6. Interleucina 6.

IMC. Índice de masa corporal.

IQR. Rangos intercuartílicos.

MNA. Mini-Nutritional Assessment.

mTOR. Mammalian Target of Rapamycin.

NK. Células asesinas naturales.

NLR. Ratio neutrófilos/linfocitos.

OR. Odds Ratio.

PCR. Proteína C reactiva.

PS. Performance Status.

ROS. Especies reactivas de oxígeno.

SASP. Fenotipo secretor proinflamatorio.

SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica.

SIOG. Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica.

SG. Supervivencia global.

Th1/Th2. Linfocitos T helper o colaboradores.

TNF- α . Factor de necrosis tumoral alfa.

VES-13. Vulnerable Elders Survey-13.

VGI. Valoración geriátrica integral.

VPN. Valor predictivo negativo.

INTRODUCCIÓN

ENVEJECIMIENTO

1. Concepto y definición de envejecimiento

El envejecimiento es un proceso biológico universal, progresivo y multifactorial caracterizado por la acumulación de cambios a nivel molecular, celular y fisiológico, que se asocian con una disminución de la capacidad de mantener la homeostasis y con un aumento de la vulnerabilidad a enfermedades y muerte. Desde una perspectiva biológica, el envejecimiento no equivale simplemente al paso del tiempo cronológico, sino que refleja la interacción entre factores genéticos, ambientales y conductuales que conducen a la pérdida de homeostasis y al deterioro funcional de órganos y sistemas, debido al impacto acumulativo del daño molecular y celular que supera los mecanismos de reparación del organismo. Así, individuos de la misma edad cronológica pueden presentar grados muy diferentes de envejecimiento biológico (1–4).

Desde el punto de vista funcional, el envejecimiento se acompaña de una reducción de la reserva fisiológica y de la capacidad de respuesta frente a situaciones de estrés, lo que se traduce en mayor probabilidad de discapacidad, dependencia, fragilidad y mortalidad (2,5). El envejecimiento abarca múltiples dimensiones —biológica, psicológica y social— aunque en el ámbito biomédico se pone especial énfasis en los procesos celulares y moleculares subyacentes.

Existen importantes diferencias interindividuales, de forma que la edad cronológica no refleja de manera precisa el envejecimiento biológico. La identificación de biomarcadores y fenotipos asociados al envejecimiento —como la fragilidad— constituye un campo de investigación prioritario, con implicaciones tanto clínicas como de salud pública (3,5,6).

2. Envejecimiento poblacional

El envejecimiento poblacional es uno de los fenómenos demográficos más relevantes de las últimas décadas. A nivel mundial, el número de personas mayores de 60 años está creciendo de forma sostenida debido al aumento de la esperanza de vida y al descenso de las tasas de fecundidad. Se estima que para 2050 la población mayor se duplicará respecto a las cifras actuales, representando un porcentaje sin precedentes de la población global (5). En la **FIGURA 1** se muestra la proporción de población de 60 años o más por país en el 2015 y las proyecciones para 2050.

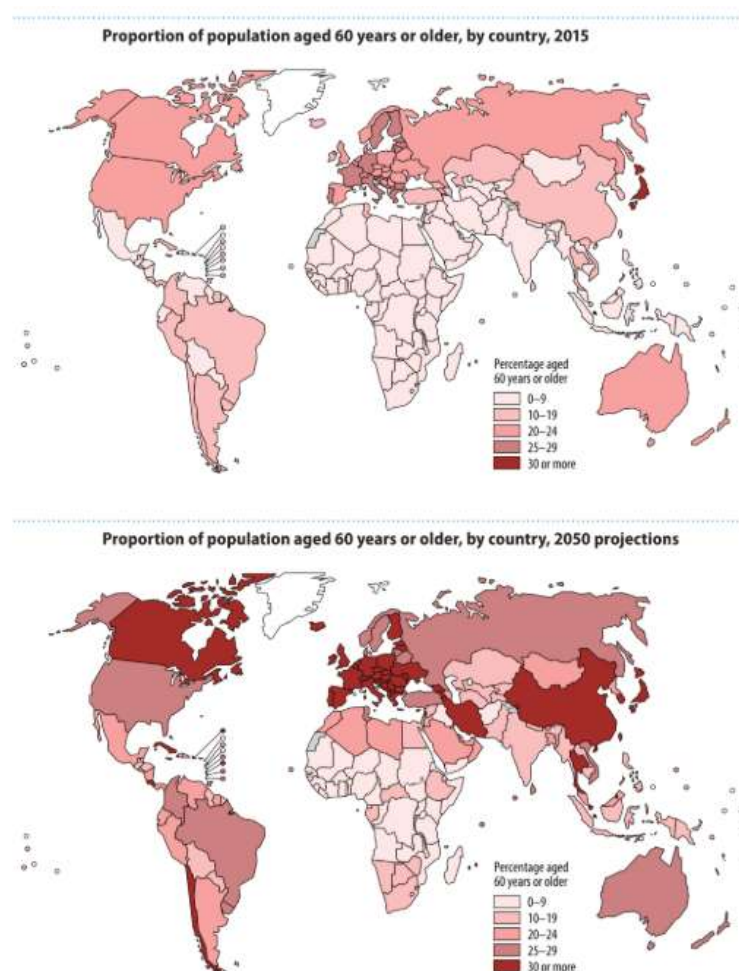


FIGURA 1. World Health Organization; 2015. Proporción de población de 60 años o más por país en 2015 y proyección para 2050 (5)

Este cambio demográfico conlleva un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y, de manera especialmente relevante, el cáncer (5,7,8). El envejecimiento poblacional supone, por tanto, un desafío sanitario, social y económico, pero también una oportunidad para profundizar en la comprensión de los mecanismos del envejecimiento y su relación con las patologías asociadas.

3. Mecanismos biológicos del envejecimiento

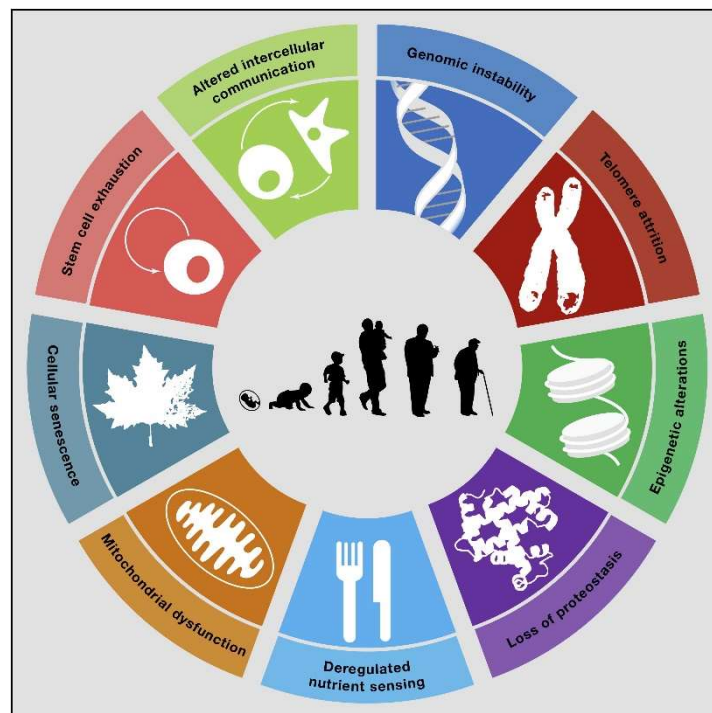


FIGURA 2. López-Otín et al. Hallmarks of aging (1)

Uno de los avances conceptuales más importantes en biología del envejecimiento ha sido la identificación de los llamados hallmarks of aging, un conjunto de procesos biológicos fundamentales que explican gran parte del fenotipo del envejecimiento (**FIGURA 2**). López-Otín y colaboradores propusieron inicialmente nueve hallmarks interrelacionados que cumplen criterios de universalidad, relación causal con el

envejecimiento y potencial modulación experimental (1). Estos han sido posteriormente revisados y ampliados (3,4).

Los **hallmarks primarios** son los que inician el proceso de envejecimiento, porque generan daño molecular/celular que se acumula con la edad. Se consideran causas directas del envejecimiento. Incluyen: inestabilidad genómica (acumulación de daño en el ADN inducido por agentes endógenos y exógenos), acortamiento telomérico (acortamiento progresivo de los telómeros con cada ciclo replicativo), alteraciones epigenéticas (cambios en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y estructura de la cromatina) y pérdida de proteostasis (defectos en la síntesis, plegamiento y degradación de proteínas). Los **hallmarks antagónicos** son respuestas adaptativas al daño producido por los hallmarks primarios. A niveles moderados tienen un papel protector, pero cuando se hiperactivan o cronifican se vuelven perjudiciales y contribuyen al envejecimiento. Incluyen: senescencia celular (detención estable de la división celular asociada a un fenotipo secretor proinflamatorio [SASP]), disfunción mitocondrial (alteración en la producción de energía y aumento de especies reactivas de oxígeno [ROS]) y desregulación de la señalización nutritiva (p. ej., factor de crecimiento similar la insulina tipo 1 [IGF-1], y la proteína “mammalian Target Of Rapamycin” [mTOR]). Por último, los **hallmarks integrativos** representan el resultado final de la combinación de hallmarks primarios y antagónicos cuando el daño supera la capacidad de mantenimiento de la homeostasis, y conducen al deterioro funcional progresivo. Incluyen deterioro de la comunicación intercelular y agotamiento de células madre. En actualizaciones recientes, se han incorporado otros procesos, como la inflamación crónica de bajo grado (inflammaging), la disbiosis microbiota-huésped y la alteración de los ritmos circadianos, reflejando la naturaleza dinámica y en expansión del campo (3,9).

Estos mecanismos no actúan de forma aislada, sino interrelacionada (**FIGURA 3**). Por ejemplo, el daño genómico se asocia a disfunción mitocondrial y estrés oxidativo; la senescencia celular se acompaña de secreción de mediadores inflamatorios; y la pérdida de proteostasis favorece la acumulación de proteínas mal plegadas, contribuyendo a enfermedades asociadas al envejecimiento (1,3,9).

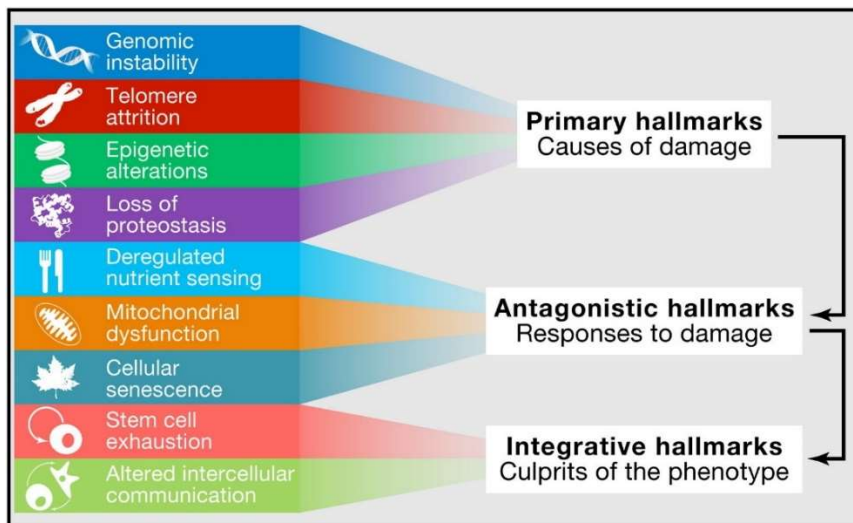


FIGURA 3. López-Otín et al. Interconexiones funcionales entre los hallmarks of aging (1)

4. Envejecimiento y cáncer

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la mayoría de los tumores sólidos y hematológicos (7,8). La incidencia de cáncer aumenta de manera exponencial con la edad, especialmente a partir de la sexta década de la vida. Este incremento no se explica únicamente por el mayor tiempo de exposición a carcinógenos, sino también por cambios biológicos intrínsecos al proceso de envejecimiento. El envejecimiento constituye un proceso biológico complejo en el que convergen múltiples mecanismos celulares y moleculares. Muchos de estos procesos comparten vías con la carcinogénesis, lo que explica en gran medida el marcado aumento del riesgo de cáncer con la edad.

La carcinogénesis implica la adquisición progresiva de características denominadas hallmarks of cancer (**FIGURA 4**), entre las que se incluyen proliferación sostenida, evasión de la supresión tumoral, resistencia a la apoptosis, inducción de angiogénesis, capacidad de invasión y metástasis, reprogramación metabólica y evasión de la respuesta inmunitaria (10,11).

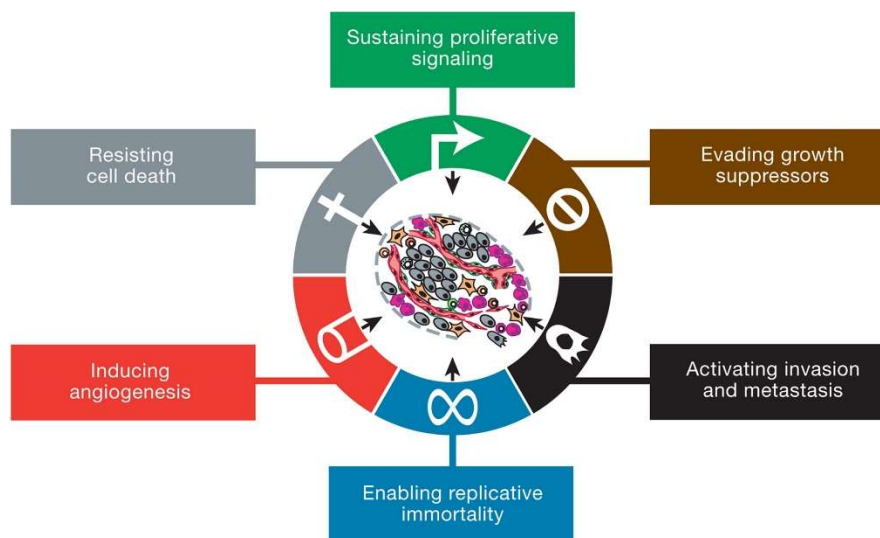


FIGURA 4. Hanahan et al. Hallmarks of cancer (10)

Los marcos conceptuales de los hallmarks del envejecimiento y del cáncer presentan un grado elevado de solapamiento (**FIGURA 5**). Aunque algunos de estos mecanismos ejercen funciones protectoras iniciales, como la senescencia celular o el acortamiento telomérico, su cronicidad o desregulación puede favorecer el desarrollo tumoral (12,13). La inestabilidad genómica relacionada con la edad incrementa la probabilidad de mutaciones somáticas y alteraciones cromosómicas, facilitando la transformación maligna. El acortamiento telomérico contribuye a la inestabilidad estructural del ADN cuando se evade la senescencia. La senescencia celular, aunque constituye un mecanismo protector frente a la proliferación descontrolada, puede ejercer un efecto paradójico a través del SASP, al promover inflamación crónica y un microambiente tumoral favorable. Además, la inmunosenescencia reduce la capacidad de vigilancia inmunológica, dificultando el reconocimiento y eliminación de células tumorales. La disfunción mitocondrial y el aumento de ROS contribuyen tanto al daño genético como a la reprogramación metabólica, procesos fundamentales en el desarrollo tumoral. Finalmente, el fenómeno de inflammaging mantiene un estado inflamatorio crónico de bajo grado que actúa como promotor tumoral. No obstante, el hecho de que no todas las personas mayores desarrollen cáncer subraya la influencia de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.

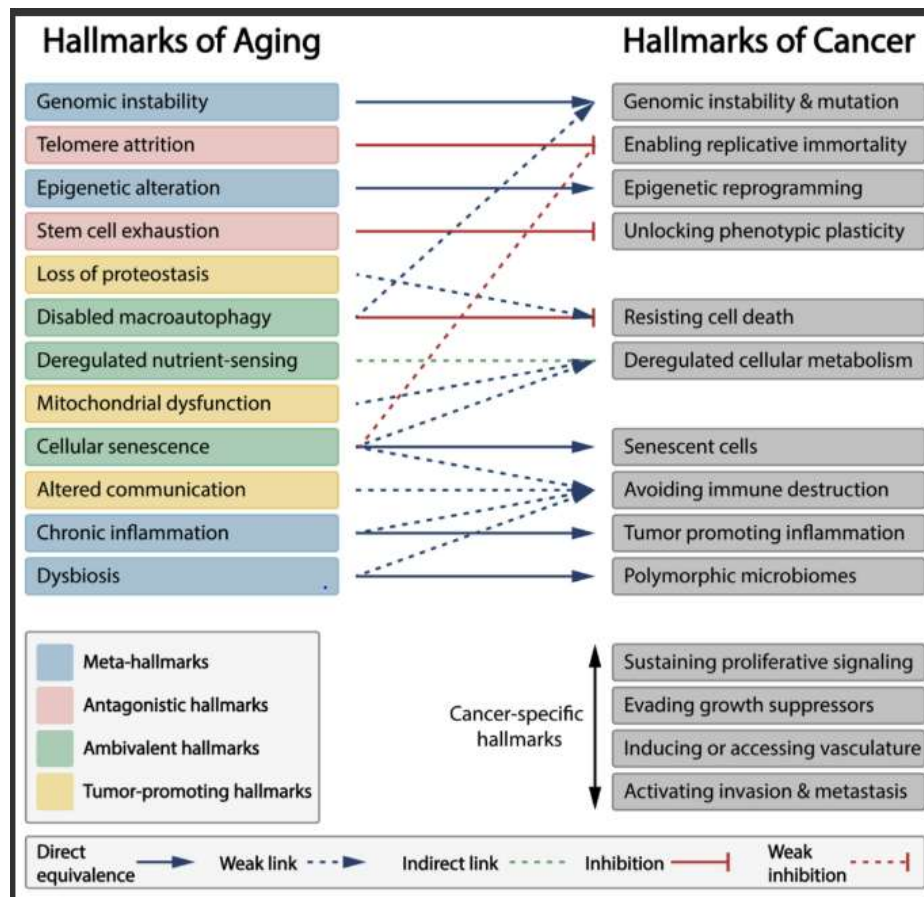


FIGURA 5. López-Otín et al. Solapamiento entre los hallmarks del envejecimiento y las características del cáncer (14)

El envejecimiento poblacional constituye uno de los principales determinantes del aumento de la demanda sanitaria y de la complejidad asistencial, derivado no solo de la mayor carga de enfermedad, sino también de la coexistencia de múltiples condiciones crónicas, cambios funcionales y necesidades sociales específicas (5). En el ámbito sanitario, este escenario tiene importantes implicaciones para la sostenibilidad y la organización de los sistemas de salud, y requiere una adaptación de los modelos de atención tradicionales para responder de forma más adecuada a las particularidades de la población mayor. En el marco del cáncer, estas necesidades adquieren una relevancia especial (7,8). La atención oncológica en personas mayores debe enfrentarse a una amplia diversidad de situaciones clínicas, en las que la capacidad de respuesta ante la enfermedad y sus tratamientos puede variar considerablemente entre individuos de la misma edad cronológica. Esta heterogeneidad pone de manifiesto la importancia de enfoques asistenciales que consideren de manera integrada las características propias del envejecimiento, con el objetivo de optimizar la toma de decisiones clínicas y

garantizar una atención centrada en la persona. En este contexto aparece el concepto de fragilidad, entendido como un constructo clínico que refleja la disminución de las reservas fisiológicas y una mayor vulnerabilidad frente a estresores, proporcionando un marco especialmente relevante para comprender la variabilidad en los resultados oncológicos en el paciente mayor. Este concepto será desarrollado en los capítulos siguientes.

FRAGILIDAD

1. Definición

El envejecimiento es el resultado de la acumulación, a lo largo de la vida, de múltiples daños moleculares y celulares producidos por diversos mecanismos que están regulados por una compleja red de mantenimiento y reparación (15). Es un proceso caracterizado por la pérdida progresiva de múltiples capacidades físicas y cognitivas, lo cual favorece una mayor morbilidad y mortalidad (16). En lugar de ser sinónimo de envejecimiento, comorbilidad o discapacidad, el concepto de fragilidad ha surgido como una condición distinta asociada a un mayor riesgo de situaciones adversas para la salud de los adultos de edad avanzada (17).

En las personas mayores (mayores de 60 años) la discapacidad es el resultado de tres factores concurrentes: el proceso de envejecimiento, hábitos de vida no saludables y trastornos de la salud. La discapacidad a menudo es precedida de un estado caracterizado por una reducción en la capacidad de responder al estrés, causado por un declive en las reservas funcionales (18). Esta condición puede preceder por varios años al desarrollo de la discapacidad y otros resultados clínicos, y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la misma (19).

La definición más habitual de fragilidad es la de un síndrome biológico asociado a la edad, caracterizado por una disminución en las reservas biológicas como consecuencia de la desregulación de numerosos sistemas fisiológicos. Este síndrome sitúa al individuo en riesgo cuando se enfrenta a factores estresantes menores, y está asociado a resultados adversos en salud (por ejemplo, discapacidad, muerte y hospitalización) (15,20).

Los adultos mayores frágiles tienen una menor capacidad de adaptarse y tolerar factores estresantes como enfermedades agudas, intervenciones médicas o quirúrgicas, que los adultos mayores más jóvenes o no frágiles. Esta mayor vulnerabilidad contribuye a un mayor riesgo de complicaciones en cualquier procedimiento médico, caídas, institucionalización, discapacidad y muerte (21). Como tal, la fragilidad en los pacientes mayores se considera el síndrome geriátrico característico que es precursor de otros síndromes geriátricos, que incluyen caídas frecuentes, fracturas, delirio, deterioro cognitivo e incontinencia (**FIGURA 6**)

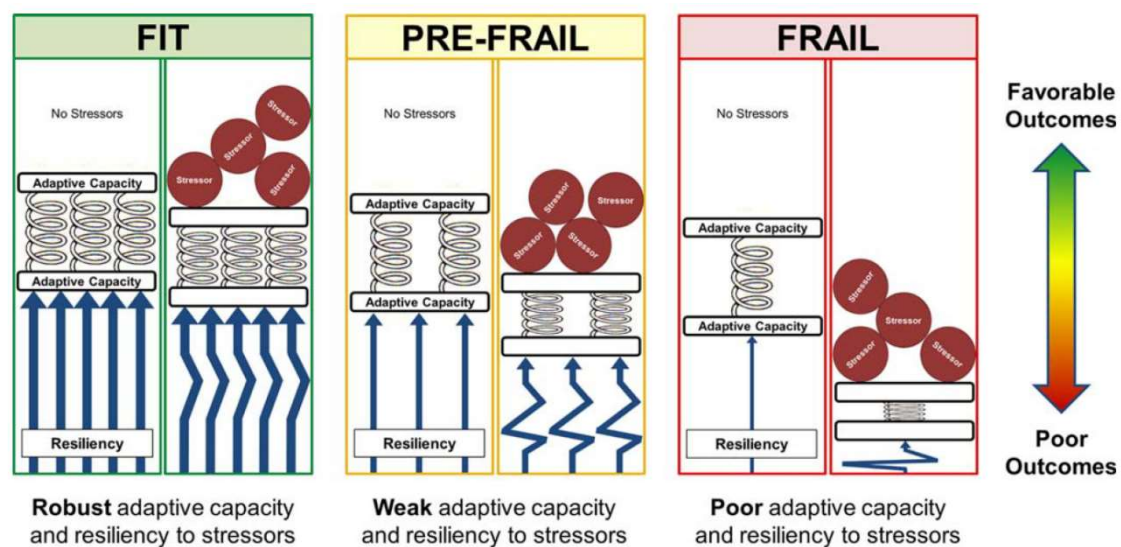


FIGURA 6. Ethun et al. Modelo para definir la fragilidad (22)

2. Prevalencia

Aunque la prevalencia de la fragilidad varía en función de la herramienta usada para su medición y en función de la población estudiada, la prevalencia en diversos estudios en Estados Unidos oscila entre un 4 a un 16% en hombres y mujeres mayores de 65 años que viven en la comunidad (23–25) , y llega hasta un 46% en pacientes con cáncer (26). En un estudio europeo en el que se comparan ocho escalas de fragilidad (“Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe [SHARE]”), la prevalencia oscilaba entre un 6 a

un 44% cuando se aplicaba en una base de datos de individuos con edades comprendidas entre los 50 y los 104 años (27).

Actualmente, existen varias revisiones sistemáticas y metaanálisis que han examinado la prevalencia de fragilidad en varias cohortes de adultos mayores que viven en la comunidad (**Tabla 1**) (26,28–34). En la única revisión que examinó la prevalencia general de fragilidad dentro de esta población, la prevalencia agrupada de fragilidad fue del 10,7%. Sin embargo, la prevalencia de fragilidad reportada en los estudios que componen esta revisión varió del 4,0 al 59,1%, en gran medida debido a la inclusión de indicadores indirectos de fragilidad y, en menor grado, a la falta de una única definición operativa estandarizada (35).

Tabla 1. Revisiones sistemáticas y metaanálisis que examinan la prevalencia de la fragilidad entre los adultos mayores que viven en la comunidad (35)

ESTUDIOS	Edad mínima en años	Estudios incluidos	Prevalencia agrupada de fragilidad (IC del 95 %) (%)	Rango de prevalencia de fragilidad (%)
He et al., 2019 (28)	≥65	14	10 (8.0-12.0)	5.9-17.4
Siriwardhana et al., 2018 (29)	≥60	47	17.4 (14.4-20.7)	3.9-51.4
Kojima et al., 2017 (30)	≥65	5	7.4 (6.1-9.0)	4.6-9.5
Verlaan et al., 2017 (31)	≥50	10	68 (59.9-76.1)	N/A
Collard et al., 2012 (34)	≥65	21	10.7 (10.5-10.9)	4-59.1

3. Fisiopatología de la fragilidad

La fragilidad es un trastorno de varios sistemas fisiológicos interrelacionados. Con el envejecimiento se produce una disminución gradual de la reserva fisiológica, pero, en la fragilidad, esta disminución se acelera y los mecanismos homeostáticos comienzan a fallar. Por lo tanto, una perspectiva importante para la fragilidad es considerar cómo los complejos mecanismos del envejecimiento promueven el deterioro acumulativo en varios sistemas fisiológicos, el posterior agotamiento de la reserva homeostática y la vulnerabilidad a cambios desproporcionados en el estado de salud después de eventos

estresantes menores. Estos complejos mecanismos de envejecimiento están determinados por factores genéticos y ambientales subyacentes en combinación con mecanismos epigenéticos, que regulan la expresión diferencial de genes en las células y podrían ser especialmente importantes en el envejecimiento (**FIGURA 7**) (36–38).

Los cambios relacionados con la edad en múltiples sistemas fisiológicos son fundamentales para el desarrollo de la fragilidad, en particular los sistemas neuromuscular, neuroendocrino e inmunológico (39). Estos cambios interactúan de forma acumulativa y perjudicial, lo que da como resultado una disminución de la función y la reserva fisiológicas. Cuando se alcanza un umbral acumulativo, se compromete la capacidad de un individuo para resistir estresores menores y mantener la homeostasis

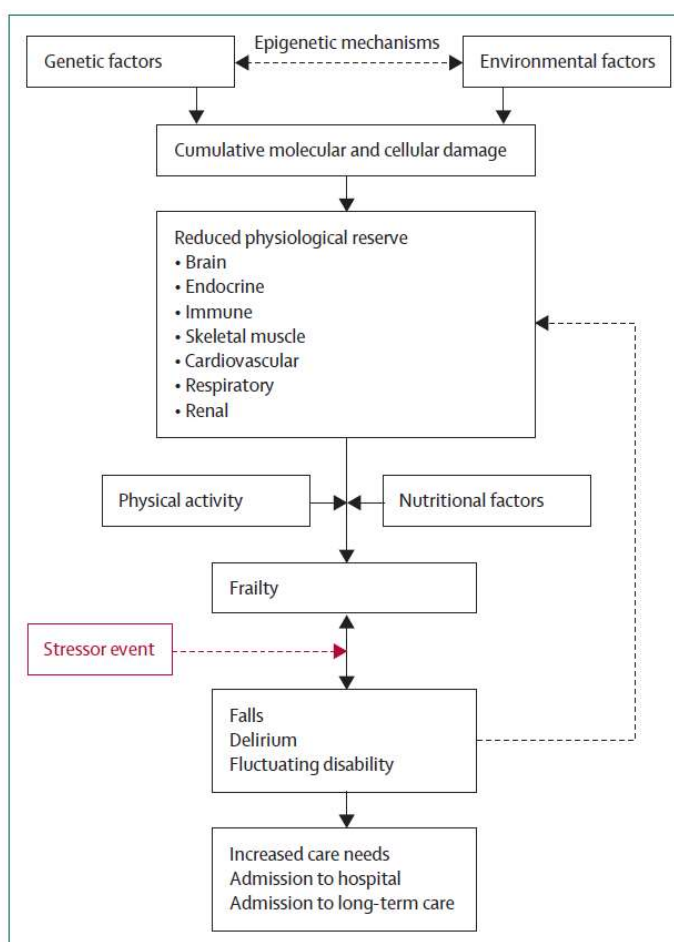


FIGURA 7. López-Otín et al. Representación esquemática de la fisiopatología de la fragilidad (1)

fisiológica. La pérdida de la reserva homeostática funcional se muestra en la **FIGURA 8**. Esto ilustra a una persona que es funcionalmente independiente o robusta pero que, a través de los procesos combinados de envejecimiento, enfermedades crónicas y desacondicionamiento, está tan cerca de una línea teórica de descompensación que un pequeño deterioro adicional causado por un evento estresante menor (comúnmente una infección urinaria, una nueva prescripción de medicamentos, etc.) junto al desgaste de la capacidad para responder a estos factores estresantes, da como resultado un cambio repentino y desproporcionadamente grave del estado de salud, de un estado de

independencia a uno de dependencia, derivando en estados clínicos distintos (por ejemplo, estados prefrágiles y frágiles e incluso muerte) (40).

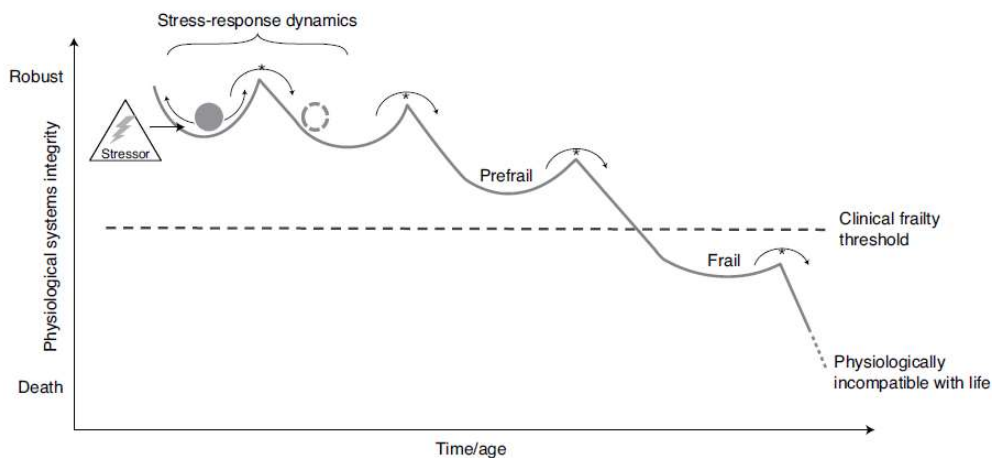


FIGURA 8. Fried et al. Deterioro de la integridad fisiológica en respuesta a factores estresantes repetidos y al envejecimiento natural (41)

Existe una evidencia cada vez mayor de que la desregulación de los sistemas de respuesta al estrés, incluyendo el sistema inmune, endocrino y de respuesta energética, son importantes en el desarrollo de la fragilidad física y del síndrome de fragilidad (42). La sarcopenia, o la pérdida de músculo esquelético y fuerza muscular asociadas a la edad, es un componente fisiológico clave de la fragilidad (43). La disminución de la función y la masa del músculo esquelético son muchas veces consecuencia de cambios hormonales asociados a la edad y de cambios en las vías inflamatorias, incluyendo un aumento en las citoquinas inflamatorias (44).

El cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmunológico y el músculo esquelético están intrínsecamente interrelacionados y son los sistemas de órganos mejor estudiados en el desarrollo de la fragilidad (42). Además, la fragilidad también se asocia con la pérdida de la reserva fisiológica de otros sistemas como el respiratorio, cardiovascular, renal y hematopoyético. El estado nutricional también puede ser un factor mediador (15). La evidencia de que múltiples sistemas se desregulan en paralelo en la fragilidad física plantea la cuestión de si existe un factor biológico común que lo impulse (41). Es plausible pensar que las características celulares y moleculares del envejecimiento puedan contribuir a la fragilidad física, incluida la inestabilidad genómica, el desgaste de

los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la pérdida de proteostasis, la disregulación en la detección de nutrientes, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, el agotamiento de las células madre y la alteración en la comunicación intercelular (1). Los sistemas fisiológicos dinámicos alterados apuntan a al menos tres de estas características como posibles impulsoras de la fragilidad física: la comunicación intercelular, la senescencia celular y la disfunción mitocondrial. En el caso de la senescencia celular, esta plausibilidad hace referencia a una característica común de la fragilidad física: altos niveles de mediadores inflamatorios (inflamación crónica), que se sabe que son secretados en gran medida por las células senescentes (45). También existe evidencia indirecta que demuestra que la disfunción mitocondrial está altamente relacionada con la intolerancia a la glucosa a nivel tisular (46), que está asociada en humanos con la fragilidad física (47).

Un aspecto notable de los tres sistemas fisiológicos predominantemente disregulados en la fragilidad física es que sus funciones interactúan con las de los otros sistemas en efectos de retroalimentación (48). Por ejemplo, las citocinas generadas por el sistema inmunológico impulsan una respuesta robusta a una infección a través de citocinas inflamatorias y detienen esa misma respuesta a través de citocinas antiinflamatorias (49). Sin embargo, si la señalización inflamatoria continúa crónicamente, como se observa en la fragilidad física, afecta a otros sistemas y tejidos con resultados que incluyen: una actividad alterada del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (HPA) y del metabolismo energético mediante la promoción de la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, una producción de energía mitocondrial reducida, una formación alterada de glóbulos rojos y un deterioro del músculo esquelético (50). Tanto la señalización inflamatoria como la inactividad del músculo esquelético amplifican el cortisol, el producto del eje HPA, para catabolizar más rápidamente el músculo esquelético. El cortisol normalmente inhibe la señalización inflamatoria. Sin embargo, en caso de cronicidad y menor capacidad para bloquear la señalización inflamatoria, el cortisol puede afectar el metabolismo energético a través de la resistencia a la insulina (51). Estos ejemplos respaldan que la fragilidad física en el envejecimiento surge de la interacción y disfunción conjunta de múltiples sistemas fisiológicos y biológicos, en vez

de ser consecuencia del fallo de un solo sistema. Estas observaciones también apoyan que la alteración en la comunicación y el procesamiento de la información, son características centrales de la fragilidad física (41).

3.1. CAMBIOS EN EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO ASOCIADOS A LA EDAD

El sistema musculoesquelético experimenta transformaciones significativas asociadas al envejecimiento, que se agravan en el contexto de la fragilidad. Estas alteraciones incluyen tanto la pérdida de masa y función muscular (sarcopenia) como la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia y osteoporosis), lo que incrementa el riesgo de discapacidad y caídas.

La disfunción asociada a la fragilidad entre distintos sistemas interrelacionados provoca cambios en la composición corporal que afectan principalmente al tejido muscular. La preservación del músculo esquelético es multifactorial y en ella participan componentes hormonales, inflamatorios, neurológicos, nutricionales y de actividad física (16).

3.1.1. Sarcopenia

La pérdida involuntaria del músculo esquelético asociada al envejecimiento, llamada sarcopenia, es para muchos un hallazgo clínico distintivo de la fragilidad. Se manifiesta por una combinación de pérdida de masa muscular, disminución de la fuerza y reducción de la capacidad funcional. Parece ser un fenómeno universal secundario a una combinación de factores genéticos y ambientales (52) **(FIGURA 9)**. Su prevalencia varía de 13 a 24% entre los 65 y 70 años y es de hasta un 50% en los mayores de 80 años, con una mayor incidencia en personas de origen latino en comparación con la población blanca (53).

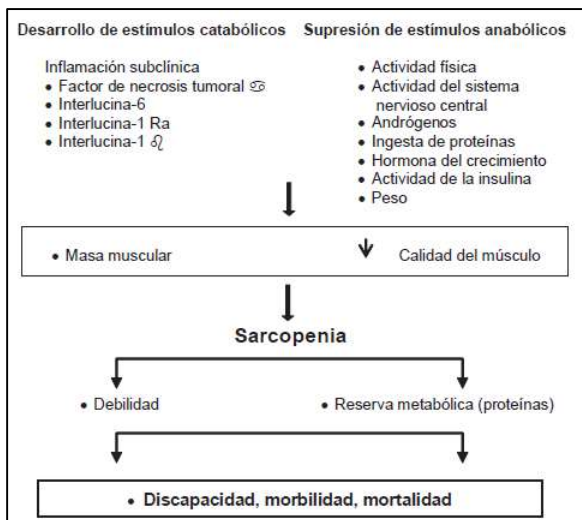


FIGURA 9. Xue et al. Potenciales factores etiológicos en el desarrollo de la sarcopenia (19)

Se han propuesto varios mecanismos como responsables de la aparición de la sarcopenia, pero la contribución específica de cada uno de ellos es aún desconocida. Probablemente es un fenómeno multifactorial en el que participan la pérdida de las neuronas motoras alfa, cambios hormonales, mecanismos inflamatorios, el estrés oxidativo, la ingesta de proteínas y la actividad física (54,55). Existen

alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo de la sarcopenia, por ejemplo la disminución en la síntesis de proteínas musculares, que combinada con un aumento en su degradación mediada por el sistema ubiquitina-proteasoma, favorece la atrofia muscular (56). Además, con la edad, las mitocondrias musculares experimentan una reducción en su capacidad bioenergética debido a una disminución en el número y la actividad de las enzimas involucradas en la fosforilación oxidativa. Esto genera una menor producción de ATP y un aumento en la generación de ROS, que dañan aún más las estructuras celulares (57). También se producen alteraciones en la neuromusculatura que favorecen la sarcopenia. La degeneración de las motoneuronas alfa en la médula espinal y su desconexión del músculo esquelético conducen a la denervación progresiva de las fibras musculares. Aunque algunas fibras pueden ser reinervadas por otras motoneuronas, este mecanismo compensatorio se vuelve insuficiente con el tiempo (58).

En la sarcopenia, la pérdida muscular es reemplazada por tejido adiposo y fibroso, y esto provoca una disminución en la funcionalidad del sistema muscular, con las siguientes consecuencias: disminución de la fuerza y de la tolerancia al ejercicio, un aumento de la debilidad y la fatiga y una disminución de la habilidad para realizar algunas actividades de la vida diaria. Todo ello conduce a una mayor discapacidad y riesgo de muerte (59,60). El tejido adiposo presente a nivel intramuscular, presenta características metabólicas

similares a la grasa visceral, por lo que tiene actividad endocrina y paracrina, incluyendo la secreción de hormonas y marcadores inflamatorios, pudiendo todo ello exacerbar la sarcopenia y contribuir a la aparición de fragilidad (61).

3.1.2. Osteopenia y osteoporosis

La pérdida de densidad mineral ósea y el deterioro de la microarquitectura ósea son procesos frecuentes en el envejecimiento, exacerbados en individuos frágiles. Estos cambios contribuyen al aumento del riesgo de fracturas, incluso con traumatismos menores. Con el envejecimiento se producen cambios estructurales y celulares a nivel óseo, con una pérdida de equilibrio entre formación y resorción ósea. La actividad de los osteoblastos (formación de hueso) disminuye con la edad, mientras que la actividad de los osteoclastos (resorción ósea) se mantiene o incluso aumenta. Este desequilibrio lleva a una pérdida progresiva de masa ósea (62). Además, existen factores contribuyentes que aceleran estos fenómenos. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias ("inflamación crónica) como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) promueven la activación de los osteoclastos, acelerando la resorción ósea (63). Por otro lado, la reducción de estrógenos en mujeres posmenopáusicas y de testosterona en hombres contribuye a la pérdida ósea, y los niveles bajos de vitamina D y parathormona alteran la homeostasis del calcio, agravando la fragilidad ósea (64).

3.2. CAMBIOS EN EL SISTEMA ENDOCRINO ASOCIADOS A LA EDAD

El sistema endocrino es clave en la regulación de múltiples procesos fisiológicos y su deterioro con el envejecimiento contribuye al desarrollo de la fragilidad. Los cambios endocrinos afectan la homeostasis energética, la regeneración tisular y la respuesta al estrés.

En los ancianos frágiles se observa un aumento de la actividad del eje HPA, con niveles elevados de cortisol basal y disminución de su variación circadiana. Esto tiene efectos catabólicos, favoreciendo la degradación proteica en el músculo y el hueso, contribuyendo a la sarcopenia y a la osteoporosis (63,65). Con la edad, los niveles de hormona del crecimiento (GH) y del IGF-1, que es el mediador clave de los efectos anabólicos de la GH, disminuyen progresivamente. Esto reduce la síntesis de proteínas y la reparación celular, favoreciendo la pérdida de masa magra, la acumulación de grasa visceral y alteraciones en la regeneración muscular y ósea, todos ellos asociados con la fragilidad (66) y predictores de mortalidad en esta población (52,55).

En lo que respecta a las hormonas sexuales, el envejecimiento se asocia con una reducción progresiva de los niveles de andrógenos y, en las mujeres, también se produce una disminución abrupta de los niveles de estrógenos con la menopausia. La deficiencia de las hormonas sexuales promueve la sarcopenia y acelera la pérdida ósea (67).

También se producen alteraciones en el metabolismo glucídico, con un aumento en la resistencia a la insulina que se intensifica con la edad, especialmente en presencia de obesidad sarcopénica. Esto afecta a la capacidad del músculo esquelético para captar glucosa, lo que contribuye a la pérdida de fuerza muscular y funcionalidad (68). Otro de los factores hormonales que juega un papel en el desarrollo y mantenimiento de la sarcopenia es la leptina. La leptina es una hormona que se incrementa de manera secundaria en respuesta a la deficiencia de andrógenos (69). Esta hormona favorece la anorexia e incrementa la tasa metabólica, lo cual disminuye el aporte de alimentos, promueve los mecanismos catabólicos y puede llevar a desnutrición, sarcopenia y fragilidad.

Además de todo ello, estas alteraciones endocrinas favorecen el estado de inflamación crónica: el exceso de cortisol exacerba la inflamación crónica de bajo grado y afecta negativamente al sistema inmune, comprometiendo la capacidad de respuesta frente a infecciones y estrés (70); los niveles bajos de IGF-1 se relacionan con un aumento en marcadores de inflamación (71); la disminución de la testosterona contribuye el

aumento de la grasa visceral, un factor que amplifica la inflamación sistémica; los estrógenos tienen un papel antiinflamatorio, por lo que su pérdida favorece el estado proinflamatorio característico de la fragilidad y por último, el estado de resistencia a la insulina se asocia con un mayor riesgo de inflamación sistémica y estrés oxidativo, exacerbando el círculo vicioso de la fragilidad (71).

Las alteraciones en el sistema endocrino contribuyen significativamente a los mecanismos subyacentes de la fragilidad, interactuando con otros sistemas como el inmune y el muscular para perpetuar un estado de vulnerabilidad. Los ejes hormonales mencionados representan dianas clave para intervenciones terapéuticas dirigidas a mitigar o prevenir el desarrollo de la fragilidad.

3.3. CAMBIOS EN EL SISTEMA INMUNE ASOCIADOS A LA EDAD

La inmunosenescencia, definida como el deterioro progresivo del sistema inmunológico con la edad, es un factor central en el desarrollo de la fragilidad. Los cambios inmunológicos asociados contribuyen tanto a la disminución de la capacidad defensiva contra infecciones y tumores como al establecimiento de un estado inflamatorio crónico de bajo grado ("inflammaging"). Esto tiene un impacto significativo en la homeostasis sistémica. Los cambios en el sistema inmune relacionados con la edad tienen lugar en distintos niveles del sistema inmunológico.

En primer lugar, se producen alteraciones en la inmunidad adaptativa. Con la edad, hay una disminución de los linfocitos T naïve debido a la involución del timo, lo que reduce la capacidad del organismo para responder a antígenos nuevos. Esta pérdida compromete la vigilancia inmunológica frente a infecciones emergentes y células tumorales (50). Además, se observa un aumento de los linfocitos T de memoria, que se expanden debido a la exposición acumulativa a patógenos como el citomegalovirus (CMV). Sin embargo, estos linfocitos suelen ser menos funcionales y menos efectivos (51). Junto con esta variación en el número de linfocitos, se produce también una

alteración del equilibrio de los linfocitos T helper o colaboradores (Th1/Th2). Con la edad, se produce un cambio hacia una respuesta inmunitaria predominantemente Th2, lo que favorece respuestas humorales en detrimento de las celulares. Esto puede limitar la capacidad de eliminar patógenos intracelulares y células malignas (52). Otro de los cambios en la inmunidad adaptativa, es que los linfocitos B muestran una disminución en la producción de anticuerpos de alta afinidad y en la generación de células de memoria. Esto contribuye a una menor eficacia de las vacunas en personas mayores y a un mayor riesgo de infecciones recurrentes (72).

En segundo lugar, con la edad, también se producen cambios en la inmunidad innata. Se observa una disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK), fundamentales para la destrucción de células tumorales e infectadas por virus. Esto se asocia con una mayor incidencia de infecciones virales persistentes y ciertos tipos de cáncer (73). Se produce una disfunción de macrófagos y monocitos, los macrófagos presentan una menor capacidad fagocítica y de respuesta a señales inflamatorias y los monocitos tienden a secretar más citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , exacerbando el estado inflamatorio crónico (55). Y existen alteraciones en la respuesta de los neutrófilos, con una disminución de la quimiotaxis y de su capacidad de fagocitosis, lo que compromete la primera línea de defensa frente a infecciones bacterianas (56).

Otro de los cambios en el sistema inmune asociados a la edad es el denominado "Inflammaging". Este es un fenómeno caracterizado por la elevación sostenida de mediadores proinflamatorios que contribuye a la disfunción orgánica y al envejecimiento acelerado. Los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, el TNF- α y la proteína C reactiva (PCR) suelen estar aumentados en individuos mayores. Estas citoquinas promueven la degradación del músculo, la pérdida ósea y el daño vascular, exacerbando la fragilidad (9). Las células senescentes acumulan daño genómico y secretan factores proinflamatorios conocidos como el SASP. Esto perpetúa un microambiente inflamatorio que afecta tejidos vecinos y promueve el deterioro funcional (74). El metabolismo lipídico y glucídico puede verse alterado debido a la

inflamación crónica, lo que contribuye a la resistencia a la insulina, obesidad sarcopénica y mayor riesgo cardiovascular en individuos frágiles (63). Todos estos cambios en pacientes ancianos con cáncer tienen implicaciones importantes. La inmunovigilancia reducida facilita la proliferación y evasión de células tumorales (75) y el estado inflamatorio crónico puede favorecer un microambiente tumoral proinflamatorio, estimulando la angiogénesis y la invasión tumoral.

3.4. OTROS CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS A LA EDAD

Existen otros factores menos estudiados que parece que también pueden tener un papel en el desarrollo de la fragilidad, como la aterosclerosis y el sistema nervioso central. La alteración en la perfusión de los miembros inferiores que puede provocar la aterosclerosis, conduce a una disminución de la irrigación de nervios y músculos, lo que agrava la sarcopenia porque disminuye la disponibilidad de oxígeno en los músculos (76). Poco se sabe del papel del sistema nervioso central en la fragilidad. En ocasiones, la pérdida de masa muscular o el declive de la funcionalidad pueden ser consecuencia de alguna enfermedad del sistema nervioso central. Se ha propuesto que el cerebro puede estar en el centro de un círculo vicioso que incluye la aparición de daño y el deterioro de la función física (77).

4. Fragilidad, consecuencias en salud y mortalidad

Tal y como se ha comentado previamente, el síndrome de fragilidad sitúa al individuo en riesgo ante factores estresantes y está asociado a deficientes resultados en salud, como discapacidad, muerte y hospitalización. Diversos estudios poblacionales de gran tamaño han demostrado de forma consistente que la fragilidad constituye un potente factor pronóstico independiente de eventos adversos y mortalidad. En el Cardiovascular Health Study, la fragilidad se asoció de manera independiente con caídas, deterioro de la

movilidad, discapacidad, hospitalización y muerte, con hazard ratios que oscilaron entre 1,82 y 4,46 (23). De forma concordante, en el estudio longitudinal de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI-OS), que incluyó a más de 40.000 mujeres de entre 50 y 79 años, la fragilidad definida según el fenotipo de Fried se asoció significativamente con discapacidad, hospitalización, fracturas de cadera y mortalidad, con un incremento del riesgo de muerte del 70% (HR 1,7; IC 95%: 1,48–1,97) (21). En un estudio europeo que comparó ocho escalas de fragilidad, el Frailty Index y la escala de Edmonton mostraron la mejor capacidad predictiva de mortalidad, observándose un riesgo aproximadamente cinco veces superior en los individuos frágiles frente a los no frágiles (27). Finalmente, en el Estudio Longitudinal sobre el Envejecimiento en Ámsterdam, con un seguimiento de hasta 21 años, la fragilidad se asoció con un aumento significativo de la mortalidad a cuatro años (OR 2,79; IC 95%: 2,39–3,26), reforzando su valor como marcador pronóstico robusto en población de edad avanzada (78).

5. Cómo medir la fragilidad

La fragilidad es una entidad clínica multidimensional que se define como un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes por limitación de los mecanismos compensadores, y es la más frecuente de las condiciones crónicas junto con la multimorbilidad (79). A pesar de las controversias sobre su abordaje operativo, existe consenso entre los expertos en la necesidad de su evaluación dada su alta prevalencia (cercana al 10% de la población mayor de 65 años), y la estrecha relación con resultados adversos en salud (20).

Se han descrito numerosos instrumentos para la evaluación de la fragilidad, con enfoques y dominios variables, lo que refleja la falta de un consenso único en su medición (80). Existen múltiples escalas para medir la fragilidad, cada una de las cuales evalúa diferentes componentes y considera distintas consecuencias asociadas a la fragilidad en su evaluación. En general, las escalas más utilizadas incluyen componentes

como la función física, la velocidad de la marcha y la cognición, y se asocian de forma consistente con desenlaces adversos como mortalidad, discapacidad e institucionalización (FIGURA 10) (81).

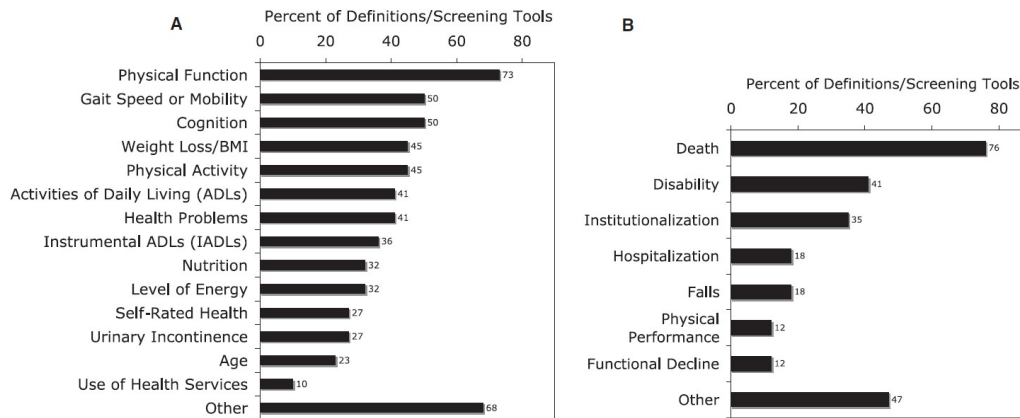


FIGURA 10. Stemberg et al. A) Prevalencia de factores de identificación de la fragilidad en herramientas de detección. B) Prevalencia de resultados de fragilidad previstos en herramientas de detección (81)

Los dos principales modelos emergentes de fragilidad son el modelo fenotípico (23) y el modelo de déficit acumulativo, que constituye la base del índice de fragilidad del Estudio Canadiense sobre Salud y Envejecimiento (CSHA) (82). Los modelos fenotípico y de déficit acumulativo muestran un solapamiento significativo en la identificación de la fragilidad (83) y presentan convergencias estadísticas relevantes (84), lo que ha contribuido al debate conceptual sobre su definición como síndrome o como un estado continuo. El modelo de déficit acumulativo, al tratarse de una medida continua, ofrece una mayor capacidad discriminatoria, especialmente en grados intermedios de fragilidad, lo que puede facilitar una identificación más precisa de personas mayores susceptibles de intervención (85). En este sentido, se han propuesto adaptaciones del modelo fenotípico orientadas a mejorar su capacidad discriminatoria mediante aproximaciones más continuas (86).

5.1. MODELO FENOTÍPICO

Cada vez hay más acuerdo de que los marcadores de fragilidad incluyen declives asociados a la edad en la masa magra corporal, fuerza, resistencia, rendimiento al caminar y la baja actividad, y que múltiples componentes tienen que estar presentes clínicamente para constituir la fragilidad (87). La mayoría de estos factores están asociados y pueden ser unificados, teóricamente, en un ciclo de fragilidad asociado a una disminución de energía y reserva (**FIGURA 11**). Los elementos centrales de este ciclo son aquellos comúnmente identificados como signos y síntomas clínicos de fragilidad (39,88).

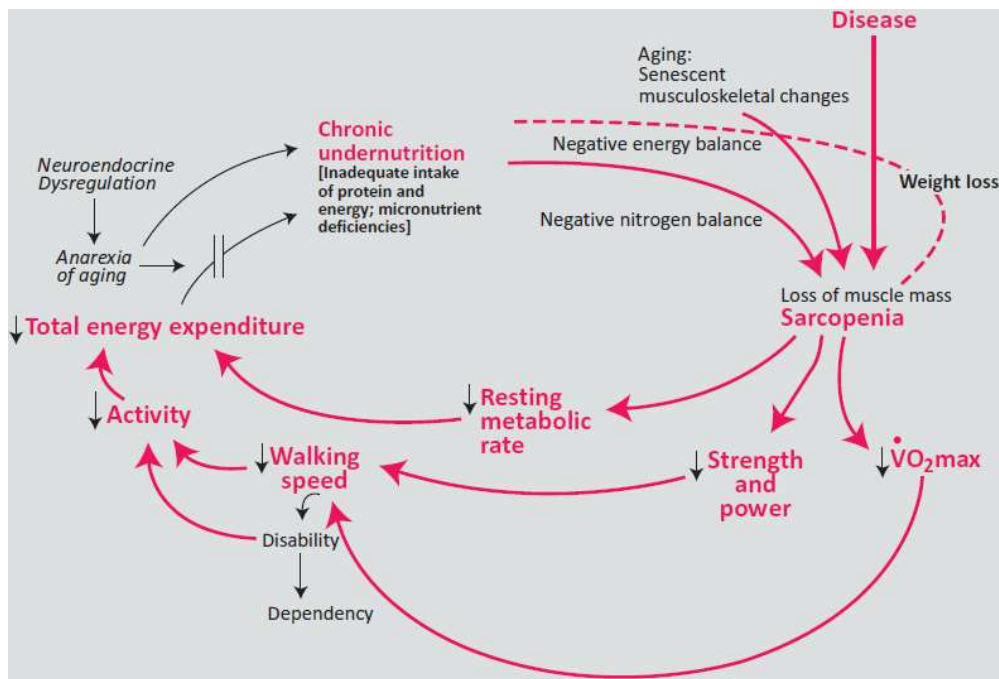


FIGURA 11. Kirkwood et al. Hipótesis del ciclo de la fragilidad (8)

En base a la teoría del ciclo de la fragilidad, y con la hipótesis de que los elementos que forman parte de este ciclo son presentaciones clínicas centrales de la fragilidad, Fried y sus colegas ponen en marcha una definición de fragilidad, y, en un estudio poblacional de adultos mayores, evalúan su prevalencia e incidencia, así como su validez en términos de predecir los resultados adversos que los geriatras asocian con los adultos mayores

frágiles (23). Este estudio empleó datos del “Cardiovascular Health Study (CHS)”, en el que se incluyeron casi 6.000 individuos procedentes de diversos estados de los EEUU.

En base al fundamento científico anterior (**FIGURA 11**), se propuso un fenotipo de fragilidad en el que se incluían los elementos resumidos en la **Tabla 2**, donde además se muestran los criterios para evaluar cada uno de ellos. Se especificó que el fenotipo de fragilidad sería identificado por la presencia de tres o más de los siguientes componentes del ciclo de fragilidad. Aquellos sin ninguno de estos elementos eran considerados robustos, mientras que para los que presentaban uno o dos se planteó la hipótesis de que se encontraban en una etapa clínica intermedia, posiblemente prefrágil.

Tabla 2. Definición del fenotipo de fragilidad

PÉRDIDA DE PESO (<i>shrinking</i>)
-Pérdida de peso involuntaria de 10 libras en el último año Y/O
-Pérdida involuntaria de >5% del peso habitual durante el seguimiento
BAJA ENERGÍA (<i>exhaustion</i>)
Mediante dos preguntas incluidas en la escala CES-D, que mide los estados depresivos. Se les preguntaba a los participantes ¿Alguna de las siguientes frases refleja cómo se ha sentido la última semana?: “Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo” y “No tenía ganas de hacer nada”. Respuestas: 0=nunca o casi nunca (<1día); 1=a veces (1-2días); 2=con frecuencia (3-4días); 3=siempre o casi siempre (5-7días). Los participantes que contestaron 2 o 3 a cualquiera de estas dos preguntas fueron clasificados como frágiles en este criterio
BAJA ACTIVIDAD FÍSICA (<i>low activity</i>)
Se calculó una puntuación de kilocalorías gastadas por semana en función de la actividad física realizada (se valoró según el cuestionario de Actividad de tiempo libre en Minnesota (89). Se estableció el punto de corte en 383 Kcal para los hombres y 270 para las mujeres. Aquellos que presentaban valores inferiores eran frágiles para este criterio.
LENTITUD EN LA MOVILIDAD (<i>slowness</i>)
Se definió el 20% más lento de la población al inicio, basado en el tiempo para caminar 15 pies, ajustando para género y altura.
DEBILIDAD (<i>weakness</i>)
Se midió la fuerza de agarre y se ajustó por sexo e índice de masa corporal. Se definió el 20% más bajo al inicio del estudio como punto de corte para fragilidad en este criterio.

En este estudio encontraron que, según su definición de fragilidad, el 7% de la cohorte tenía tres o más criterios de fragilidad, y, por tanto, eran clasificados como frágiles, mientras que el 46% no tenía ninguno y pertenecían a la categoría de robustos (23). La prevalencia de fragilidad se incrementaba con cada grupo de edad de 5 años y era dos

veces mayor en mujeres que en hombres en cada grupo de edad. Los individuos frágiles eran mayores, tenían niveles de educación más bajos, menores ingresos, peor salud y una mayor tasa de enfermedades crónicas y discapacidad que aquellos que no eran frágiles o estaban en el grupo intermedio. Tanto el deterioro cognitivo como la sintomatología depresiva estaban asociados con la fragilidad (23). El grupo de fragilidad intermedia estaba en el medio entre los frágiles y los robustos en todas estas medidas.

En cuanto a la capacidad para predecir mortalidad, se encontró que la mortalidad a 3 años para aquellos que cumplían los criterios de fragilidad al inicio, era seis veces superior (18%) que la de los no frágiles (3%), mientras que a 7 años era tres veces superior (43% comparado con 12%) (**FIGURA 12**). Además, demostró una validez predictiva independiente para múltiples desenlaces adversos relevantes en la población mayor, incluyendo caídas, deterioro de la movilidad, discapacidad, hospitalización y mortalidad (23). Tras el ajuste por covariables, la fragilidad se asoció de forma consistente con un mayor riesgo de estos eventos a medio y largo plazo, con HR que oscilaron entre 1,23 y 1,79 (**FIGURA 13**).

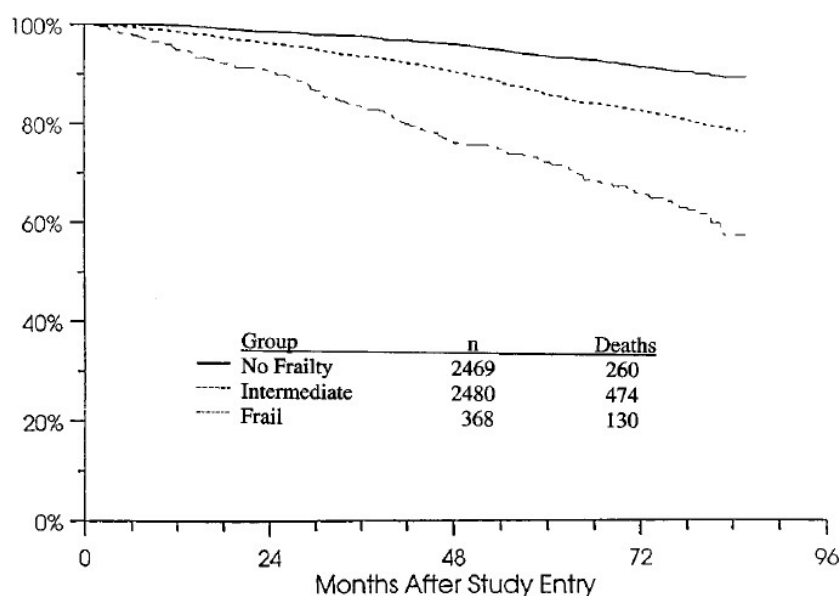


FIGURA 12. Fried et al. Estimaciones de la curva de supervivencia durante 72 meses de seguimiento según el estado de fragilidad al inicio del estudio (23).

	No Frailty (reference)	Hazard Ratios Estimated Over 3 Years		Hazard Ratios Estimated Over 7 Years	
		Intermediate	Frail	Intermediate	Frail
Incident Fall					
Unadjusted	HR* = 1.0	HR = 1.36 CI = (1.18,1.56) p < .0001	HR = 2.06 CI = (1.64,2.59) p < .0001	HR = 1.28 CI = (1.15,1.43) p < .0001	HR = 1.82 CI = (1.50,2.21) p < .0001
Covariate Adjusted	HR = 1.0	HR = 1.16 CI = (1.00,1.34) p = .056	HR = 1.29 CI = (1.00,1.68) p = .054	HR = 1.12 CI = (1.00,1.26) p = .045	HR = 1.23 CI = (0.99,1.54) p = .064
Worsening Mobility [†]					
Unadjusted	HR = 1	HR = 1.94 CI = (1.75,2.15) p < .0001	HR = 2.68 CI = (2.26,3.18) p < .0001	HR = 1.72 CI = (1.58,1.87) p < .0001	HR = 2.45 CI = (2.11,2.85) p < .0001
Covariate Adjusted	HR = 1	HR = 1.58 CI = (1.41,1.76) p < .0001	HR = 1.50 CI = (1.23,1.82) p < .0001	HR = 1.41 CI = (1.29,1.54) p < .0001	HR = 1.36 CI = (1.15,1.62) p = .0003
Worsening ADL [‡] Disability					
Unadjusted	HR = 1.0	HR = 2.54 CI = (2.16,3.00) p < .0001	HR = 5.61 CI = (4.50,7.00) p < .0001	HR = 2.14 CI = (1.92,2.39) p < .0001	HR = 4.22 CI = (3.55,5.01) p < .0001
Covariate Adjusted	HR = 1.0	HR = 1.67 CI = (1.41,1.99) p < .0001	HR = 1.98 CI = (1.54,2.55) p < .0001	HR = 1.55 CI = (1.38,1.75) p < .0001	HR = 1.79 CI = (1.47,2.17) p < .0001
First Hospitalization					
Unadjusted	HR = 1.0	HR = 1.38 CI = (1.26,1.51) p < .0001	HR = 2.25 CI = (1.94,2.62) p < .0001	HR = 1.34 CI = (1.25,1.43) p < .0001	HR = 2.14 CI = (1.89,2.42) p < .0001
Covariate Adjusted	HR = 1.0	HR = 1.13 CI = (1.03,1.25) p = .014	HR = 1.29 CI = (1.09,1.54) p = .004	HR = 1.11 CI = (1.03,1.19) p = .005	HR = 1.27 CI = (1.11,1.46) p = .0008
Death					
Unadjusted	HR = 1.0	HR = 2.42 CI = (1.84,3.19) p < .0001	HR = 6.47 CI = (4.63,9.03) p < .0001	HR = 2.01 CI = (1.73,2.33) p < .0001	HR = 4.46 CI = (3.61,5.51) p < .0001
Covariate Adjusted	HR = 1	HR = 1.49 CI = (1.11,1.99) p < .0001	HR = 2.24 CI = (1.51,3.33) p = .0001	HR = 1.32 CI = (1.13,1.55) p = .0006	HR = 1.63 CI = (1.27,2.08) p = .0001

FIGURA 13. Fried et al. Estado de fragilidad basal que predice caídas, discapacidad, hospitalizaciones y muerte (23).

NOTA: El ajuste de covariables incluye: Edad, género, indicador de cohorte minoritaria, ingresos, tabaquismo, presión arterial braquial y tibial, glucosa en ayunas, albúmina, creatinina, estenosis carotídea, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, función cognitiva, anomalía importante en el ECG, uso de diuréticos, problema con las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), medida de salud autoinformada, medida de depresión modificada CES-D

5.2. ADAPTACIONES DEL FENOTIPO DE FRAGILIDAD DE FRIED

Desde la publicación de fenotipo de fragilidad de Fried se han divulgado múltiples estudios que evalúan la prevalencia de fragilidad y su asociación con resultados adversos en salud, en ocasiones con ligeras modificaciones en la forma de medir los criterios de fragilidad. En 2008, Avila-Funes publicó sus resultados tras aplicar los criterios de fragilidad de Fried modificados a una población de 6.078 individuos, participantes en el estudio “Three-City Study (3C)”, un estudio francés que tenía como objetivo evaluar el riesgo de demencia y deterioro cognitivo asociado a factores vasculares (90).

La fragilidad se definió según el constructo previamente validado por Fried et al en el Estudio de Salud Cardiovascular (23). Los cinco componentes del fenotipo original se

conservaron para este estudio; sin embargo, las métricas utilizadas para caracterizar los criterios de fragilidad fueron ligeramente diferentes y se definieron de la siguiente manera:

- Pérdida de peso (Shrinking). Se identificó la pérdida de peso reciente e inintencionada de 3kg o más y se midió el índice de masa corporal (IMC). Aquellos que respondieron “sí” a la pérdida de peso o tenían un $IMC < 21$, eran considerados frágiles para este componente. Este límite se usa en el Mini-Nutritional Assessment (MNA) (91) y se ha demostrado que está asociado a una mayor mortalidad (92). Además, previamente se asoció con resultados adversos en salud en personas mayores que viven en la comunidad en Francia (93).
- Baja energía (Exhaustion). En este caso se utilizaron los mismos criterios que previamente se habían descrito en el estudio de Fried para este componente (23). Mediante dos preguntas incluidas en la escala CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), que mide los estados depresivos. Se les preguntaba a los participantes ¿Alguna de las siguientes frases refleja cómo se ha sentido la última semana?: “Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo” y “No tenía ganas de hacer nada”. Respuestas: 0=nunca o casi nunca (<1día); 1=a veces (1-2días); 2=con frecuencia (3-4días); 3=siempre o casi siempre (5-7días). Los participantes que contestaron 2 o 3 a cualquiera de estas dos preguntas fueron clasificados como frágiles en este criterio.
- Baja actividad física (Low activity). Se utilizó una única respuesta para estimar la actividad física (94). Las personas que negaron realizar actividades de ocio diarias como caminar o hacer jardinería y/o negaron realizar alguna actividad deportiva por semana fueron categorizadas como físicamente inactivas. Quienes indicaron que las realizaban fueron considerados físicamente activos.
- Lentitud en la movilidad (Slowness). El quintil más lento de la población se definió al inicio del estudio, en función de una prueba de marcha de 6 metros

cronometrada, con ajustes por género y altura según lo recomendado. El quintil más bajo se utilizó para identificar a los sujetos con una velocidad de marcha más lenta y definir el criterio de fragilidad para este componente.

- Debilidad (Weakness). Los participantes que respondieron “sí” a la siguiente pregunta fueron categorizados como frágiles para este componente: ¿Tiene dificultad para levantarse de una silla? La fuerza de agarre, que evalúa la potencia muscular y la fuerza que se puede generar con las manos, no estaba disponible en el conjunto de datos del Estudio 3C. Sin embargo, un consenso de expertos multidisciplinar determinó que la pregunta era un “indicador” adecuado para la debilidad. Además, se demostró que la fuerza de agarre se correlaciona significativamente con la potencia muscular en otros grupos musculares entre los ancianos (flexión del codo, extensión de la rodilla, extensión del tronco y flexión del tronco (95).

Tal y como se había propuesto por Fried (23), se consideraba “frágil” a los individuos que presentaban 3 o más criterios de los cinco evaluados; “prefragil” o “intermedio” si tenían uno o dos criterios, y “robustos” o “no frágiles” si no tenían ninguno. Como resultados se evaluaron la discapacidad (medida como movilidad, discapacidad instrumental y discapacidad para las actividades de la vida diaria), el índice de hospitalización a cuatro años y la causa y momento de fallecimiento. Al igual que en el estudio de Fried, se tuvieron en cuenta diversas covariables relacionadas con datos sociodemográficos, patologías de base, datos de laboratorio y estado de ánimo y cognitivo, entre otras.

Encontraron que la fragilidad estaba presente en el 7% de los participantes (90). En cuanto a las características basales de la población que se asociaban a fragilidad, encontraron que los individuos frágiles eran mayores ($p<0.001$), mujeres con mayor frecuencia ($p<0.001$), con nivel educativo más bajo y menos ingresos ($p<0.001$) y tenían más enfermedades crónicas ($p<0.001$). Además, el subgrupo de personas frágiles tenía mayor deterioro cognitivo y más síntomas depresivos ($p<0.001$ para ambas variables).

En el estudio, la fragilidad se asoció de forma progresiva con una mayor discapacidad, tanto instrumental como en las actividades básicas de la vida diaria, así como con una mayor incidencia de hospitalización. Asimismo, la mortalidad fue más elevada en los individuos frágiles en comparación con los prefrágiles y robustos. No obstante, aunque la fragilidad basal se asoció con un mayor riesgo de muerte en los análisis no ajustados, esta asociación perdió significación estadística tras el ajuste por factores sociodemográficos y de salud (90). (FIGURA 14 y FIGURA 15).

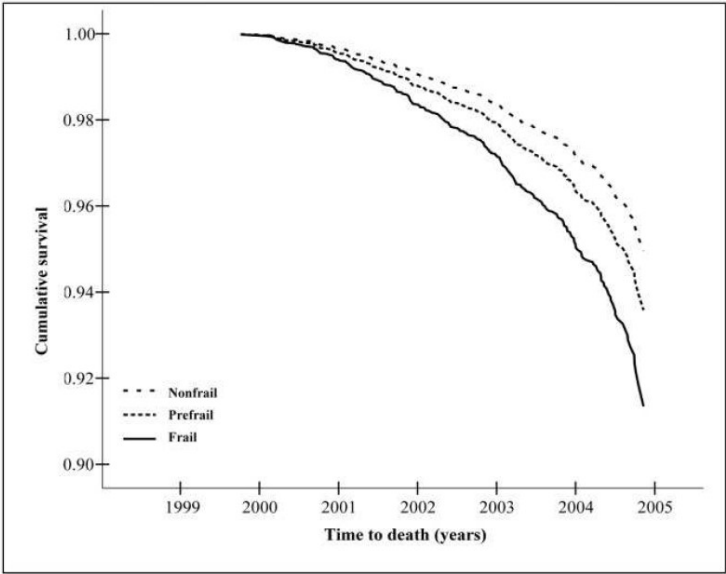


FIGURA 14. Avila-Funes et al. Estimación de la curva de supervivencia a 4 años según el estado de fragilidad (90)

		Death			
Unadjusted		Hazard Ratio	95% Confidence Interval	p	p global
Frailty					.048
Nonfrail (reference)		1	-	-	
Prefrail		1.17	0.92–1.50	.197	
Frail		1.54	1.09–2.17	.015	
Adjusted					
Frailty					.465
Nonfrail (reference)		1	-	-	
Prefrail		1.17	0.90–1.54	.234	
Frail		1.21	0.78–1.87	.397	

FIGURA 15. Avila-Funes et al. Estimaciones del riesgo de muerte durante los 4 años de seguimiento (90).

En un estudio español en que se evaluó la fragilidad según los criterios de Fried modificados por Avila-Funes (96), encontraron una tasa de fragilidad del 8.5% (similar a lo observado previamente), y también encontraron asociaciones con ciertas variables relacionados con características sociodemográficas y comorbilidades, si bien en este estudio no se analizó la relación entre fragilidad y muerte u otros resultados adversos en salud.

5.3. MODELO DE DÉFICITS ACUMULADOS

El índice de fragilidad fue desarrollado como parte del CSHA, que consistía en un estudio de cohortes prospectivo de 5 años en el que se incluyeron 10.263 pacientes y que estaba diseñado para investigar la epidemiología y la carga de demencia en pacientes ancianos de Canadá (82). Se incluyeron 92 variables basales relacionadas con síntomas, signos, alteraciones de valores de laboratorio, estados de enfermedad y discapacidad, que se utilizaron para definir la fragilidad (97). El índice de fragilidad consistía en un simple cálculo de la presencia o ausencia de cada variable como proporción del total, y, por tanto, la fragilidad se definía como el efecto acumulativo de cada déficit individual. Este modelo, expresa la teoría de la gradación de la fragilidad con la acumulación progresiva de déficits, cada uno de los cuales tiene el mismo peso en el modelo matemático del índice de fragilidad. Esto es clínicamente atractivo porque permite que la fragilidad sea considerada como graduable, en vez de presente o ausente (15). En este modelo, el valor de 0,67 parece identificar una carga de fragilidad por encima de la cual una mayor acumulación de déficits no es sostenible y la muerte es probable (98). Estudios posteriores han demostrado que la extensa lista inicial de 92 variables se podría reducir a un número más manejable de alrededor de 30, sin perder la capacidad predictiva (99). Diversos estudios que han usado los datos del CSHA muestran que el índice de fragilidad está fuertemente relacionado con el riesgo de muerte e institucionalización (100). El Hazard ratio (HR) para mortalidad a 10 años fue de 1.57 (95% CI 1.41-1.74) para el grupo frágil (99), que fue estadísticamente similar a lo estimado en el fenotipo de fragilidad

(23). Previamente ya había sido demostrado que la mortalidad estaba exponencialmente relacionada con el valor del índice (101).

6. Fragilidad y cáncer

6.1. PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER

Tal y como se ha comentado previamente, la fragilidad es un síndrome biológico asociado a la edad, caracterizado por una disminución de la reserva funcional y un incremento de la vulnerabilidad frente a factores estresantes, lo cual conlleva un mayor riesgo de eventos adversos como discapacidad, hospitalización, institucionalización y mortalidad precoz (15). En el contexto oncológico, este síndrome adquiere una relevancia especial debido al envejecimiento progresivo de la población y a la elevada incidencia del cáncer en personas mayores. El cáncer presenta una incidencia desproporcionadamente elevada en la población geriátrica, registrándose más de un tercio de los diagnósticos oncológicos en individuos mayores de 70 años (102). Los pacientes mayores con cáncer a menudo reciben un tratamiento insuficiente, están pobremente representados en los ensayos clínicos y presentan peores resultados que los individuos más jóvenes (103–105). La edad cronológica por sí sola es un mal predictor de la tolerancia al tratamiento del cáncer (106), y la heterogeneidad de la población de pacientes mayores con cáncer requiere un enfoque de atención cuidadosamente personalizado que considere la fragilidad individual (26). Actualmente, se estima que entre el 40 % y el 50 % de los pacientes mayores con cáncer presentan algún grado de fragilidad, aunque esta prevalencia puede oscilar ampliamente entre un 5 % y un 90 % según el tipo de estudio, la población incluida y la herramienta de evaluación utilizada (107).

En 2015 se publicó una revisión sistemática cuyos objetivos eran evaluar la evidencia disponible sobre la prevalencia de la fragilidad y sus resultados en pacientes mayores con cáncer (26), y se incluyeron 22 estudios en los que se evaluaba una población total de 2912 pacientes. Diez estudios incluían pacientes con diversos tipos de cáncer, otros diez incluían pacientes con sólo un tipo de cáncer y en dos de los estudios no se especificaba el tipo de tumor. Dieciséis estudios utilizaron la Valoración Geriátrica Integral (VGI) como estándar de referencia para diagnosticar la fragilidad (108–125), cinco utilizaron el modelo fenotípico (112,113,126–129) y en uno se utilizó tanto la VGI como el modelo fenotípico (112,113). Los puntos de corte para definir la fragilidad y la clasificación de los pacientes variaron en función del estudio: en ocho estudios los pacientes se clasificaron como frágil o robusto (108–111,114,116–118), mientras que en otros ocho se establecieron tres categorías, frágil, prefrágil o robusto (112,113,115,119,122–124). En aquellos en los que se utilizó la VGI para diagnosticar la fragilidad, el umbral que se utilizó para definirla varió: cuatro de estos utilizaron la presencia de deficiencias en dos o más dominios de la VGI para definir la fragilidad (108,116–118); dos utilizaron tres o más como punto de corte (109,110) y un estudio definió la fragilidad como dos o más deficiencias de la VGI o la presencia de solo deterioro cognitivo (111).

Los datos de prevalencia de fragilidad en cada uno de los estudios y los datos de las personas categorizadas como prefrágiles y fit se resumen en la **Tabla 3**. La mediana de prevalencia de fragilidad en todos los estudios fue del 42% (rango 6%-86%) y la de prefragilidad fue del 43% (rango 13%-79%). Una mediana del 32% (rango: 11%-78%) de los pacientes se clasificaron en la categoría fit. La mediana de prevalencia de fragilidad en los estudios que identificaron la fragilidad mediante la VGI fue del 43% (rango 7%-68%), en comparación con una mediana del 13% (rango 6%-86%) en los estudios que aplicaron el modelo fenotípico. Los estudios que utilizaron la VGI clasificaron una mediana del 32% de los pacientes en la categoría fit (rango 11%-78%), en comparación con una mediana del 49% (rango: 14-72) en los estudios que utilizaron el modelo fenotípico. Se comparó la prevalencia de fragilidad en estudios que utilizaron la VGI con los diferentes puntos de corte utilizados para definirla (**Tabla 4**). La mediana de

prevalencia para los estudios que utilizaron dos o más déficits para definir la fragilidad fue del 62 % (rango 43 %-68 %), mientras que esta fue menor en aquellos que utilizaron la presencia de tres o cuatro déficits en la VGI para identificar la fragilidad (26).

Tabla 3. Handforth et al. Prevalencia de fragilidad (26)

Método de detección	Estudio	Frágil (%)	Pre-frágil (%)	Fit (%)
VGI	Baitar et al. (108)	64		36
	Clough-Gorr et al. (109,110)	22		78
	Kellen et al. (111)	68		32
	Kristjansson et al. (112,113)	43	45	12
	Luciani et al. (114)	68		32
	Mangia et al. (115)	7	21	72
	Mohile et al. (116)	60		40
	Molina-Garrido et al. (117)	68		32
	Owusu et al. (118)	43		57
	Puts et al. (119)	42	24	34
	Retornaz et al. (120)	56	16	28
	Singhal and Cheng (121)	13	62	25
	To et al. (122)	13	60	28
	Valero et al. (123)	10	79	11
	Wedding et al. (124)	50	26	25
	Welterman and Koller (125)	34	42	24
Modelo fenotípico	Bylow et al. (126)	6	44	49
	Courtney-Brooks et al. (127)	16	27	57
	Degeys et al. (128)	86		14
	Kristjansson et al. (112,113)	13	48	40
	Tan et al. (129)	28		72

Tabla 4. Handforth et al. Prevalencia de fragilidad para cada una de las definiciones de fragilidad utilizadas (26)

Número de déficits utilizados para definir la fragilidad en la CGA	Estudio	Prevalencia fragilidad (%)
1 o más	Mangia et al. (115)	7
	Kristjansson et al. (112,113)	43
2 o más	Baitar et al. (108)	64
	Kellen et al. (111)	68
	Mohile et al. (116)	60
	Molina-Garrido et al. (117)	68
	Wedding et al. (124)	50
	Owusu et al. (118)	43
	Clough-Gorr et al. (109,110)	22
3 o más	Puts et al. (119)	42
	Retornaz et al. (120)	56
	To et al. (122)	13
4 o más	Valero et al. (123)	10
	Welterman (125)	34
No definido	Singhal and Cheng (121)	13
	Luciani et al. (114)	68

Existen revisiones sistemáticas más recientes que analizan la prevalencia de fragilidad en poblaciones seleccionadas por tipo de cáncer.

Desde los años setenta la incidencia del cáncer de mama ha ido en aumento en todo el mundo (130), y en el año 2020 ya sobrepasó al cáncer de pulmón como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres (7). Aunque la mediana de edad al diagnóstico es de 62 años, se calcula que en el año 2030 la incidencia de cáncer de mama en pacientes mayores de 70 años aumentará hasta el 70% (131,132), lo que aumenta la importancia de aplicar los principios de oncología geriátrica en la práctica clínica y de conocer la incidencia de fragilidad en esta población. Varios estudios han demostrado que los pacientes con cáncer de mama que presentan fragilidad tienen un mayor riesgo de caídas, toxicidad a la quimioterapia, reingreso hospitalario y aumento de la mortalidad (133–135). La prevalencia de fragilidad en cáncer de mama varía ampliamente entre estudios, con cifras que oscilan entre el 5% y el 71%, en función de los criterios diagnósticos, las herramientas empleadas y las características de las poblaciones analizadas (136,137). Esta heterogeneidad motivó la publicación en 2022 de una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 24 estudios y más de 13.000 pacientes (138), estimando una prevalencia combinada de fragilidad del 43% (IC95%: 36–50%), con valores individuales que oscilaron entre 5% y 71%, dependiendo de las características del estudio y el instrumento empleado. En este trabajo, la prevalencia de prefragilidad fue también elevada, situándose en torno al 32%, lo que sugiere una oportunidad de intervención temprana para evitar la progresión a fragilidad. Además, se describió una variabilidad relevante de la prevalencia de fragilidad antes y después del tratamiento oncológico (139), según la herramienta diagnóstica utilizada y la edad de los pacientes

El cáncer de pulmón constituye la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (7) y afecta de forma predominante a personas de edad avanzada (140), con una edad media al diagnóstico cercana a los 70 años (141). En este contexto, la coexistencia de comorbilidades, deterioro funcional, malnutrición y pérdida de reserva fisiológica favorece la aparición de fragilidad. Aunque diversos estudios han señalado la relevancia clínica y pronóstica de la fragilidad en el cáncer de pulmón, los datos disponibles

muestran una considerable variabilidad (26,142). Una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2022 estimó una prevalencia global de fragilidad en pacientes con cáncer de pulmón del 45% (IC95%: 28–61%), con una heterogeneidad elevada entre estudios y una clara asociación con la edad (143). Estos resultados indican que la fragilidad afecta aproximadamente a uno de cada dos pacientes con esta neoplasia, con cifras superiores a las descritas en otros tumores frecuentes, como el cáncer de mama (144) o el colorrectal (145). Esta elevada prevalencia podría explicarse tanto por la mayor edad de los pacientes como por el impacto específico del cáncer de pulmón y sus tratamientos sobre los mecanismos fisiopatológicos implicados en la fragilidad.

En un estudio prospectivo y observacional reciente, realizado en pacientes con cáncer mayores de 65 años atendidos en dos hospitales de Vietnam, se observó una prevalencia de fragilidad del 26.6% (146). El objetivo del estudio era cuantificar la prevalencia de fragilidad e investigar el impacto de la misma en resultados adversos de salud en pacientes mayores con cáncer en Vietnam. La fragilidad se definió por el “Índice de Fragilidad de Carolina”, un índice de fragilidad desarrollado a partir de una evaluación geriátrica específica para el cáncer (147). Se obtuvieron datos de 379 participantes, con una mediana de edad de 72.3 años y un 48.5% de mujeres. La prevalencia de fragilidad fue del 26.6% (IC 95% 22.2% - 31.0%) y esta difirió en función del tipo de cáncer (**FIGURA 16**): 35.7% en cáncer de estómago, 33.9% en cáncer de pulmón, 31.3% en cáncer de próstata, 24.8% en cáncer colorrectal, 18.1% en cáncer de mama, 9.1% en cáncer de hígado y 30.4% en otros tipos de cáncer ($p=0.226$). Los participantes con estadios avanzados de cáncer tenían una prevalencia de fragilidad significativamente mayor: 39.3% en estadio 4, 21.7% en estadio 3, 18.1% en estadio 2 y 13.0% en estadio 1 ($p<0.001$). Los participantes frágiles eran significativamente mayores (edad media 75,6 frente a 71,1 años en los no frágiles, $p<0,001$). El valor medio del Índice de Comorbilidad de Charlson fue significativamente más alto en los participantes frágiles (5,0) en comparación con los participantes no frágiles (3,7), $p<0,001$. Los porcentajes de participantes que recibieron cirugía por cáncer fueron significativamente más bajos en los frágiles (57,4 %) en comparación con los no frágiles (71,2 %, $p=0,011$), y la proporción

de quienes recibieron cuidados paliativos fue significativamente mayor en los frágiles (14,9 % frente a 3,6 % en los no frágiles, $p<0,001$) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Nguyen et al. Tipo de tratamiento recibido en función de la categoría de fragilidad (146)

Variables	All participants (N=379)	Non-frail (N=278)	Frail (N=101)	p-values
Cancer treatment				
Surgery	256 (67.5)	198 (71.2)	58 (57.4)	0.011
Chemotherapy	246 (64.9)	186 (66.9)	60 (59.4)	0.176
Radiation therapy	28 (7.4)	19 (6.8)	9 (8.9)	0.494
Hormone therapy	59 (15.6)	42 (15.1)	17 (16.8)	0.682
Immunotherapy	31 (8.2)	21 (7.6)	10 (9.9)	0.461
Palliative care	25 (6.6)	10 (3.6)	15 (14.9)	<0.001

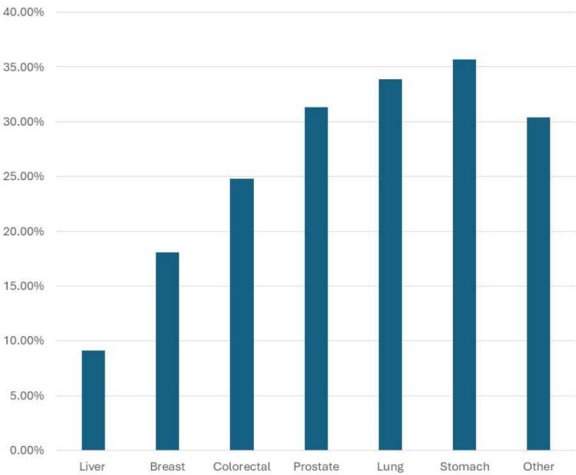


FIGURA 16. Nguyen et al. Prevalencia de fragilidad por tumor (146)

Los datos revisados demuestran de manera contundente que la incidencia de fragilidad en la población con cáncer es significativamente superior a la observada en la población mayor que vive en la comunidad. Mientras que la prevalencia agrupada de fragilidad en adultos mayores que viven en la comunidad se sitúa alrededor del 10.7% (35) , esta cifra se eleva drásticamente en el contexto oncológico, pudiendo alcanzar hasta el 46% (143). La mayor prevalencia de fragilidad en la población mayor con cáncer se explica por una serie de mecanismos biológicos y fisiopatológicos estrechamente interrelacionados. Por

un lado, muchos tumores inducen un estado de inflamación sistémica crónica (con elevación de citocinas como IL-6 o TNF- α) que favorece un entorno metabólico procatabólico, promoviendo el catabolismo proteico, la disminución de masa muscular y la pérdida funcional, lo que acelera la reducción de la reserva homeostática característica del envejecimiento. Esta inflamación persistente ha sido relacionada directamente con la fragilidad en pacientes ancianos con cáncer (148). En segundo lugar, la sarcopenia (pérdida de masa y fuerza muscular), que normalmente acompaña al envejecimiento, se ve amplificada en el contexto oncológico por la presencia de caquexia tumoral. En la caquexia, mediada por citocinas inflamatorias, se produce una aceleración de la pérdida de músculo, junto con un aumento del gasto energético en reposo y alteraciones metabólicas, lo que conduce a un estado de debilidad muscular acusado (149). Simultáneamente, la malnutrición es muy común en pacientes mayores con cáncer. Factores como anorexia relacionada con el tumor, náuseas, cambios en el gusto y saciedad precoz contribuyen a una ingesta insuficiente proteico-energética, lo que limita la capacidad para mantener la masa muscular y las reservas energéticas, intensificando el deterioro funcional (150). Además, los tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia) pueden tener efectos adversos fisiológicos directos: fatiga marcada, toxicidad hematológica, neuropatía, pérdida muscular inducida por el tratamiento, entre otros. En personas mayores con reservas fisiológicas ya disminuidas, estos efectos pueden precipitar o agravar la transición a un estado de fragilidad. Por ejemplo, datos clínicos muestran que el tratamiento sistémico se asocia con altas tasas de sarcopenia en pacientes geriátricos oncológicos (151). La comorbilidad y la polifarmacia, frecuentes en la edad avanzada, también disminuyen la resiliencia frente al estrés fisiológico del cáncer y su tratamiento, y aumentan la probabilidad de toxicidad y deterioro funcional. Esta menor capacidad de recuperación refuerza la fragilidad en estos pacientes (151). Otro mecanismo importante es la disfunción inmunológica. La inmunosenescencia, con una respuesta adaptativa comprometida y una inflamación de bajo grado, puede verse agravada por el cáncer y sus terapias, reduciendo la capacidad de reparación y recuperación frente a agresiones biológicas (148). Por último, no se debe subestimar el papel de los factores psicosociales y funcionales: la depresión, la pérdida de autonomía, el aislamiento social o el deterioro

cognitivo, que pueden estar presentes o intensificarse tras un diagnóstico oncológico, contribuyen de manera notable a la vulnerabilidad global (107).

En conjunto, estos mecanismos (inflamación crónica, sarcopenia/caquexia, malnutrición, efectos tóxicos del tratamiento, comorbilidad, disfunción inmune, y factores psicosociales) crean un escenario en el que la fragilidad no solo aparece con más frecuencia en pacientes mayores con cáncer, sino que también evoluciona más rápidamente y con consecuencias clínicas más graves.

En resumen, la fragilidad es una condición clínica extremadamente frecuente en oncología, exacerbada por la enfermedad y sus tratamientos, lo que convierte su evaluación en un pilar esencial para la oncología geriátrica moderna, permitiendo la adaptación de tratamientos y la implementación de intervenciones tempranas para evitar la progresión a fragilidad establecida

6.2. COMO AFECTA LA FRAGILIDAD A LOS RESULTADOS EN CÁNCER

Más allá de su elevada prevalencia en la población oncológica de edad avanzada, la fragilidad ha demostrado tener importantes implicaciones pronósticas. En los últimos años, numerosos estudios han puesto de manifiesto que la fragilidad no solo refleja un estado de vulnerabilidad basal, sino que se asocia de forma independiente con peores resultados clínicos en el paciente mayor con cáncer. En este sentido, una revisión sistemática que evaluó la incidencia de fragilidad en pacientes oncológicos de edad avanzada demostró que su presencia se asociaba de manera independiente con un aumento de la mortalidad por todas las causas, un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria y una mayor tasa de complicaciones derivadas de los tratamientos (26). En un estudio prospectivo y observacional realizado en Vietnam en 2024, en el que la fragilidad se definía por el “Índice de fragilidad de Carolina”, se observó que en los pacientes mayores de 65 años diagnosticados de cáncer la fragilidad se asociaba a hospitalización y mortalidad por cualquier causa así como con la incidencia de caídas

(**Tabla 6**): OR 7.48 para caídas (IC 95% 4.24-13.4, $p<0.001$), OR 1.71 para hospitalización (IC 95% 1.06-2.75, $p=0.027$) y OR 7.10 para mortalidad (IC 95% 1.36-37.22, $p=0.020$) (146).

Tabla 6. Nguyen et al. Eventos adversos en función de fragilidad (146)

Variables	All participants with follow-up data (N=368)	Non-frail (N=278)	Frail (N=101)	p-values
Falls	70 (19.0)	26 (9.7)	44 (44.4)	<0.001
All-cause hospitalization	123 (33.4)	81 (30.1)	42 (42.4)	0.026
All-cause mortality	7 (1.9)	2 (0.7)	5 (5.1)	0.017

La **cirugía oncológica**, en los pacientes de edad avanzada se asocia a un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, deterioro funcional y mortalidad. En este contexto, la fragilidad ha emergido como un importante factor pronóstico, al reflejar la disminución de las reservas fisiológicas y la menor capacidad de adaptación al estrés quirúrgico, más allá de la edad cronológica o del estado funcional convencional. En 2022 se publicó una revisión sistemática cuyo objetivo era sintetizar la evidencia disponible para estimar la asociación entre fragilidad preoperatoria y mortalidad postoperatoria y otros resultados, en pacientes adultos que se sometían a una cirugía electiva contra el cáncer (152). Se incluyeron 71 estudios, la mayoría de las cirugías fueron por tumores abdominopélvicos y los tumores más frecuentes colon, vejiga, ginecológico y gástrico. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fragilidad y mortalidad a corto plazo (30 días), con un OR 3.02 (IC 95% 1.77-5.15, $p<0.001$), y también con la mortalidad a largo plazo (OR 4.32, IC 95% 2.15-8.67, $p<0.001$). Otro de los objetivos era evaluar la asociación entre fragilidad y “alta hospitalaria adversa”, definida como el alta a un centro de rehabilitación, centro de cuidados agudos o cualquier otro lugar distinto del domicilio. Hubo asociación entre el alta hospitalaria adversa y la fragilidad, con un OR 2.14 (IC 95% 1.52-3.02). También se encontró asociación entre la fragilidad y las complicaciones postoperatorias (OR 2.35, IC 95% 1.97-2.81, $p<0.001$) y la duración del ingreso hospitalario, con un ingreso más prolongado entre los pacientes frágiles (diferencia de medias ponderadas 2.3 días, IC 95% 1.10-3.5, $p<0.001$).

Aunque existe una creciente necesidad de incorporar la fragilidad en la toma de decisiones terapéuticas en **radioterapia**, la evidencia disponible sigue siendo limitada. Persiste la percepción de que la radioterapia constituye una opción bien tolerada en pacientes frágiles; sin embargo, esta suposición ha sido escasamente evaluada de forma sistemática. Algunos estudios han mostrado que la fragilidad puede influir en decisiones terapéuticas en determinados tumores tratados con radioterapia, como el cáncer de pulmón en estadio temprano o el cáncer de próstata, aunque los datos son aún heterogéneos y poco concluyentes (153,154). En los últimos años se han publicado estudios prospectivos que han comenzado a explorar la relación entre fragilidad y resultados de la radioterapia. En pacientes oncológicos de edad avanzada, la vulnerabilidad geriátrica evaluada mediante el Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) se ha asociado de forma independiente con una menor probabilidad de completar el tratamiento radioterápico, lo que sugiere que la fragilidad podría influir en la tolerancia y adherencia a la radioterapia (155). Por el contrario, otros estudios no han encontrado una asociación clara entre fragilidad, medida mediante la Edmonton Frail Scale, y la aparición de toxicidad grave, interrupciones del tratamiento o ingresos hospitalarios, apuntando a que la toxicidad de la radioterapia podría depender en mayor medida del sitio irradiado que del grado de fragilidad (156). En conjunto, la evidencia actual sobre el papel de la fragilidad en el contexto de la radioterapia es todavía preliminar, lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios adicionales que permitan definir su utilidad en la toma de decisiones terapéuticas, así como su impacto sobre el control tumoral y la toxicidad asociada a la radioterapia (22).

La **quimioterapia** constituye uno de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer; sin embargo, su administración en pacientes de edad avanzada se asocia con un mayor riesgo de toxicidad, interrupciones del tratamiento y hospitalizaciones. La heterogeneidad biológica característica de esta población hace que la edad cronológica y el estado funcional convencional resulten insuficientes para predecir de forma precisa la tolerancia al tratamiento sistémico. En este contexto, la fragilidad ha emergido como un determinante clave de la vulnerabilidad a la toxicidad inducida por la quimioterapia. En un estudio longitudinal realizado en una cohorte de 496 pacientes oncológicos

mayores tratados con quimioterapia, se analizó la asociación entre fragilidad, vulnerabilidad y el desarrollo de toxicidad relacionada con el tratamiento. La fragilidad, evaluada mediante el fenotipo de Fried, y la vulnerabilidad, medida con las escalas VES-13 y Geriatric-8 (G-8), se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de toxicidad quimioterápica de grado ≥ 3 . En los modelos multivariantes ajustados por tipo de cáncer y otros factores clínicos, todas las herramientas mostraron valor predictivo, siendo el fenotipo de Fried el que presentó la asociación más fuerte (HR ajustado ≈ 2) (157). Diversos estudios prospectivos y observacionales han demostrado que la fragilidad y las variables derivadas de la valoración geriátrica integral predicen de manera independiente la aparición de toxicidad grave (grado 3–5), superando a escalas clínicas tradicionales como el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Performance Status (PS) (22). Uno de los estudios más relevantes es el realizado por el Cancer and Aging Research Group, que incluyó a 500 pacientes mayores tratados con quimioterapia en distintos tipos tumorales y demostró una asociación significativa entre múltiples dominios geriátricos y la aparición de toxicidad de grado 3–5 (158). Este trabajo evidenció que variables como la funcionalidad, las comorbilidades, el estado cognitivo, la nutrición y la polifarmacia contribuyen de forma independiente al riesgo de toxicidad, reforzando la utilidad de la VGI frente a la valoración clínica convencional. De forma similar, el estudio CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients) confirmó que una puntuación compuesta basada en parámetros geriátricos permite estratificar a los pacientes en distintos niveles de riesgo de toxicidad hematológica y no hematológica (159). Otros estudios más pequeños han confirmado estos hallazgos, identificando componentes específicos de la fragilidad como predictores de toxicidad, entre ellos la baja fuerza de prensión manual, el mal estado nutricional y el deterioro funcional (119,160). En conjunto, la evidencia respalda que la fragilidad constituye un predictor robusto de toxicidad a la quimioterapia y justifica la incorporación sistemática de la evaluación geriátrica en la toma de decisiones terapéuticas en oncología médica.

Existen varias revisiones sistemáticas y estudios de cohortes en los que se evalúa la asociación de fragilidad con mortalidad, toxicidad y otros resultados adversos en salud en poblaciones con subtipos tumorales específicos. En **cáncer de pulmón**, diversas

revisiones sistemáticas han evaluado la asociación entre fragilidad y resultados clínicos. La revisión de Komici et al. analizó 16 estudios y mostró una asociación estadísticamente significativa entre fragilidad y mortalidad en seis estudios, con un HR combinado para mortalidad de 3,01 (IC 95%: 1,77–5,10; $p < 0,001$) (143). De forma concordante, la revisión sistemática de Fletcher et al. confirmó esta asociación en seis de los once estudios que evaluaron mortalidad, con HR ajustados para pacientes frágiles frente a robustos que oscilaron entre 3,50 y 11,91 (161–166). Además, esta revisión exploró otros resultados clínicos, observándose una asociación significativa entre fragilidad y toxicidad grave relacionada con el tratamiento en dos de los seis estudios analizados (167,168). En particular, la fragilidad definida por el fenotipo de Fried se asoció con un mayor riesgo de toxicidad grado 3–5 en el primer ciclo de quimioterapia con platino (OR ajustado: 7,01; IC 95%: 1,11–44,55; $p = 0,05$) en esta población (168). En otro estudio más amplio se observaron mayores tasas de toxicidad grave en pacientes vulnerables frente a robustos (167). No se identificó, sin embargo, una asociación consistente entre fragilidad y otros desenlaces como hospitalización, cumplimiento terapéutico o calidad de vida (169).

En una amplia cohorte poblacional de mujeres ≥ 65 años con **cáncer de mama** en estadios I–III, Yan et al. evaluaron la asociación entre la fragilidad prediagnóstico y la mortalidad específica por cáncer de mama y por cualquier causa (144), utilizando el modelo de déficits acumulados para medir la fragilidad (170). Aproximadamente la mitad de las pacientes presentaban prefragilidad o fragilidad en el momento del diagnóstico. En los análisis ajustados por edad, estadio tumoral y variables clínicas y sociodemográficas relevantes, la fragilidad no se asoció de forma independiente con un aumento significativo de la mortalidad específica por cáncer de mama, aunque se observó una tendencia hacia un mayor riesgo en las pacientes frágiles. Por el contrario, la fragilidad se asoció de manera consistente y robusta con un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa. Las mujeres frágiles presentaron más del doble de riesgo de mortalidad global en comparación con las pacientes robustas, observándose un gradiente claro según el grado de fragilidad (**FIGURA 17**). En conjunto, estos hallazgos sugieren que, en cáncer de mama, la fragilidad condiciona fundamentalmente la supervivencia global (SG) más que la mortalidad cáncer-específica, subrayando la

importancia de integrar la evaluación de la fragilidad en la valoración pronóstica y en la toma de decisiones terapéuticas en mujeres mayores con esta neoplasia.

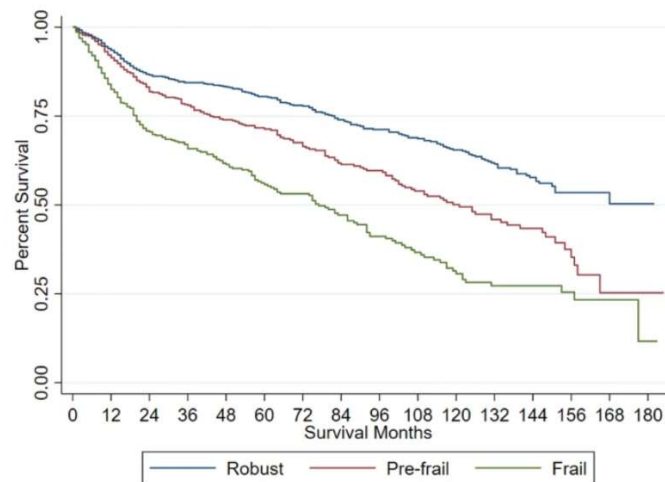


FIGURA 17. Yan et al. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas según el grado de fragilidad para todas las mujeres con cáncer de mama (144)

6.3. CÓMO MEDIR LA FRAGILIDAD EN ESTA POBLACIÓN

En las últimas dos décadas se han dedicado numerosos esfuerzos a mejorar la forma de identificar y medir la fragilidad en los pacientes mayores con cáncer (107). La idea central ha sido evaluar el nivel de fragilidad de cada persona antes de iniciar el tratamiento contra el cáncer y emplear esa información para adaptar la terapia (171). Esto implica decidir si el paciente debe o no recibir tratamiento oncológico y seleccionar el tipo y la intensidad terapéutica más apropiados (por ejemplo, un tratamiento estándar o uno adaptado) (172). El concepto de utilizar los resultados de una valoración de fragilidad para intervenir y tratar esta condición es algo bien establecido en la medicina geriátrica, aunque su aplicación en oncología es relativamente reciente (173). Las asociaciones médicas tanto internacionales como nacionales (Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica [SIOG], Sociedad Americana de Oncología Clínica [ASCO]) han elaborado guías exhaustivas para valorar la fragilidad en personas mayores con cáncer antes de comenzar un tratamiento oncológico (151,174). Cada vez existe una mayor conciencia de que la fragilidad en estos pacientes puede variar con el tiempo a lo largo de la evolución de la enfermedad, y que no es un indicador fijo que haya que medir sólo una vez (175). Esto

abre el debate sobre si debería evaluarse de manera periódica durante el tratamiento y con qué objetivos concretos. Frente a la abundancia de recomendaciones sobre la valoración inicial de la fragilidad en adultos mayores con cáncer, se dispone, sin embargo, de una sorprendentemente escasa orientación acerca de su monitorización y seguimiento longitudinal a lo largo del curso del tratamiento.

Un objetivo fundamental de la evaluación y manejo de la fragilidad en adultos mayores con cáncer es protegerlos de los resultados adversos de salud tanto como sea posible. Los resultados desfavorables que se deben prevenir en general deben distinguirse de aquellos específicos del contexto oncológico (**Tabla 7**). Generalmente se reconocen dos métodos como el estándar para identificar la fragilidad en las personas mayores: el fenotipo de fragilidad de Fried y el índice de fragilidad de Rockwood (107). Pero la realidad es que estos enfoques no se han establecido ampliamente en la práctica clínica, y en el contexto oncológico, y una minoría de estudios ha utilizado estos criterios para identificar y medir la fragilidad en pacientes mayores con cáncer (22,26). Se han reconocido métodos diferentes a los criterios de Fried o al índice de Rockwood como válidos para identificar la fragilidad en adultos mayores. Entre ellos se encuentran los cribados de fragilidad y la evaluación geriátrica integral (176). Ambos enfoques resultan más sencillos de aplicar en la práctica clínica cotidiana.

Tabla 7. Goede et al. Resultados adversos relacionados con la fragilidad en adultos mayores con cáncer (107)

Resultados generales de fragilidad	Resultados de fragilidad específicos de oncología
Muerte temprana	<u>Tratamiento farmacológico sistémico</u> -Aumento de toxicidad por medicamentos -Interrupción inesperada del tratamiento
Dependencia de cuidador	-Discontinuación prematura del tratamiento -Interacciones medicamento-medicamento
Ingreso en residencia	-Hospitalización inesperada
Ingreso hospitalario	<u>Radioterapia</u> -Aumento de la toxicidad -Interrupción inesperada del tratamiento
Encamamiento permanente	-Discontinuación prematura del tratamiento -Hospitalización inesperada
Caídas	<u>Tratamiento quirúrgico</u> -Inmovilización prolongada
Delirio	-Problemas nutricionales postoperatorios -Depresión o delirio postoperatorio
Exacerbación/progresión de patologías crónicas	-Alteraciones en la cicatrización postoperatorias -Trastornos hemorrágicos postoperatorios

Inicio de enfermedades agudas	-Otras complicaciones postoperatorias <u>Supervivientes de cáncer</u>
Interacciones adversas de medicamentos	-Toxicidad a largo plazo

6.3.1. Fragilidad y estado funcional: el papel del ECOG

En la práctica oncológica habitual, el estado funcional se evalúa de forma mayoritaria mediante la escala del ECOG, una herramienta ampliamente utilizada y validada para estimar la capacidad funcional del paciente y orientar la toma de decisiones terapéuticas (177). No obstante, aunque el estado funcional constituye una dimensión relevante del concepto de fragilidad, ambas entidades no son equivalentes (178). El ECOG fue diseñado como una medida global de funcionalidad y no como una herramienta específica para la identificación de fragilidad. Su desarrollo respondió a la necesidad de una medida funcional sencilla aplicable a la población oncológica de cualquier edad en el contexto de la práctica clínica y los ensayos clínicos, y no a la evaluación específica de las particularidades propias del paciente de edad avanzada.

Diversos estudios han mostrado que la correlación entre ECOG y fragilidad es limitada, observándose que un porcentaje relevante de pacientes clasificados como ECOG 0–1 presentan criterios de fragilidad o prefragilidad cuando se evalúan mediante instrumentos geriátricos específicos (178–180). En este sentido, el ECOG puede infraestimar la fragilidad subyacente, al no capturar otras dimensiones clave como la reserva fisiológica, la comorbilidad, el estado nutricional, el deterioro cognitivo o la vulnerabilidad social.

Por tanto, aunque el ECOG continúa siendo una herramienta fundamental en oncología, su uso aislado resulta insuficiente para una adecuada caracterización del paciente oncológico mayor, siendo necesario complementarlo con herramientas de cribado de fragilidad y, cuando esté indicado, con una valoración geriátrica integral.

6.3.2. Cribados de fragilidad

La mayoría de las recomendaciones de las sociedades médicas internacionales y nacionales coinciden en que la evaluación de la fragilidad en adultos mayores con cáncer debería comenzar con un cribado rápido para identificar a aquellos pacientes que presumiblemente son vulnerables y podrían beneficiarse de una valoración geriátrica integral (107). En la **Tabla 8** se muestran algunos de los cribados de fragilidad con las categorías de evaluación asociadas (181).

Tabla 8. Overcash et al. Cribados de fragilidad y categorías evaluadas (181)

HERRAMIENTA DE CRIBADO	Edad	Función física	Cognición	Psico-Social	Nutrición	Comorbilidad	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Valoración geriátrica integral abreviada (182)		✓	✓	✓			51-84	86-97
Criterios de Balducci (183)	✓	✓					84-94	50
Puntuación de Barber (184)		✓	✓	✓		✓	59	79
Criterios de fragilidad Fried (23)		✓			✓		31-87	49-96
G8 (185)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	65-97	3-75
Índice de fragilidad de Groningen (186)		✓	✓	✓	✓	✓	39-66	69-87
G8 modificado (187)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	89	79
Índice de Rockwood (188)		✓	✓			✓	47-54	88-100
Cribado de "Triage Risk" (189)		✓	✓	✓		✓	59-92	42-100
VES-13 (190)	✓	✓					39-88	62-100

Una herramienta de cribado en pacientes oncológicos mayores consiste en una evaluación breve que ayuda al médico a identificar a aquellos pacientes que requieren una evaluación más exhaustiva mediante una VGI. Esta evaluación puede proporcionar una mejor comprensión del estado de salud general del paciente y su probabilidad individual de supervivencia, permitiendo intervenciones dirigidas. Las herramientas de

cribado también pueden tener valor pronóstico/predictivo para variables importantes como la toxicidad relacionada con el tratamiento, el deterioro funcional y la supervivencia. Deben ser sencillas y durar pocos minutos, mientras que una VGI completa puede ser mucho más prolongada. Una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo (VPN) son las características más importantes de las herramientas de cribado para identificar a todos los pacientes con riesgo de resultados adversos. Además, una alta especificidad es de interés para limitar el número de pacientes aptos que se someten innecesariamente a una VGI (191). En la **Tabla 9** se presentan las diferencias entre las herramientas de cribado y la VGI.

Tabla 9. Puts et al. Diferencia entre cribados y VGI (192)

	Cribados	VGI
Objetivo	Identificar individuos que precisan o no una VGI	Proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinar para identificar necesidades de cuidados, planificar la atención y mejorar los resultados de las personas mayores frágiles
Dominios	Variables, incluyen versiones más cortas de la VGI que son insuficientes para diagnóstico clínico y manejo	Salud física, estado funcional, función psicológica y factores socioambientales. Implica una evaluación detallada e independiente de cada dominio suficiente para informar el diagnóstico y el tratamiento.
Tiempo	Menos que la VGI (4-30min)	60-120min
Quién lo realiza	Variable. Desde el paciente/cuidados hasta el oncólogo. No precisa entrenamiento geriátrico avanzado.	Profesionales sanitarios con entrenamiento geriátrico avanzado, habitualmente multidisciplinar (médico o enfermera)
Desarrollo e implementación del plan de tratamiento	No	Yes
Ejemplos	VES-13 G8 Triage Risk Screening Tool (TRST) Groningen Frailty Indicator (GFI) Abbreviated (aCGA)	

Aunque se recomienda realizar pruebas de detección para identificar a los adultos mayores con vulnerabilidades potenciales que requieren una evaluación geriátrica (151), persiste la incertidumbre sobre qué herramienta de detección utilizar. Se han desarrollado y publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis con el objetivo de evaluar y analizar la evidencia para intentar identificar una herramienta de cribado óptima que pudiera determinar qué adultos mayores con cáncer se beneficiarían de una VGI y evaluar la sensibilidad y especificidad de los métodos de cribado disponibles para predecir la presencia de deterioros en la VGI en pacientes mayores con cáncer

(191,193,194). La mayoría de la evidencia disponible se concentra en el G8 y el VES-13, siendo las herramientas más frecuentemente evaluadas y con mayor soporte para su uso clínico (194).

El G8, desarrollado específicamente para pacientes oncológicos (195), es el cribado de fragilidad más utilizado en este contexto y se caracteriza por una alta sensibilidad, lo que permite identificar de forma eficaz a los pacientes vulnerables, aunque a costa de una especificidad moderada (191,193,194). Además, ha demostrado valor pronóstico, asociándose con la SG y con la toxicidad grave relacionada con la quimioterapia (196,197). El VES-13, una herramienta autoadministrada inicialmente diseñada para población comunitaria (190), presenta una mayor especificidad, lo que facilita un uso más eficiente de los recursos, si bien su sensibilidad es inferior a la del G8 (193,194). Al igual que este, el VES-13 también ha mostrado valor pronóstico en distintos escenarios oncológicos (197,198). Algunos estudios han propuesto la combinación de ambas escalas como estrategia de cribado, sugiriendo un mejor rendimiento diagnóstico frente a su uso individual (195,199,200)

El desarrollo de múltiples herramientas de cribado de fragilidad refleja el creciente interés en este ámbito. Sin embargo, los estudios que comparan estos cribados con la VGI son difíciles de interpretar debido a la variabilidad en los ítems incluidos, los puntos de corte empleados y el propio modelo de VGI utilizado como referencia; además, la sensibilidad y la especificidad no permiten valorar de forma directa su utilidad clínica, que consiste en seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de las intervenciones multidisciplinarias. Aunque existe un serio debate en la comunidad sobre si se debe confiar únicamente en el cribado o si es necesaria la VGI completa, la realidad es que la mayoría de las unidades oncológicas carecen del tiempo o acceso a un equipo geriátrico para realizarla a todos los pacientes. Un argumento sólido a favor del cribado, incluso solo, es que una herramienta sensible puede identificar a pacientes mayores aptos que deberían recibir tratamientos estándar, contrarrestando la tendencia general de infratratarse a los pacientes oncológicos mayores. Además de su función de detección,

varias herramientas han demostrado tener un valor pronóstico y predictivo significativo para resultados clínicos importantes como toxicidad y supervivencia (191).

A) Geriatric-8 (G8)

Tabla 10. Cuestionario G8

G-8		
¿El paciente tiene pérdida de apetito? ¿Ha comido menos los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, dificultad para mastigar o tragar?	Anorexia severa	0 punto
	Anorexia moderada	1 punto
	No anorexia	2 punto
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	>3 kg	0 punto
	No sabe	1 punto
	1-3 kg	2 punto
	No pérdida de peso	3 punto
Habilidades motoras	De la cama a la silla	0 punto
	Autónomo dentro de casa	1 punto
	Sale a la calle	2 punto
Problemas neuropsicológicos	Demencia o depresión severa	0 punto
	Demencia o depresión moderada	1 punto
	No hay problema psicológico	2 punto
Índice de masa corporal (IMC)	< 19	0 punto
	19 a < 21	1 punto
	21 a < 23	2 punto
	≥ 23	3 punto
Toma de 3 medicamentos	Si	0 punto
	No	1 punto
Autopercepción de su salud respecto a la mayoría de las personas de su edad	Menos buena	0 punto
	No sabe	0.5 punto
	Igual de buena	1 punto
	Mejor	2 punto
Edad	>85	0 punto
	80-85	1 punto
	<80	2 punto
PUNTUACIÓN TOTAL: 0-17		

Como ya se ha comentado previamente, una de las herramientas de cribado de fragilidad utilizada con mayor frecuencia es la herramienta de cribado G8. El G8 es un instrumento de cribado desarrollado para identificar pacientes mayores con cáncer que pueden beneficiarse de una VGI completa. Deriva en gran medida de la MNA (201), incorporando siete ítems relacionados con nutrición (ingesta, pérdida de peso, IMC), movilidad, neuropsicología, polifarmacia y autopercepción de salud, además de la edad (**Tabla 10**)

. Su puntuación total oscila entre 0 (peor estado) y 17 (mejor estado). La selección de estos ítems responde a la evidencia previa que destacaba el valor predictivo del estado nutricional y la movilidad en el riesgo de mortalidad precoz en ancianos con cáncer (202).

En el año 2012 se realiza la primera evaluación sistemática de esta herramienta, con el objetivo de determinar la utilidad del G8 para identificar qué pacientes se beneficiarían de una VGI, estableciendo además cuál debía ser el punto de corte óptimo para su interpretación clínica (185). Esta evaluación se realizó en un estudio prospectivo y multicéntrico, desarrollado en 12 centros regionales, que incluyó 364 pacientes de 70 años o más candidatos a recibir quimioterapia de primera línea. Se consideró la valoración geriátrica integral como prueba de referencia y se escogieron siete escalas validadas que evaluaban los siguientes dominios: funcional, cognitivo, emocional, nutricional, movilidad y comorbilidad (203). Se valoró la presencia de al menos un cuestionario con una puntuación alterada como un examen de referencia anormal. El 94% de los pacientes presentaban alteración en al menos un cuestionario de la VGI y el 76% en dos o más. El G8 mostró una sensibilidad muy alta (85%) con un punto de corte de ≤ 14 , manteniendo una especificidad considerada aceptable (65%) y un AUC (área bajo la curva) de 0.87 (**FIGURA 18**).

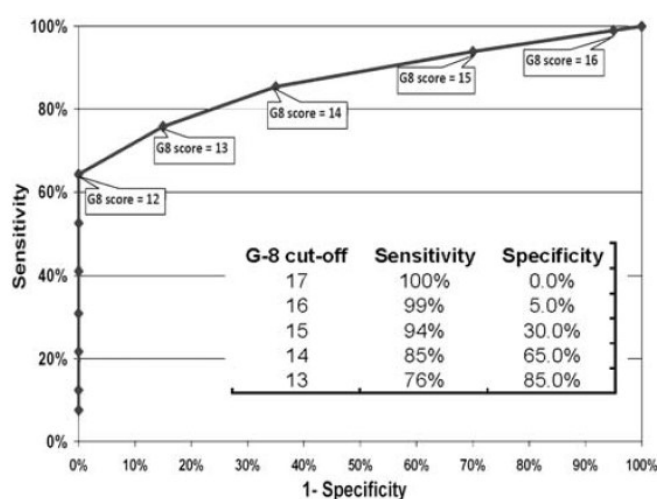


FIGURA 18. Bellera et al. Curva ROC para la herramienta G8 (185)

Tras estos resultados preliminares que demostraron que el G8 constituía un instrumento prometedor para la detección rápida de fragilidad en pacientes ancianos con cáncer, fue

necesario confirmar su utilidad en una cohorte amplia y representativa. Con este objetivo, se diseñó el estudio ONCODAGE, un ensayo prospectivo multicéntrico francés que constituye hasta la fecha uno de los trabajos más sólidos y exhaustivos en el ámbito del cribado geriátrico oncológico (204). ONCODAGE fue un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico que incluyó a 1674 pacientes de 23 centros oncológicos en Francia. Su objetivo principal fue validar la capacidad diagnóstica del G8 para identificar pacientes ≥ 70 años que requerían una evaluación geriátrica completa. Entre los objetivos secundarios destacaron, entre otros: comparar la precisión diagnóstica del G8 frente al VES-13, el instrumento de cribado más utilizado previamente en oncogeriatría, y evaluar su valor pronóstico en la supervivencia a un año. El G8 demostró ser un instrumento rápido (realizado en aproximadamente 4–5 min), de fácil aplicación por personal no geriatra (87 % aplicado por enfermeras o asistentes de investigación) y con una excelente aceptabilidad (casi todos los cuestionarios se completaron correctamente). En cuanto a su validez diagnóstica: sensibilidad del 76.5% (notablemente elevada para un test de cribado, recordando que la prioridad es minimizar falsos negativos) y especificidad del 64.4% (moderada pero adecuada para un instrumento cuyo objetivo principal es no omitir pacientes vulnerables). El estudio confirmó que el G8 supera al VES-13 en sensibilidad (76,5 % vs. 68,7 %, $p = 0,005$), aunque a costa de una menor especificidad (64,4 % vs. 74,3 %). Además, se demostró que el G8 no solo identifica la necesidad de una VGI, sino que además constituye un potente factor pronóstico independiente de mortalidad a un año. En el análisis multivariante, un G8 alterado se asoció a un HR de 2,72 (204). El estudio ONCODAGE consolidó al G8 como uno de los mejores instrumentos de cribado geriátrico disponible en oncología, siendo hasta hoy uno de los estudios de validación más robustos en el ámbito de la oncogeriatría. Proporcionó el fundamento científico para que el G8 se convierta en el screening recomendado por múltiples sociedades científicas y en una herramienta clave para guiar la toma de decisiones terapéuticas individualizadas en pacientes ancianos con cáncer.

A pesar de su amplio uso, el G8 presenta algunas limitaciones, como su especificidad moderada y el hecho de haber sido diseñado originalmente para ser completado por

profesionales sanitarios, lo que puede dificultar su aplicación en la práctica clínica habitual. Con el objetivo de mejorar su rendimiento diagnóstico y facilitar su implementación, se han desarrollado distintas adaptaciones del G8. Entre ellas, se incluyen versiones orientadas a aumentar la especificidad y objetividad mediante la sustitución de ítems subjetivos por medidas de dependencia funcional (205,206), una versión reducida de seis ítems centrada en los predictores independientes de una valoración geriátrica integral anormal (187,207), y una versión autoadministrada por el paciente, diseñada para facilitar su uso en entornos clínicos con limitaciones de recursos (208).

Según lo mencionado previamente, la herramienta G8 además de detectar pacientes frágiles que precisan una VGI, también es un instrumento con valor pronóstico. En una revisión sistemática en la que se incluyeron 46 estudios que evaluaban el G8 en pacientes mayores con cáncer se analizó su capacidad para predecir supervivencia y toxicidad y complicaciones relacionadas con el tratamiento, entre otras (209). De 24 estudios que evaluaron supervivencia, 15 (63%) encontraron que un G8 alterado (≤ 14) se asociaba de forma significativa con mayor mortalidad. Pacientes “frágiles” por G8 mostraron menor SG a 12 meses de 46% vs 79% en un estudio de cáncer de pulmón (165)), con diferencias muy marcadas en algunos estudios (mediana de SG de 13.1 meses vs 76 meses (207)) y menor supervivencia libre de progresión por ejemplo en tumores como el colorrectal (210). En lo que respecta a complicaciones derivadas de los tratamientos, se evaluaron 14 estudios, y 6 (43%) encontraron una asociación significativa entre un G8 bajo y mayor toxicidad o complicaciones. Tres estudios que comparaban toxicidad entre pacientes “frágiles” y “no frágiles” según G8 hallaron riesgos relativos entre 1.4 y 11.3, indicando mayor probabilidad de toxicidad grado ≥ 3 (157,197,211). En 4 estudios quirúrgicos los riesgos relativos para complicaciones en pacientes con G8 bajo oscilaron entre 1.1 y 14.7, siendo significativos en 3 de los 4 estudios (212–214). En la **Tabla 11** se muestran algunos de los estudios incluidos en esta revisión con sus respectivos resultados. Con todo ello podemos concluir que el G8 es un predictor independiente de peor supervivencia en la mayoría de los estudios, por lo que tiene valor pronóstico además de su papel como herramienta de cribado y que un G8

alterado se asocia con mayor riesgo de toxicidad de tratamientos sistémicos y complicaciones quirúrgicas, aunque la evidencia es menos consistente que para supervivencia (209).

Tabla 11. Van Walree et al. Asociaciones entre G8 y toxicidad o complicaciones relacionadas con el tratamiento y supervivencia (209)

Publicación	Diseño del estudio	Resultados				
Autor	Tipo de tumor	Tratamiento	n=	Toxicidad	Supervivencia	Comparación SG frágil vs fit
Decoster (210)	Colorectal metastásico	QT	252	+/-	+/-	SLP 8.7 vs 11.4m
Stokoe (197)	Diversos tipos de cáncer	QT	165	+		
Aparicio (215)	Colorectal metastásico	QT(+/-TD)	102		-	
Wildiers (216)	Mama metastásica	QT (+/-HT)	80		+/++	SG a 12m 67% vs 100%
Baitar (217)	Diversos tipos de cáncer	QT o QTRT	85	-/-		
Gangopadhyay (218)	Diversos tipos de cáncer	QTRT	219	+/++		
Bonomo (219)	Cabeza y cuello	RT	37		+/-	
Runzer (157)	Diversos tipos de cáncer	RT	181	+/++		
Middelburg (211)	Diversos tipos de cáncer	RT o QTRT	409	+/-		
Pottel (220)	Cabeza y cuello	RT o QTRT	100		+/++	SG a 36m 36% vs 70%
Fagard (212)	Colorrectal	Cirugía	190	+/-		
Kaibori (213)	Hepatocelular	Cirugía	71	+/++		
Matsushita (221)	Próstata de algo riesgo	Cirugía	41	+/++		
Silvestri (214)	Riñón	Cirugía	162	+		
Souwer (222)	Colorrectal	Cirugía	139	-	-	SG a 6m 94% vs 96%
Takahashi (180)	Diversos tipos de cáncer	¿?	264		+/++	
Agemi (223)	Pulmón	Varios	101	-	+/++	
Bononi (224)	Diversos tipos de cáncer	Varios	530		+/++	
Boulaheiss (225)	Diversos tipos de cáncer	Varios	1050		+/-	
Decoster (226)	Colorectal	Varios	193	-/-		
Denewet (227)	Diversos tipos de cáncer	Varios	205		+/++	
Kenis (228)	Diversos tipos de cáncer	Varios	937		+/++	SG a 20m 60% vs 90%
Martinez-Tapia (207)	Diversos tipos de cáncer	Varios	1333		+/++	SG 13.1 vs 76m
Molina-Garrido (229)	Diversos tipos de cáncer	Varios	202		¿/-	
Schulkes (165)	Pulmón	Varios	142		+/++	SG a 12m 46% vs 70%
Soubeyran (204)	Diversos tipos de cáncer	Varios	1167		+/++	

?=no informado; -=sin asociación en el análisis univariado; +=asociación en el análisis univariado; -/-=sin asociación en el análisis univariado o multivariado; +/-=asociación en el análisis univariado, sin asociación en el análisis multivariado; +/+=asociación en el análisis multivariado. QT= quimioterapia; RT= radioterapia; QTRT= quimioradioterapia; TD= terapia dirigida; HT= hormonoterapia. SG= supervivencia global; SLP= supervivencia libre de progresión

6.3.3. Valoración geriátrica integral

Los adultos mayores han sido históricamente sobrediagnosticados y sobretratados, pero también infradiagnosticados e infratratados, lo que repercute negativamente en su salud y bienestar, así como en la utilización y sostenibilidad de los recursos sanitarios disponibles (230–236). La combinación de estos factores exige el desarrollo y uso de evaluaciones geriátricas en el ámbito oncológico (237). Una evaluación geriátrica integral puede contribuir a la personalización del plan terapéutico oncológico, favoreciendo la adecuación de la intensidad del tratamiento y reduciendo tanto el riesgo de sobretratamiento innecesario como de infratratamiento (238). La valoración geriátrica integral se ha definido como un “proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinar que tiene como objetivo identificar necesidades de cuidados, planificar la atención y mejorar los resultados de las personas mayores frágiles” (192). En su esencia, la VGI incluye los cuatro dominios de salud física (incluyendo comorbilidades, medicaciones, hábitos etc.), estado funcional (incluyendo actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y movilidad), salud psicológica (englobando el estado cognitivo y afectivo) y parámetros socioambientales (abarcando la red social y apoyos, seguridad socioambiental etc.) (239). La VGI en pacientes mayores con cáncer puede ayudar al médico de diversas maneras: identificar deficiencias que podrían pasar por alto en la evaluación oncológica tradicional y para las cuales se pueden aplicar intervenciones específicas, aclarar las prioridades del paciente, predecir la supervivencia y el riesgo de toxicidad, establecer un estado basal pretratamiento y desarrollar intervenciones. Todos estos factores pueden influir en las decisiones de tratamiento tanto para el paciente como para el equipo médico (240). Además tiene el potencial de evaluar el balance entre beneficios y riesgos de realizar u omitir intervenciones oncológicas específicas (174). Existen diversas revisiones sistemáticas sobre el beneficio de la valoración geriátrica en el entorno oncológico (241–246), que han mostrado que esta valoración ayuda a los especialistas en oncología a decidir el plan de tratamiento oncológico y que ayuda a identificar problemas médicos, funcionales, cognitivos y sociales desconocidos que, si no se tratan, pueden aumentar el riesgo de complicaciones del tratamiento. En un estudio se observó que tras esta valoración el 40% tenían alteraciones funcionales previamente

desconocidas, 38% desnutrición, 31% caídas, 27% depresión y 19% alteraciones cognitivas (247), alteraciones que habrían pasado desapercibidas sin una adecuada valoración geriátrica.

Un aspecto fundamental de la valoración geriátrica integral es determinar qué pacientes deben ser evaluados. Aunque en oncología suele aplicarse a partir de los 70 años, este umbral es únicamente práctico y no refleja la heterogeneidad clínica de la población mayor. Dado que la VGI es un proceso prolongado y complejo (241,242), su uso sistemático resulta poco viable, lo que ha motivado el desarrollo de herramientas de cribado de fragilidad. Actualmente, se recomienda realizar la VGI en pacientes mayores con cáncer candidatos a tratamiento oncológico y con un cribado de fragilidad positivo (248,249).

La valoración geriátrica integral incluye distintos dominios interrelacionados que permiten una evaluación global del paciente mayor con cáncer (238). Estos son el estado funcional, la fatiga, la comorbilidad, la cognición, el estado de salud mental, el apoyo social, la nutrición y los síndromes geriátricos (250). Existen diversas herramientas para investigar estos dominios, pero no se ha demostrado la superioridad de una sobre otra (174). Para intentar estandarizar los instrumentos que se deben utilizar para evaluar los distintos dominios de la VGI se han elaborado varios documentos de consenso (251,252), entre ellos el del grupo de trabajo de Oncología Geriátrica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (248). En la **Tabla 12** se muestra la comparación de los distintos consensos con las escalas recomendadas para evaluar cada uno de los dominios de la VGI. El **estado funcional** constituye habitualmente el punto de partida y se valora mediante las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), que permiten identificar limitaciones en el autocuidado, la movilidad y la autonomía para la vida cotidiana (237). Las **caídas** representan un evento frecuente y clínicamente relevante en la población mayor, con un impacto importante en la morbilidad y mortalidad. (253). En pacientes oncológicos, factores como la fatiga, la debilidad muscular, las neuropatías o el sedentarismo asociado al tratamiento incrementan de forma significativa este riesgo (254–257). La evaluación del **estado**

cognitivo incluye la valoración del nivel de alerta, la orientación, la capacidad de mantener la atención y de ejecutar tareas mentales complejas (237). Es esencial para garantizar la comprensión de la enfermedad y del plan terapéutico, así como para asegurar una adecuada toma de decisiones y adherencia al tratamiento. El deterioro cognitivo se ha asociado además con peor supervivencia global (238,258). Las **comorbilidades** son frecuentes en pacientes mayores con cáncer y pueden influir tanto en el pronóstico como en la tolerancia al tratamiento oncológico, especialmente en presencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, renales o neurológicas. La **polifarmacia**, frecuente en este grupo de pacientes, incrementa el riesgo de interacciones y efectos adversos (259–261). Se define como la presencia de un número excesivo de fármacos en el tratamiento habitual (a menudo cinco o más), así como el uso de medicamentos sin una indicación clara, la prescripción de fármacos potencialmente inapropiados o la repetición innecesaria de principios activos (262). Esto es especialmente importante en el contexto del tratamiento antineoplásico sistémico, lo que subraya la importancia de una revisión periódica del tratamiento farmacológico. El **estado socioeconómico** y el apoyo social deben formar parte de la evaluación, dado su impacto en la supervivencia y en la capacidad del paciente para afrontar la enfermedad y el tratamiento (263,264). Finalmente, **los síndromes geriátricos**, como la demencia, la depresión, el delirio, la osteoporosis, las caídas, la fatiga y la fragilidad, son altamente prevalentes en pacientes oncológicos de edad avanzada y contribuyen de forma significativa a la complejidad clínica de esta población (265,266).

Tabla 12. Molina-Garrido et al. Comparación de los diversos consensos de oncogeriatría (248)

Dominio	Consenso español	Consenso Mohile's (251)	Consenso O'Donovan (252)
Funcional ABVD AIVD Otras	Barthel Lawton-Brody Velocidad de la marcha	ABVD* AIVD* Velocidad de la marcha, test levántate y anda	ABVD* AIVD* Test levántate y anda
Nutrición	MNA	Pérdida de peso	MNA
Cognición	Pfeiffer	MMSE	MMSE
Estado emocional	Yesavage	GDS	GDS
Comorbilidad	Charlson	CIRS-G	Charlson
Situación social	Escala socio-familiar de Gijón	Carga/apoyo del cuidador	Historia del paciente / entrevista con el cuidador
Polifarmacia	Listado de medicamentos	Listado de medicamentos	No consenso
Síndromes geriátricos	Insomnio Pobre agudeza visual Pobre agudeza auditiva Incontinencia urinaria Incontinencia fecal	No evaluado	No evaluado

	Úlceras por presión Abuso/maltrato		
--	---------------------------------------	--	--

**No especifican qué escala se usa para evaluar, pero hay consenso sobre la valoración de este dominio. MNA: mini nutritional assessment; MMSE: Mini Mental State Examination; GDS: Geriatric Depression Scale; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics.*

Tal y como se ha comentado previamente, la realización de una VGI puede ayudar a personalizar el plan de tratamiento del cáncer en el paciente mayor con el objetivo de mejorar sus resultados en esta población. Existen varias revisiones sistemáticas que evalúan la influencia de la VGI en las decisiones del tratamiento oncológico y las intervenciones no oncológicas, así como su impacto en los resultados del tratamiento y supervivencia (267–270). En una revisión sistemática que incluyó 21 estudios (271–289) en los que se comparó el plan de tratamiento oncológico antes y después de la valoración geriátrica integral, se observó que dicho plan se modificó en una mediana del 30% de los pacientes (rango: 6–56%), principalmente hacia estrategias terapéuticas menos intensivas (269). Estas estrategias menos intensivas incluían diferentes tipos de modalidad o régimen de tratamiento, reducciones de dosis o mejor tratamiento de soporte/no tratamiento oncológico (268). En la **Tabla 13** se muestran los resultados de estos estudios y su influencia en la decisión de tratamiento.

Tabla 13. Hamaker et al. Modificaciones en el tratamiento oncológico tras la valoración geriátrica (269)

Estudio	n=	Tratamiento alterado	Tipo de alteración		
			Más intensivo	Retraso	Menos intensivo
Alexander (271)	1767	7%	0%	0%	100%
Bossi (272)	101	12%	33%	0%	58%
Festen (273)	197	27%	-	-	-
Garric (274)	424	22%	0%	18%	55%
Gunaydin (275)	41	44%	-	-	-
Plana (276)	124	33%	-	-	-
Aliaius (278)	47	45%	-	-	-
Blanco (279)	66	11%	18%	-	82%
Boulahssass (280)	312	28%	-	-	-
Cailliet (281)	375	21%	10%	10%	81%
Chaïbi (282)	161	49%	57%	6%	37%
Girre (283)	93	39%	5%	0	95%
Horgan (284)	30	20%	15%	0	85%
Huillard (285)	87	54%	28%	-	31%
Mertens (286)	463	8%	50%	-	50%
Odetto (287)	38	56%	0	27%	73%
Bugat (288)	107	18%	-	-	-
Decoster (289)	505	6%	26%	-	74%
Mediana combinada (rango)		28% (6-56%)	17%	3%	74%

Además del tratamiento oncológico, la realización de una valoración geriátrica también conduce a la realización de intervenciones o tratamientos no oncológicos. En la mayoría de los pacientes se proponen una o más intervenciones no oncológicas (mediana de 72%, rango 6-100%), siendo las intervenciones más habituales la optimización de la polifarmacia y las comorbilidades (medianas 38% y 30% de los pacientes respectivamente), el soporte nutricional (mediana 37%) y las intervenciones sociales (mediana 34%) (269). En lo que respecta a los resultados, lo que más se ha evaluado ha sido el efecto sobre las complicaciones postoperatorias o la toxicidad de la quimioterapia. En esta misma revisión sistemática que incluyó 21 estudios (287,290–308) en los que se evaluaba este objetivo, se observó que en el 60% la VGI tenía un efecto positivo sobre esta variable, es decir, se reducía el riesgo de complicaciones y la toxicidad en los pacientes en los que se realizaba una valoración geriátrica. También se analizaron otras variables relacionadas con los resultados de los tratamientos: en el 67% de los estudios se objetivó una mejor tasa de finalización de tratamiento, en el 100% una mejoría de la función física y en el 67% una calidad de vida superior. La utilización de recursos sanitarios y la mortalidad también fueron incluidos como objetivos en algunos estudios, pero en general los pacientes en lo que se realizaba la VGI tenían resultados similares a aquellos en los que no se realizaba (FIGURA 19).

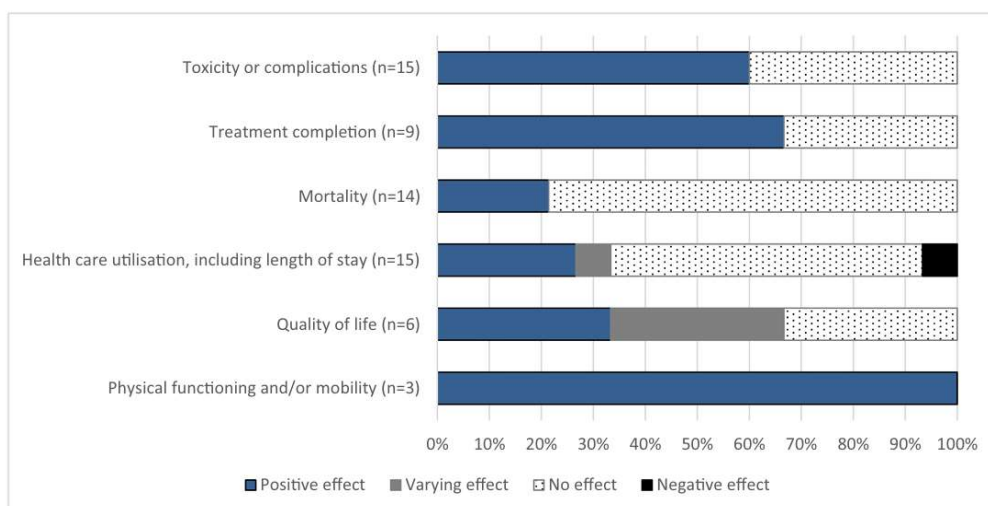


FIGURA 19. Hamaker et al. Resumen del efecto de la evaluación geriátrica en el curso del tratamiento y el resultado. N representa el número de estudios que evalúan cada resultado (269)

En relación con los resultados de los tratamientos oncológicos, otra revisión sistemática evaluó el impacto de la valoración geriátrica integral en la incidencia de toxicidad grado-3 en pacientes que recibía tratamiento oncológico, en la tasa de modificaciones en el plan de tratamiento, en la discontinuación temprana y retraso del tratamiento, en la hospitalización y en la supervivencia (270). Seis estudios randomizados con 2.216 participantes reportaron datos de toxicidad relacionada con el tratamiento (quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas) grado 3 o superior (292–295,298,303). Las intervenciones basadas en la VGI se asociaron con una menor incidencia de toxicidad grado-3 en comparación con el grupo control (**FIGURA 20**). En los dos ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño (los estudios GAP70+ y GAIN), que incluyeron a más de 600 pacientes cada uno, se observó una reducción de las tasas de toxicidad de grado 3–5 del 20 % y del 10 %, respectivamente (292,294). Por su parte, el ensayo INTEGERATE, de menor envergadura, mostró tasas significativamente inferiores de interrupción de la quimioterapia en el grupo que recibió atención oncogeriátrica integrada basada en la valoración geriátrica, en comparación con la atención habitual (33 % frente a 53 %) (297). Asimismo, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía tumoral seguida de quimioterapia (estudio GERICO), una mayor proporción de pacientes del grupo de intervención oncogeriátrica completó el tratamiento quimioterápico planificado en comparación con el grupo control (45 % frente a 28 %) (293). En la **Tabla 14** se muestran más detalles de los estudios randomizados en los que se evaluaron el impacto de las intervenciones basadas en la valoración geriátrica integral.

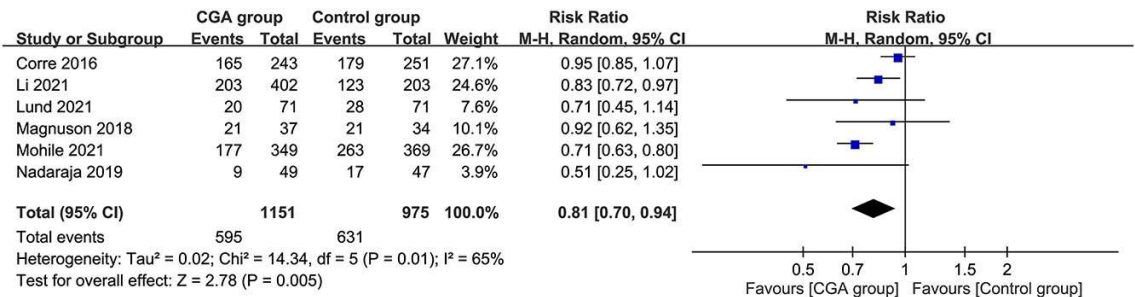


FIGURA 20. Chuang et al. Forest plot que compara la incidencia de toxicidad relacionada con el tratamiento de grado 3 o superior entre los grupos de VGI y de control (270).

Tabla 14. Goede et al. Ensayos controlados aleatorios que examinan la evaluación geriátrica con intervenciones para la fragilidad en adultos mayores con cáncer (107)

Estudio (autor y año)	N	Contexto	Intervención VS Control	Resultados clave
GAP70+ (Mohile et al 2021) (294)	718	Pacientes con tumores sólidos o linfomas que inician una nueva terapia sistémica	Resumen de evaluación geriátrica personalizada más recomendaciones para el manejo de problemas geriátricos en comparación con la atención habitual.	51% frente a 71% de EA de grado 3 a 5; SG similar; menos caídas y más medicamentos interrumpidos con la intervención
GAIN (Li et al 2021) (292)	605	Pacientes con tumores sólidos que inician una nueva quimioterapia	VGI al inicio (en ambos brazos) ± intervención geriátrica proporcionada u organizada por un equipo multidisciplinario	51% frente a 61% de grado 3-5 EA; 28% frente a 13% de cumplimiento del tratamiento
INTEGERATE (Soo et al 2022) (297)	154	Pacientes con tumores sólidos o linfoma agresivo	Evaluación general basal con consulta geriátrica, creación de un plan de manejo personalizado y acorde a las intervenciones vs atención habitual	Mejor calidad de vida relacionada con la salud y menor tasa de ingresos hospitalarios con la intervención; 33% frente a 53% de interrupciones del tratamiento.
GERICO (Lund et al 2020) (293)	142	Pacientes con cáncer colorrectal intervenido tratados con quimioterapia adyuvante o paliativa	VGI con intervenciones dirigidas vs atención habitual	45% vs 28% de finalización de la quimioterapia según lo programado, mejor calidad de vida relacionada con la salud y mejor movilidad en el grupo de intervención
5C (Puts et al 2021) (309)	351	Pacientes con cáncer sólido o hematológico remitidos para nueva quimioterapia	VGI por enfermera y geriatra con seguimiento mensual por enfermera vs atención habitual	No hay diferencias en las puntuaciones de calidad de vida.

EA: eventos adversos. SG: supervivencia global. VGI: valoración geriátrica integral.

7. Biomarcadores de fragilidad

Un biomarcador se define como una característica medible de forma objetiva que refleja procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a una intervención terapéutica. En el contexto del envejecimiento y la fragilidad, los biomarcadores séricos han despertado un interés creciente como herramientas potenciales para capturar de manera objetiva los mecanismos biológicos subyacentes a la pérdida de reserva fisiológica, complementando así las herramientas clínicas y funcionales tradicionales (310,311).

La fragilidad es un síndrome multidimensional cuya expresión clínica resulta de la interacción entre procesos inflamatorios crónicos, alteraciones inmunitarias, disfunción endocrino-metabólica, catabolismo proteico y deterioro de la hematopoyesis. Esta

complejidad biológica ha impulsado la búsqueda de biomarcadores que permitan identificar estados de vulnerabilidad biológica, estratificar el riesgo y mejorar la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, hasta la fecha no existe un biomarcador único capaz de definir la fragilidad de forma aislada, lo que ha llevado a un enfoque basado en paneles de biomarcadores o en la combinación de parámetros analíticos rutinarios (310,312).

En el ámbito de la oncogeriatría, la identificación de biomarcadores séricos de fragilidad responde a la necesidad de mejorar la estratificación del riesgo y optimizar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes mayores con cáncer. Diversos estudios han explorado la asociación entre biomarcadores inflamatorios, nutricionales y hematológicos con fragilidad, supervivencia y eventos adversos, sugiriendo que estos parámetros podrían complementar la valoración geriátrica integral (313–316).

7.1. Biomarcadores nutricionales y metabólicos

El estado nutricional constituye uno de los pilares fisiopatológicos de la fragilidad. La pérdida de masa corporal, el balance proteico negativo y la malnutrición contribuyen de forma directa a la disminución de la reserva funcional y a la aparición de sarcopenia, elementos centrales del síndrome de fragilidad. En este contexto, diversos biomarcadores séricos relacionados con el metabolismo proteico han sido propuestos como indicadores biológicos de fragilidad.

La albúmina sérica es uno de los biomarcadores más estudiados y consistentemente asociados con la fragilidad en población mayor ya que su descenso se ha relacionado tanto con malnutrición como con inflamación sistémica. Revisiones y estudios recientes han identificado la albúmina como uno de los parámetros analíticos con asociación más robusta y reproducible con la fragilidad, independientemente del instrumento utilizado para su evaluación (311,312).

De forma complementaria, las proteínas totales reflejan el estado global del compartimento proteico y han mostrado una asociación significativa con la fragilidad. Un meta-análisis reciente confirmó que la hipoproteïnemia se asocia con una mayor prevalencia de fragilidad en pacientes mayores, reforzando su papel como marcador de vulnerabilidad biológica, especialmente en contextos de enfermedad crónica y hospitalización (317).

En pacientes con cáncer, estos marcadores adquieren una relevancia particular, ya que el tumor y los tratamientos oncológicos pueden inducir inflamación crónica, anorexia y catabolismo, exacerbando los mecanismos biológicos que conducen a la fragilidad. Por ello, la albúmina y otros marcadores nutricionales han sido señalados como componentes clave de modelos biológicos de fragilidad en oncogeriatría (318–320).

7.2. Biomarcadores hematológicos

Las alteraciones hematológicas son frecuentes en la población mayor y reflejan tanto cambios relacionados con el envejecimiento del sistema hematopoyético como la presencia de comorbilidades crónicas. En el marco de la fragilidad, la anemia ha sido uno de los biomarcadores más ampliamente estudiados.

La hemoglobina baja y la anemia se han asociado de manera consistente con fragilidad en múltiples estudios observacionales y cohortes longitudinales. Estos hallazgos se han interpretado como el resultado de una interacción compleja entre inflamación crónica, déficits nutricionales, insuficiencia renal, comorbilidad y envejecimiento de la médula ósea (321,322). La anemia se ha vinculado además con deterioro funcional, fatiga, disminución de la capacidad de ejercicio y mayor riesgo de eventos adversos, todos ellos componentes estrechamente relacionados con el fenotipo frágil.

En los últimos años, se han desarrollado modelos de fragilidad biológica que integran la hemoglobina junto con otros biomarcadores como la albúmina y la PCR, reforzando su valor como marcador objetivo de fragilidad en grandes bases de datos clínicas (323).

El recuento plaquetario, aunque menos estudiado como biomarcador aislado de fragilidad, se ha relacionado indirectamente con procesos inflamatorios y de activación plaquetaria asociados al envejecimiento. Estudios experimentales y clínicos han demostrado alteraciones en la función plaquetaria en personas frágiles, sugiriendo un posible papel de las plaquetas en la fisiopatología de la fragilidad, más allá de su recuento absoluto (324,325).

7.3. Biomarcadores inflamatorios e inmunitarios

La inflamación crónica de bajo grado constituye uno de los mecanismos fisiopatológicos centrales de la fragilidad y del envejecimiento biológico. Este fenómeno, denominado *inflammaging*, se caracteriza por una activación persistente del sistema inmunitario innato, con elevación sostenida de mediadores proinflamatorios, incluso en ausencia de infección o enfermedad aguda. Numerosos estudios han demostrado que este estado inflamatorio basal se asocia con pérdida de masa y fuerza muscular, deterioro funcional, mayor susceptibilidad a eventos adversos y aumento de la mortalidad, configurando el sustrato biológico del síndrome de fragilidad (326,327).

Desde un punto de vista clínico, aunque los marcadores inflamatorios clásicos como la PCR o las citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) han mostrado una asociación consistente con fragilidad, su uso rutinario se ve limitado por cuestiones de disponibilidad, coste y variabilidad analítica. En este contexto, los biomarcadores inflamatorios derivados del hemograma han adquirido un creciente interés, al ofrecer una aproximación indirecta pero accesible al estado inflamatorio e inmunitario del individuo (312,328).

El recuento total de leucocitos ha sido uno de los parámetros más consistentemente asociados con fragilidad en población mayor. Estudios observacionales y revisiones sistemáticas han mostrado que valores más elevados de leucocitos se asocian con una mayor prevalencia de fragilidad y con mayor riesgo de progresión hacia estados de mayor vulnerabilidad. Esta asociación se interpreta como la expresión de un estado de inflamación crónica de bajo grado, característico del envejecimiento y de la fragilidad, más que como un reflejo de procesos infecciosos agudos (312,326). Este hallazgo refuerza la noción de que la fragilidad no es únicamente un fenómeno funcional, sino que presenta una base biológica inflamatoria persistente

El análisis de las subpoblaciones leucocitarias ha permitido profundizar en la relación entre fragilidad y disfunción inmunitaria. Diversos estudios han descrito que recuentos elevados de neutrófilos y monocitos se asocian con fragilidad, mientras que recuentos reducidos de linfocitos se relacionan con mayor vulnerabilidad biológica. Estos patrones reflejan un predominio de la inmunidad innata proinflamatoria y un deterioro de la inmunidad adaptativa, fenómeno estrechamente vinculado a la inmunosenescencia (321,329,330).

En los últimos años, el interés se ha desplazado hacia el uso de índices inflamatorios derivados del hemograma, que integran información de distintas líneas celulares. Entre ellos, la ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) se ha consolidado como uno de los biomarcadores más estudiados en el envejecimiento y la fragilidad. Un NLR elevado refleja simultáneamente una activación inflamatoria (neutrofilia relativa) y un compromiso de la respuesta inmunitaria adaptativa (linfopenia relativa), proporcionando una medida integrada del estado inmunoinflamatorio (331,332).

Múltiples estudios en población mayor han demostrado una asociación significativa entre valores elevados de NLR y fragilidad, así como con discapacidad, deterioro funcional y mortalidad. Revisiones recientes señalan al NLR como uno de los biomarcadores inflamatorios con mayor potencial clínico para la identificación de estados de fragilidad, debido a su reproducibilidad y facilidad de obtención (311,329).

Además, se ha sugerido que el NLR podría identificar fases tempranas de vulnerabilidad biológica, incluso antes de la manifestación clínica completa del síndrome de fragilidad.

En el ámbito oncológico, la relevancia de los biomarcadores inflamatorios adquiere una dimensión adicional. El cáncer se asocia frecuentemente con inflamación sistémica persistente, inducida tanto por el propio tumor como por los tratamientos antineoplásicos. En este contexto, diversos estudios han explorado la relación entre marcadores inflamatorios y fragilidad en pacientes mayores con cáncer. Investigaciones observacionales han mostrado asociaciones significativas entre fragilidad evaluada mediante herramientas geriátricas y niveles elevados de marcadores inflamatorios, incluyendo leucocitos totales y NLR (137,314,333).

El NLR ha sido ampliamente estudiado como marcador pronóstico en tumores sólidos, asociándose con peor supervivencia y mayor riesgo de eventos adversos (334). Estudios específicos en población oncológica de edad avanzada han sugerido que un NLR elevado se asocia no solo con peor pronóstico oncológico, sino también con mayor vulnerabilidad clínica, mayor riesgo de hospitalización no planificada y mortalidad, lo que refuerza su posible papel como biomarcador de fragilidad en oncogeriatría (316,335,336).

No obstante, a pesar de la abundancia de evidencia, persisten limitaciones importantes. La heterogeneidad en los puntos de corte utilizados para definir valores elevados de NLR, la variabilidad en los instrumentos empleados para evaluar la fragilidad y la influencia de factores intercurrentes como infecciones, tratamientos o progresión tumoral dificultan la comparación directa entre estudios (319,320). Aun así, la consistencia de los hallazgos apoya el papel central de la inflamación crónica y de la disfunción inmunitaria como componentes clave de la biología de la fragilidad, particularmente relevantes en pacientes mayores con cáncer.

A pesar de estos avances, no existe actualmente un consenso sobre qué biomarcadores deben utilizarse de forma sistemática para definir la fragilidad en oncología. Las diferencias en las poblaciones estudiadas, los tipos de tumor, los tratamientos recibidos

y las herramientas de evaluación de la fragilidad limitan la generalización de los resultados. No obstante, la evidencia acumulada apunta de forma consistente hacia un eje común de inflamación, malnutrición y disfunción hematológica como base biológica de la fragilidad, especialmente relevante en pacientes con cáncer.

JUSTIFICACIÓN

El progresivo envejecimiento de la población ha dado lugar a un aumento sostenido de la incidencia del cáncer en personas mayores. Sin embargo, la edad cronológica por sí sola no explica la heterogeneidad clínica observada en este grupo de pacientes, en el que coexisten situaciones funcionales, biológicas y pronósticas muy diversas.

En la práctica oncológica habitual, la toma de decisiones terapéuticas en pacientes de edad avanzada se ha basado tradicionalmente en la presencia de comorbilidades, factores de riesgo clínicos y características del tumor. No obstante, en los últimos años ha emergido el concepto de fragilidad como un determinante clave del pronóstico, de la tolerancia a los tratamientos y de la adecuación de los objetivos terapéuticos en el paciente oncológico mayor.

A pesar de su relevancia clínica, la fragilidad no se evalúa de forma sistemática en la práctica asistencial oncológica. Las herramientas de cribado y la valoración geriátrica integral no están plenamente integradas en los circuitos asistenciales, ni contempladas de manera estructurada en los protocolos de actuación habituales, lo que dificulta su incorporación en la toma de decisiones clínicas.

Esta falta de integración puede tener un impacto relevante en los resultados en salud, condicionando tanto la aparición de toxicidad asociada a los tratamientos como la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, resulta imprescindible profundizar en el papel de la fragilidad como factor pronóstico y como elemento clave para una adecuada práctica asistencial en oncología geriátrica.

Con el objetivo de comprender mejor este fenómeno en nuestro medio y en condiciones de práctica clínica real, se plantea la realización de la presente tesis doctoral, que tiene como objetivo caracterizar a los pacientes oncológicos mayores explorando su grado de fragilidad y su impacto sobre distintos desenlaces clínicamente relevantes.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La **hipótesis** planteada es que los pacientes mayores frágiles oncológicos presentarán peores resultados en salud que los pacientes mayores robustos, en términos de mayor toxicidad y menor supervivencia. Además, los pacientes frágiles presentarán niveles más alterados de los biomarcadores séricos analizados que los pacientes prefrágiles y robustos.

El objetivo de este estudio de investigación es evaluar la asociación entre fragilidad y resultados en salud de la población mayor de 65 años con cáncer.

Objetivos primarios

1. Analizar la asociación entre la fragilidad y la toxicidad de los tratamientos sistémicos contra el cáncer.
2. Analizar la asociación entre la fragilidad y la supervivencia global de los pacientes.

Objetivos secundarios

- Caracterizar a la población oncológica geriátrica según su grado de fragilidad.
- Evaluar la adecuación e intensidad de los tratamientos oncológicos administrados en función de las categorías de fragilidad.
- Analizar la asociación entre la fragilidad y los biomarcadores séricos propuestos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

El presente trabajo de investigación corresponde a un **estudio observacional longitudinal de cohorte retrospectivo** realizado en el periodo temporal comprendido entre **1 de junio de 2016 y el 30 de noviembre de 2023**.

Población de estudio: pacientes de 65 o más años con un nuevo diagnóstico oncológico residentes en el territorio de Gipuzkoa. El Hospital Universitario Donostia, ubicado en Donostia / San Sebastián (Gipuzkoa, País Vasco, España), es el complejo hospitalario más grande del País Vasco y un centro terciario de referencia perteneciente al Servicio Vasco de Salud - Osakidetza. Cuenta con más de 1.170 camas, una amplia cartera de especialidades y un equipo asistencial, docente e investigador consolidado, con miles de profesionales sanitarios dedicados a la atención de pacientes con patologías complejas. En el ámbito de la Oncología Médica, el Hospital Universitario Donostia constituye el único centro de atención oncológica especializada para la población adulta de Gipuzkoa, de modo que la totalidad de los pacientes con un nuevo diagnóstico de cáncer en la provincia son derivados y atendidos en este centro para su valoración inicial, tratamiento y seguimiento. Esta organización asistencial da cobertura a una población de más de 720.000 habitantes, garantizando una atención integral dentro del sistema sanitario público vasco.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes de 65 o más años valorados en primera visita en las consultas externas de Oncología Médica del Hospital Universitario Donostia entre 1 de junio de 2016 y el 1 de abril de 2017.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes con imposibilidad para la deambulaci3n en el momento de la primera visita, ya que la evaluaci3n de la lentitud de la marcha, uno de los criterios del fenotipo de fragilidad empleado, no pod3a realizarse de forma v3lida en estos casos.

En el momento basal, coincidiendo con la primera visita, se realizó de forma sistemática la evaluación de la fragilidad por parte del equipo de enfermería. Dicha evaluación, al tratarse de un proyecto de investigación, no se registró en la historia clínica sino en una base de datos externa, por lo que el facultativo no era conocedor del estado de fragilidad. Posteriormente, los desenlaces clínicos, incluyendo toxicidad relacionada con el tratamiento y supervivencia, se obtuvieron a partir de la revisión de las historias clínicas electrónicas.

Los pacientes realizaron seguimiento según práctica clínica habitual. La información se obtuvo de dos fuentes: de forma presencial, en la primera visita de enfermería como parte de la valoración habitual realizada y también mediante la explotación de la historia clínica electrónica (HCE) del Departamento de Oncología Médica. Se ha extraído información sobre la evolución de los participantes de la HCE hasta el momento en el que ha finalizado el periodo de seguimiento del estudio en noviembre de 2023. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria de Gipuzkoa a fecha de 18 de junio de 2019 con el código de protocolo BAS-PIL-2019-01.

2. Variables

Las variables dependientes fueron la toxicidad relacionada con el tratamiento sistémico, la supervivencia global y la adecuación e intensidad de los tratamientos oncológicos. Además, se analizaron una serie de variables de ajuste relacionadas con variables demográficas, clínicas, relacionadas con el tratamiento y analíticas. Y la variable independiente de mayor interés fue la fragilidad. A continuación se operativizan todas ellas.

1. Fragilidad

Para la medición de fragilidad se utilizaron los criterios de Fried modificados por Avila Funes que genera una clasificación en tres categorías: robusto, prefrágil y frágil.

Según esta definición, aquellos pacientes que cumplen tres o más de los cinco criterios se clasifican como frágiles, mientras que los que presentan uno o dos positivos se categorizan como prefrágiles. Aquellos con ningún criterio positivo pertenecen a la categoría de robustos. A continuación, se detallan los cinco criterios:

- a. Pérdida de peso. Se identificó la pérdida de peso reciente e inintencionada de 3kg o más y se midió el IMC. Aquellos que respondieron “sí” a la pérdida de peso o tenían un $IMC < 21$, eran considerados positivos para este componente.
- b. Baja energía. Se les preguntaba a los participantes ¿Alguna de las siguientes frases refleja cómo se ha sentido la última semana?: “Sentía que todo lo que hacía era un esfuerzo” y “No tenía ganas de hacer nada”. Respuestas: 0=nunca o casi nunca (<1día); 1=a veces (1-2días); 2=con frecuencia (3-4días); 3=siempre o casi siempre (5-7días). Los participantes que contestaron 2 o 3 a cualquiera de estas dos preguntas eran positivos para este criterio.
- c. Baja actividad física. Las personas que negaron realizar actividades de ocio diarias como caminar o hacer jardinería y/o negaron realizar alguna actividad deportiva por semana fueron categorizadas como físicamente inactivas. Quienes indicaron que las realizaban fueron considerados físicamente activos.
- d. Lentitud en la movilidad (Slowness). En función de una prueba de marcha de 6 metros cronometrada, con ajustes por género y altura se estableció el quintil más lento de la población. El quintil más bajo se utilizó para identificar a los sujetos con una velocidad de marcha más lenta y considerar presente este componente.
- e. Debilidad (Weakness). Los participantes que respondieron “sí” a la siguiente pregunta fueron categorizados como cumplidores de este componente: ¿Tiene dificultad para levantarse de una silla?

2. Toxicidad relacionada con el tratamiento

- a. Retrasos y suspensión del tratamiento por toxicidad (sí/no)

- b. Ingresos y motivo de ingreso. Se registraron todos los ingresos producidos durante el periodo de seguimiento así como el motivo del mismo.
- c. Necesidad de tratamiento de soporte (uso de transfusiones, eritropoyetina [EPO] o factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) (si/no)
- d. Aparición o no de distintas toxicidades (hematológicas, digestivas, neurológicas, cutáneas, astenia...) y sus grados según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versión 5.0.

3. Supervivencia

Para el análisis de supervivencia se registró la fecha de muerte o de último control, así como el estado del paciente en el último control durante el periodo de seguimiento.

4. Tratamiento oncológico

- a. Administración o no de tratamiento sistémico.
- b. Objetivo del tratamiento sistémico (paliativo/radical).
- c. Adecuación e intensidad del tratamiento oncológico.
 - i. Tipo de esquema (monoterapia/esquemas combinados).
 - ii. Ajustes de dosis (dosis estándar/dosis reducida)

5. Biomarcadores séricos

Albumina (g/dL), proteínas totales (g/dL), hemoglobina (g/dL), plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), recuento absoluto de glóbulos blancos ($10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$), linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$), monocitos ($10^3/\mu\text{L}$) y ratio neutrófilos/linfocitos.

6. Datos sociodemográficos

- a. Edad y sexo
- b. Estado funcional medido por ECOG
- c. Comorbilidad medida por el Índice de Comorbilidad de Charlson (0-1: ausencia de comorbilidad; 2: comorbilidad baja; ≥ 3 : alta comorbilidad)

- d. Presencia o ausencia (sí/no) de comorbilidades concretas de interés de forma individual.
- e. Número de fármacos y prescripción de fármacos específicos de interés, registrada de forma dicotómica (sí/no).
- f. Datos antropométricos: peso (kg), talla (cm), IMC.
- g. Tipo de tumor (localización) y estadio.

3. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se presentan con medias y medianas, rangos intercuartílicos (IQR) y desviaciones estándar (DE). Las variables cualitativas se presentan con frecuencias (n) y porcentajes (%).

Para estudiar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado. Las asociaciones entre variables continuas y categóricas se realizaron con la prueba de ANOVA para la comparación de medias y con la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de las medianas. Los p-valores ≤ 0.05 se consideran estadísticamente significativos.

Para los resultados de interés toxicidad hematológica y supervivencia se realizaron modelos multivariantes del modo que se explica a continuación.

Para el resultado de la toxicidad hematológica se realizaron primero análisis univariantes para identificar los factores independientes asociados con la aparición de este resultado. Todos los factores con p-valor ≤ 0.10 en la fase univariante se contemplaron también en la fase multivariante. En esta segunda fase se realizaron tanto modelos hacia delante (forward) como modelos hacia atrás (backward). Para los modelos multivariantes finales se contemplaron solo las variables con $p \leq 0.05$. Debido a la presencia de celdas con baja frecuencia en algunas categorías, se utilizó una regresión logística penalizada mediante

el método de Firth. Las estimaciones de estos modelos se presentan mediante odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95%.

La SG se analizó desde la fecha de la primera visita oncológica hasta la fecha de fallecimiento o último seguimiento, expresándose el tiempo de seguimiento en meses. Se construyeron curvas de Kaplan–Meier para describir la SG y por grupos de fragilidad, y se compararon mediante la prueba de log-rank test. Posteriormente, se realizaron análisis univariantes mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox para explorar la asociación entre la supervivencia y las variables de interés. A partir de estos resultados se construyeron modelos de Cox multivariantes. Las variables incluidas en los modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox se seleccionaron en base a su relevancia clínica y/o una asociación con $p\text{-valor} \leq 0.10$ en el análisis univariante. En esta segunda fase se realizaron tanto modelos hacia delante (forward) como modelos hacia atrás (backward). Para los modelos multivariantes finales se contemplaron solo las variables con $p < 0.05$. Los resultados se expresaron como hazard ratios (HR) con intervalos de confianza al 95%.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el software R versión 4.3.1.

RESULTADOS

1. Descripción de la población

Se incluyeron un total de 378 pacientes. La edad media fue 75 años (DE 6.3), el 50.3% fueron mujeres y el 49.7% varones. La mediana de comorbilidad de Charlson fue de 3, con un 64.8% de pacientes con Charlson mayor o igual a 3. La mediana del número de fármacos fue de 4. La distribución del estado funcional según la escala de ECOG fue: 38.4% ECOG 0, 48.4% ECOG 1, 11.4% ECOG 2 y un 1.9% presentaban ECOG 3 (**FIGURA 21**). En lo que respecta al tipo de tumor, los tumores más frecuentes fueron mama (24.1%), colorrectal (18.8%) y pulmón (15.1%) (**FIGURA 21**), y el 38.9% presentan enfermedad metastásica. El peso medio en la muestra fue de 69.8kg (DE 14.1) y la media del IMC de 26.6 (DE 4.9). El 81.7% de los pacientes recibió algún tipo de tratamiento sistémico, el 25% recibió algún tipo de radioterapia y el 44.4% fue intervenido.

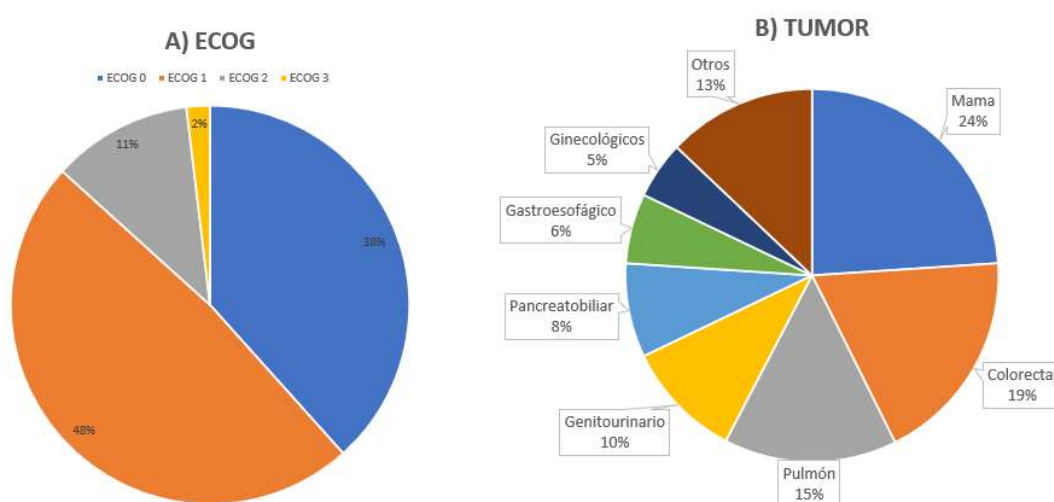


FIGURA 21. Características basales en función de fragilidad. A) ECOG; B) Tumor

El 25% de los pacientes fueron clasificados como frágiles (n=95), el 47% como prefrágiles (n=176) y el 28% como robustos (n=106). A continuación, se detalla que porcentaje de pacientes fue positivo para cada uno de los criterios de fragilidad: el 45.2% presentó positividad en el criterio de bajo peso; el 30.7% en el criterio de baja energía; el 23.8%

en el criterio de lentitud en la marcha; el 25.7% en el criterio de debilidad muscular y el 32.8% en el criterio de actividad física.

2. Datos demográficos

En lo que respecta a las características basales de edad y sexo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la fragilidad. A pesar de esto sí que se observó una tendencia no significativa a una mayor edad en el grupo de pacientes frágiles, con una mediana de 76 años para el grupo de frágiles, de 74.5 para los prefrágiles y 73 para los robustos. También se observó un mayor porcentaje de individuos mayores de 85 años en el subgrupo de frágiles (6.2%) en comparación con los robustos (3.8%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (**Tabla 15**).

Tabla 15. Edad y sexo en función de la fragilidad

Variable	TODOS (n=378)	Robusto	Prefrágil	Frágil	p valor
Edad					
media (DE)	76 (6.3)	73.8 (5.7)	75.2 (6.4)	75.8 (6.7)	0.066
mediana (Q1, Q3)	74 (70,80)	73 (69,79)	74.5 (70,80)	76 (70,82)	0.105
Edad; n (%)					0.232
65-75 años	205 (54.2%)	67 (63.2%)	91 (51.7%)	47 (49%)	
76-85 años	150 (39.7%)	35 (33%)	72 (40.9%)	43 (44.8%)	
>85 años	23 (6.1%)	4 (3.8%)	13 (7.4)	6 (6.2%).	
Sexo					0.162
mujer	190 (50.3%)	55 (51.9%)	80 (40.5%)	55 (55.7%)	
hombre	188 (49.7%)	51 (48.1%)	96 (54.5%)	41 (42.7%)	
n (%): frecuencia (porcentaje); DE: desviación estándar; Q1, Q3: rango intercuartílico					

En lo relativo al estado funcional medido por ECOG, se objetivó una fuerte asociación estadísticamente significativa con la fragilidad. Mientras que en el grupo de pacientes frágiles el 70.8% tenían un ECOG 0, el 28.3% un ECOG 1 y el 0.9% un ECOG 2, en los frágiles la distribución fue de 7.3%, 47.9% y 38.5% respectivamente (p<0,001).

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la comorbilidad, medida con el Índice de Charlson, y la fragilidad. La mediana del Índice de Charlson fue de 3 (IQR:2,6) en los robustos, 4 (IQR: 2,6) en los prefrágiles y 4 (IQR: 3,7) en los frágiles ($p<0.001$). No hubo ningún paciente con Charlson 0-1. La presencia de alta comorbilidad, representada por un Charlson mayor o igual a 3, fue superior en los pacientes frágiles, con un 76%, en comparación a un 65.9% en los prefrágiles y 52.8% en los robustos ($p=0.003$). Se analizó la asociación entre fragilidad y un listado concreto de comorbilidades. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus (DM) y fragilidad ($p=0.032$), insuficiencia renal y fragilidad ($p=0.027$) y entre deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo y fragilidad ($p<0.001$). En la **Tabla 16** se muestran los datos para cada una de las comorbilidades evaluadas. Se crearon varias variables agrupadas buscando un sentido clínico al análisis. Por un lado, se agruparon las variables cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y arritmias en una variable agrupada denominada comorbilidad cardíaca. Tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre esta nueva variable y la fragilidad. Por otro lado, se creó una segunda variable agrupada denominada comorbilidad cardiovascular y que incluía las siguientes variables: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias, patología cerebrovascular y vasculopatía periférica. Tampoco se encontró asociación con esta última variable agrupada.

Tabla 16. Asociación entre fragilidad y comorbilidades

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
HTA; n (%)					0.117
Sí	218 (57.7%)	64 (60.4%)	92 (52.3%)	62 (64.6%)	
No	160 (42.3%)	42 (39.6%)	84 (47.7%)	34 (35.4%)	
DM; n (%)					0.032
Sí	78 (20.6%)	14 (13.2%)	37 (21%)	27 (28.1%)	
No	300 (79.4%)	92 (86.8%)	139 (79%)	69 (71.9%)	
EPOC; n (%)					0.425
Sí	52 (13.8%)	11 (10.4%)	28 (15.9%)	13 (13.5%)	
No	326 (86.2%)	95 (89.6%)	148 (84.1%)	83 (86.5%)	
Cardiopatía Isquémica; n (%)					0.607
Sí	23 (6.1%)	5 (4.7%)	13 (7.4%)	5 (5.2%)	

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
No	355 (93.9%)	101 (95.3%)	163 (92.6%)	91 (94.8%)	
Insuficiencia Cardiaca; n (%)					0.614
Sí	25 (6.6%)	6 (5.7%)	14 (8%)	5 (5.2%)	
No	353 (93.4%)	100 (94.3%)	162 (92%)	91 (94.8%)	
Arritmias; n (%)					0.082
Sí	39 (10.3%)	5 (4.7%)	22 (12.5%)	12 (12.5%)	
No	339 (89.7%)	101 (95.3%)	154 (87.5%)	84 (87.5%)	
Hepatopatía; n (%)					0.567
Sí	14 (3.7%)	4 (3.8%)	5 (2.8%)	5 (5.2%)	
No	364 (96.3%)	102 (96.2%)	171 (97.2%)	91 (94.8%)	
Insuficiencia Renal; n (%)					0.033
Sí	18 (4.8%)	1 (0.9%)	9 (5.1%)	8 (8.3%)	
No	360 (95.2%)	105 (99.1%)	167 (94.9%)	88 (91.7%)	
Cerebrovascular; n (%)					0.475
Sí	32 (8.5%)	8 (7.5%)	13 (7.4%)	11 (11.5%)	
No	346 (91.5%)	98 (92.5%)	163 (92.6%)	85 (88.5%)	
Vasculopatía Periférica; n (%)					0.177
Sí	25 (6.6%)	7 (6.6%)	8 (4.5%)	10 (10.4%)	
No	353 (93.4%)	99 (93.4%)	168 (95.5%)	86 (89.6%)	
Deterioro Cognitivo; n (%)					0.001
Sí	15 (4%)	0 (0%)	5 (2.8%)	10 (10.4%)	
No	363 (96%)	106 (100%)	171 (97.2%)	86 (89.6%)	
Trast. estado animo; n (%)					0.029
Sí	30 (7.9%)	12 (11.3%)	7 (4%)	11 (11.5%)	
No	348 (92.1%)	94 (88.7%)	169 (96%)	85 (88.5%)	
Gastrointestinal; n (%)					0.803
Sí	47 (12.4%)	12 (11.3%)	24 (13.6%)	11 (11.5%)	
No	331 (87.6%)	94 (88.7%)	152 (86.4%)	85 (88.5%)	
Osteoarticular; n (%)					0.117
Sí	86 (22.8%)	23 (21.7%)	34 (19.3%)	29 (30.2%)	
No	292 (77.2%)	83 (78.3%)	142 (80.7%)	67 (69.8%)	
Otras Comorbilidades; n (%)					0.477
Sí	47 (12.4%)	15 (14.2%)	18 (10.2%)	14 (14.6%)	
No	331 (87.6%)	91 (85.8%)	158 (89.8%)	82 (85.4%)	
n (%): frecuencia (porcentaje)					

Se evaluó la asociación entre fragilidad y polifarmacia. La mediana del número de fármacos crónicos en el grupo de pacientes frágiles fue de 5 (IQR: 2,7), en los prefrágiles de 4 (IQR: 1,5) y en los robustos de 3 (IQR: 1,5) ($p<0.001$). Al igual que con la comorbilidad, se exploró la asociación entre la fragilidad y la toma de una serie de fármacos. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la fragilidad y la toma de analgésicos ($p=0.002$), diuréticos ($p=0.013$), hipnóticos ($p=0.01$) y antihipertensivos ($p=0.003$), y de forma más débil con los IBP ($p=0.044$). En la **Tabla 17** se muestran los resultados para todos los fármacos analizados.

Tabla 17. Asociación entre fragilidad y fármacos

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	<i>P.valor</i>
Antidiabéticos; n (%)					0.13
Sí	69 (18.3%)	13 (12.3%)	34 (19.3%)	22 (22.9%)	
No	309 (81.7%)	93 (87.7%)	142 (80.7%)	74 (77.1%)	
Hipolipemiantes; n (%)					0.652
Sí	120 (31.7%)	36 (34%)	57 (32.4%)	27 (28.1%)	
No	258 (68.3%)	70 (66%)	119 (67.6%)	69 (71.9%)	
Anticoagulantes; n (%)					0.218
Sí	42 (11.1%)	7 (6.6%)	23 (13.1%)	12 (12.5%)	
No	336 (88.9%)	99 (93.4%)	153 (86.9%)	84 (87.5%)	
Antiagregantes; n (%)					0.948
Sí	71 (18.8%)	20 (18.9%)	34 (19.3%)	17 (17.7%)	
No	307 (81.2%)	86 (81.1%)	142 (80.7%)	79 (82.3%)	
Analgésicos; n (%)					0.002
Sí	96 (25.4%)	19 (17.9%)	40 (22.7%)	37 (38.5%)	
No	282 (74.6%)	87 (82.1%)	136 (77.3%)	59 (61.5%)	
Antiarrítmicos; n (%)					0.141
Sí	23 (6.1%)	3 (2.8%)	15 (8.5%)	5 (5.2%)	
No	355 (93.9%)	103 (97.2%)	161 (91.5%)	91 (94.8%)	
Betabloqueantes; n (%)					0.548
Sí	53 (14%)	12 (11.3%)	25 (14.2%)	16 (16.7%)	
No	325 (86%)	94 (88.7%)	151 (85.8%)	80 (83.3%)	
Diuréticos; n (%)					0.013

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
Sí	47 (12.4%)	5 (4.7%)	25 (14.2%)	17 (17.7%)	
No	331 (87.6%)	101 (95.3%)	151 (85.8%)	79 (82.3%)	
Hipnóticos; n (%)					0.01
Sí	138 (36.5%)	40 (37.7%)	52 (29.5%)	46 (47.9%)	
No	240 (63.5%)	66 (62.3%)	124 (70.5%)	50 (52.1%)	
Antihipertensivos; n (%)					0.003
Sí	193 (51.1%)	57 (53.8%)	75 (42.6%)	61 (63.5%)	
No	185 (48.9%)	49 (46.2%)	101 (57.4%)	35 (36.5%)	
IBP; n (%)					0.044
Sí	139 (36.9%)	30 (28.3%)	66 (37.5%)	43 (45.3%)	
No	238 (63.1%)	76 (71.7%)	110 (62.5%)	52 (54.7%)	
Broncodilatadores; n (%)					0.024
Sí	54 (14.3%)	7 (6.6%)	32 (18.2%)	15 (15.6%)	
No	324 (85.7%)	99 (93.4%)	144 (81.8%)	81 (84.4%)	
Otros fármacos; n (%)					0.38
Sí	94 (24.9%)	30 (28.3%)	38 (21.6%)	26 (27.1%)	
No	284 (75.1%)	76 (71.7%)	138 (78.4%)	70 (72.9%)	
n (%): frecuencia (porcentaje)					

En relación con el tipo tumoral, el mayor número de pacientes frágiles se concentró en los tumores más prevalentes: el 22.9% del total de los frágiles tenían tumores de mama, el 12.5% tumores de origen colorrectal y el 16.7% tumores pulmonares. Pero en estos tumores, los pacientes frágiles no eran el subgrupo predominante. Si se analiza la distribución de fragilidad dentro de cada tipo tumoral, encontramos que los tumores en los que la fragilidad fue más prevalente fueron los de origen ginecológico (el 47.4% eran frágiles), los tumores cerebrales (el 38.5%), los de próstata (33%) y los pulmonares (28.1%). En la **Tabla 18** se muestra la distribución de fragilidad por tipo tumoral. No se llevó a cabo el análisis estadístico de la asociación entre tipo tumoral y fragilidad debido al elevado número de categorías y a la baja frecuencia en algunas de ellas. Por el contrario, sí que se analizó la asociación entre el estadio tumoral y la fragilidad, identificándose una asociación estadísticamente significativa. En los pacientes robustos

había un predominio de estadio localizado y localmente avanzado (73.6%), mientras que en los prefrágiles y frágiles predominaba el estadio metastásico (42.6% y 45.8% respectivamente, **Tabla 19**).

Tabla 18. Distribución de fragilidad por tipo de tumor

Variable	All (n=378)	Robusto	Prefrágil	Frágil
Mama	91 (24.1%)	40 (44 %)	29 (31.9 %)	22 (24.2 %)
Ginecológicos	19 (5%)	3 (15.8 %)	7 (36.8 %)	9 (47.4 %)
Colorrectal	71 (18.8%)	20 (28.2 %)	39 (54.9 %)	12 (16.9 %)
Cabeza y cuello	14 (3.7%)	4 (28.6 %)	8 (57.1 %)	2 (14.3 %)
Pulmón	57 (15.1%)	13 (22.8 %)	28 (49.1 %)	16 (28.1 %)
Genitourinario (no próstata)	30 (7.9%)	7 (23.3 %)	16 (53.3 %)	7 (23.3 %)
Cerebral	13 (3.4%)	2 (15.4 %)	6 (46.2 %)	5 (38.5 %)
Partes blandas	5 (1.3%)	1 (20 %)	1 (20 %)	3 (60 %)
Gastro-esofágico	23 (6.1%)	4 (17.4 %)	14 (60.9 %)	5 (21.7 %)
Pancreatobiliar	31 (8.2%)	4 (12.9 %)	20 (64.5 %)	7 (22.6 %)
Próstata	9 (2.4%)	4 (44.4 %)	2 (22.2 %)	3 (33.3 %)
Neuroendocrinos	8 (2.1%)	3 (37.5 %)	3 (37.5 %)	2 (25 %)
Otros	7 (1.9%)	1 (14.3 %)	3 (42.9 %)	3 (42.9 %)
<i>n (%): frecuencia (porcentaje por fila)</i>				

Tabla 19. Asociación entre estadio tumoral y fragilidad

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
Estadio; n (%)					0.015
Localizado	133 (35.2%)	50 (47.2%)	54 (30.7%)	29 (30.2%)	
Localmente avanzado	98 (25.9%)	28 (26.4%)	47 (26.7%)	23 (24%)	
Metastásico	147 (38.9%)	28 (26.4%)	75 (42.6%)	44 (45.8%)	
<i>n(%): frecuencia (porcentaje)</i>					

Desde el punto de vista de los datos antropométricos, se examinó si existía asociación entre el peso y el IMC con la fragilidad. Se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre peso y fragilidad y entre IMC y fragilidad. Las medianas de peso en kilogramos en función de la categoría de fragilidad fueron las siguientes: 73 (IQR: 62.8,

82) en los robustos, 69 (IQR: 58,77) en los prefrágiles y 68.5 (IQR: 59.8,76.2) en los frágiles. Las medianas de IMC siguieron una distribución similar. En la **Tabla 20** se muestran los datos de IMC en función de las categorías preestablecidas y, se observa que, a pesar de una tendencia a menor IMC y peso en los pacientes frágiles, más del 50% de los pacientes en las tres categorías de fragilidad presentaron IMC superior a 25 (sobrepeso).

Tabla 20. Datos antropométricos y fragilidad

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
Peso					
mediana (Q1, Q3)	70 (60,78)	73 (62.2,82)	69 (58,77)	68.5 (59.8,76.2)	0.014
media (DE)	69.8 (14.1)	73.4 (14.2)	68.4 (14.2)	68.5 (13)	0.008
IMC					
media (DE)	26.6 (4.9)	27.5 (4.6)	26 (4.8)	26.8 (5)	0.032
mediana (Q1, Q3)	26 (24,29)	27 (24,29)	25.5 (23,29)	26 (23,29.2)	0.029
IMC categorías; n (%)	0.268				
<16	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	
16-18.49	11 (2.9%)	0 (0%)	7 (4%)	4 (4.2%)	
18.5-24.99	118 (31.2%)	29 (27.4%)	61 (34.7%)	28 (29.2%)	
25-29.99	162 (42.9%)	52 (49.1%)	70 (39.8%)	40 (41.7%)	
>=30	86 (22.8%)	25 (23.6%)	37 (21%)	24 (25%)	
n (%): frecuencia (porcentaje); DE: desviación estándar; Q1, Q3: rango intercuartílico					

3. Toxicidad

En lo que respecta a la toxicidad, en primer lugar, se investigó la asociación entre la fragilidad y las modificaciones de la pauta de tratamiento sistémico. Se encontró una asociación estadísticamente significativa en la suspensión del tratamiento sistémico por toxicidad. En el subgrupo de pacientes robustos hubo un 2.1% de pacientes que precisaron suspender el tratamiento por toxicidad, en comparación al 14.5% de los

prefrágiles y el 12.9% de los frágiles ($p=0.007$). En relación a los retrasos de tratamiento por toxicidad y a la necesidad de reducir la dosis por dicho motivo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos y se observó una tendencia a mayor número de retrasos y reducciones de dosis en los pacientes robustos en comparación con los frágiles (31.9% vs 27.1% y 26.6% vs 17.1% respectivamente) (**Tabla 21**). Asimismo, se analizó la causa de finalización del tratamiento sistémico, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre los tres subgrupos de fragilidad. En los pacientes robustos, la finalización del tratamiento se debió mayoritariamente a un fin programado (75.6%), mientras que en los pacientes frágiles esta circunstancia solo se produjo en el 30% de los casos. Por el contrario, en el grupo de pacientes frágiles, la toxicidad, la progresión de la enfermedad o el fallecimiento constituyeron el motivo de finalización del tratamiento en el 68.6% de los pacientes (**Tabla 21**).

Tabla 21. Fragilidad y modificaciones en el tratamiento

Variable	All (n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
Retraso de tratamiento; n (%)					0.375
Sí	102 (33%)	30 (31.9%)	53 (36.6%)	19 (27.1%)	
No	207 (67%)	64 (68.1%)	92 (63.4%)	51 (72.9%)	
Suspensión de tratamiento; n (%)					0.007
Sí	32 (10.4%)	2 (2.1%)	21 (14.5%)	9 (12.9%)	
No	277 (89.6%)	92 (97.9%)	124 (85.5%)	61 (87.1%)	
Reducción de dosis; n (%)					0.17
Sí	79 (25.6%)	25 (26.6%)	42 (29%)	12 (17.1%)	
No	230 (74.4%)	69 (73.4%)	103 (71%)	58 (82.9%)	
Motivo de fin tratamiento; n (%)					<0.001
Programado	156 (50.5%)	71 (75.6%)	64 (44.1%)	21 (30%)	
Toxicidad	36 (11.6%)	4 (4.2%)	19 (13.2%)	13 (18.6%)	
Progresión	72 (23.3%)	14 (14.9%)	38 (26.2%)	20 (28.6%)	
Exitus	31 (10.1%)	2 (2.1%)	14 (9.6%)	15 (21.4%)	
Otros	14 (4.5%)	3 (3.2%)	10 (6.9%)	1 (1.4%)	

Variable	All (n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
<i>n (%): frecuencia (porcentaje)</i>					

En lo referente al tratamiento de soporte, se objetivó una asociación estadísticamente significativa con la fragilidad, ya que el 20% de los pacientes frágiles requirió algún tipo de tratamiento de soporte en comparación con el 8.5% de los robustos ($p=0.005$). Este tratamiento de soporte incluyó las transfusiones sanguíneas, el uso de EPO y de G-CSF. Analizando estos factores de forma separada se observó una tendencia no significativa a un mayor uso de las mismas en los pacientes frágiles (**Tabla 22**).

Tabla 22. Fragilidad y tratamiento de soporte

Variable	All (n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
Tratamiento de soporte; n (%)					
					0.005
Sí	59 (19.1%)	8 (8.5%)	37 (25.5%)	14 (20%)	
No	250 (80.9%)	86 (91.5%)	108 (74.5%)	56 (80%)	
G-CSF; n (%)					
					0.056
Sí	26 (8.4%)	4 (4.3%)	18 (12.4%)	4 (5.7%)	
No	283 (91.6%)	90 (95.7%)	127 (87.6%)	66 (94.3%)	
EPO; n (%)					
					0.775
Sí	6 (1.9%)	1 (1.1%)	3 (2.1%)	2 (2.9%)	
No	303 (98.1%)	93 (98.9%)	142 (97.9%)	68 (97.1%)	
Transfusiones; n (%)					
					0.069
Sí	39 (12.6%)	6 (6.4%)	24 (16.6%)	9 (12.9%)	
No	270 (87.4%)	88 (93.6%)	121 (83.4%)	61 (87.1%)	
<i>n (%): frecuencia (porcentaje)</i>					

Durante el tratamiento, el 51.4% de los pacientes frágiles tuvo algún ingreso hospitalario, en comparación con el 36.6% de los prefrágiles y el 17% de los robustos ($p<0.001$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el motivo de ingreso. En el grupo de pacientes frágiles el motivo de ingreso mayoritario fue la toxicidad (43.7%) con un 12.5% de ingresos debidos a sintomatología tumoral o descompensación de comorbilidades. En los frágiles, por el contrario, el ingreso por toxicidad solo sucedió en el 22.2%, mientras que los ingresos por sintomatología tumoral

o descompensación de comorbilidades ascendieron hasta el 47.2% en este subgrupo ($p<0.001$) (**Tabla 23**).

Tabla 23. Fragilidad e ingresos

Variable	Robusto	Prefrágil	Frágil	P.valor
Número de ingresos				
media (DE)	1.2 (0.6)	1.3 (0.9)	1.2 (0.5)	0.628
mediana (Q1, Q3)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	0.905
Ingreso hospitalario; n (%)				<0.001
Sí	16 (17%)	53 (36.6%)	36 (51.4%)	
No	78 (83%)	92 (63.4%)	34 (48.6%)	
Motivo de ingreso; n (%)				<0.001
Toxicidad	7 (43.7%)	18 (34.1%)	8 (22.2%)	
Descompensación comorbilidades	0 (0%)	5 (9.4%)	10 (27.8%)	
Sintomatología tumoral	2 (12.5%)	12 (22.6%)	7 (19.4%)	
Otros	2 (12.5%)	6 (11.3%)	4 (11.2%)	
Proceso infeccioso	5 (31.3%)	12 (22.6%)	7 (19.4%)	
n (%): frecuencia (porcentaje); DE: desviación estándar; Q1, Q3: rango intercuartílico				

En relación con la toxicidad directa del tratamiento sistémico, sólo se detectó asociación estadísticamente significativa entre la fragilidad y la anemia y entre fragilidad y astenia. Los pacientes frágiles presentaron anemia grado-I/II en el 54.3% de los casos en comparación con el 45.7% de los robustos, y grado-III/IV en el 8.6% y 1.1% respectivamente ($p=0.018$). En el caso de la astenia, mientras que la astenia grado-I/II fue similar en los frágiles y robustos (30% y 33%), se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la astenia grado-III/IV, con un 7.1% en los frágiles y un 0% en los robustos ($p=0.021$). No se registraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las toxicidades analizadas. En el caso de la trombopenia se identificó una tendencia a una mayor trombopenia en los pacientes frágiles (20%) en comparación con los robustos (8.5%) ($p=0.078$). Al igual que previamente se había realizado para la comorbilidad, se crearon dos nuevas variables agrupadas que incluyeran varias de las toxicidades previamente descritas. Una de ellas fue la nueva variable “toxicidad hematológica”, que incluía la anemia, trombopenia y neutropenia. Esta nueva variable demostró asociación estadísticamente significativa con la fragilidad,

con un 71.4% de toxicidad hematológica en los frágiles y un 54.3% en los robustos ($p=0.007$). La segunda variable agrupada fue la denominada “toxicidad digestiva”, que incluía la diarrea, náuseas y vómitos y mucositis. Al igual que sucedía con las variables por separado no se encontró asociación entre la fragilidad y esta nueva variable agrupada. En la **Tabla 24** se muestran con detalle la frecuencia de cada una de las toxicidades en los distintos subgrupos de fragilidad.

Tabla 24. Fragilidad y toxicidad

Variable	All (n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
Anemia; n (%)					0.018
No	126 (40.8%)	50 (53.2%)	50 (34.5%)	26 (37.1%)	
I-II	167 (54%)	43 (45.7%)	86 (59.3%)	38 (54.3%)	
III-IV	16 (5.2%)	1 (1.1%)	9 (6.2%)	6 (8.6%)	
Trombopenia; n (%)					0.078
No	263 (85.1%)	86 (91.5%)	121 (83.4%)	56 (80%)	
I-II	25 (8.1%)	5 (5.3%)	10 (6.9%)	10 (14.3%)	
III-IV	21 (6.8%)	3 (3.2%)	14 (9.7%)	4 (5.7%)	
Neutropenia; n (%)					0.963
No	162 (52.4%)	50 (53.2%)	75 (51.7%)	37 (52.9%)	
I-II	61 (19.7%)	20 (21.3%)	27 (18.6%)	14 (20%)	
III-IV	86 (27.8%)	24 (25.5%)	43 (29.7%)	19 (27.1%)	
Neutropenia febril; n (%)					0.79
No	297 (96.1%)	91 (96.8%)	138 (95.2%)	68 (97.1%)	
Si	12 (3.9%)	3 (3.2%)	7 (4.8%)	2 (2.9%)	
Diarrea; n (%)					0.615
No	238 (77%)	69 (73.4%)	117 (80.7%)	52 (74.3%)	
I-II	65 (21%)	23 (24.5%)	25 (17.2%)	17 (24.3%)	
III	6 (1.9%)	2 (2.1%)	3 (2.1%)	1 (1.4%)	
Náuseas y vómitos; n (%)					0.669
No	269 (87.1%)	81 (86.2%)	129 (89%)	59 (84.3%)	
I-II	39 (12.6%)	13 (13.8%)	15 (10.3%)	11 (15.7%)	
III	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	

Variable	All (n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
Mucositis; n (%)					0.111
No	250 (80.9%)	70 (74.5%)	120 (82.8%)	60 (85.7%)	
I-II	55 (17.8%)	24 (25.5%)	22 (15.2%)	9 (12.9%)	
III	4 (1.3%)	0 (0%)	3 (2.1%)	1 (1.4%)	
Neurotoxicidad; n (%)					0.303
No	258 (83.5%)	74 (78.7%)	125 (86.2%)	59 (84.3%)	
I-II	51 (16.5%)	20 (21.3%)	20 (13.8%)	11 (15.7%)	
III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Toxicidad cutánea; n (%)					0.087
No	273 (88.3%)	78 (83%)	129 (89%)	66 (94.3%)	
I-II	34 (11%)	16 (17%)	14 (9.7%)	4 (5.7%)	
III	2 (0.6%)	0 (0%)	2 (1.4%)	0 (0%)	
Astenia; n (%)					0.021
No	211 (68.3%)	63 (67%)	104 (71.7%)	44 (62.9%)	
I-II	92 (29.8%)	31 (33%)	40 (27.6%)	21 (30%)	
III	6 (1.9%)	0 (0%)	1 (0.7%)	5 (7.1%)	
Otras toxicidades; n (%)					0.359
No	280 (90.6%)	81 (86.2%)	135 (93.1%)	64 (91.4%)	
I-II	26 (8.4%)	12 (12.8%)	9 (6.2%)	5 (7.1%)	
III	3 (1%)	1 (1.1%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	
TOX. HEMATOLÓGICA; n (%)					0.007
No	102 (33%)	43 (45.7%)	39 (26.9%)	20 (28.6%)	
Sí	207 (67%)	51 (54.3%)	106 (73.1%)	50 (71.4%)	
TOX. DIGESTIVA; n (%)					0.454
No	187 (60.5%)	53 (56.4%)	93 (64.1%)	41 (58.6%)	
Sí	122 (39.5%)	41 (43.6%)	52 (35.9%)	29 (41.4%)	
<i>n (%): frecuencia (porcentaje)</i>					

La asociación observada en el análisis univariante entre la fragilidad y la toxicidad hematológica motivó la construcción de un modelo multivariante, con el fin de determinar si la fragilidad constituía un predictor independiente de toxicidad hematológica tras el ajuste por covariables relevantes. El análisis multivariante se realizó

en la muestra de pacientes que habían recibido quimioterapia, excluyéndose aquellos que no recibieron tratamiento citotóxico, ya que no estaban en riesgo de presentar toxicidad hematológica. La variable dependiente fue la presencia de toxicidad hematológica. Como variables independientes se incluyeron la categoría de fragilidad y aquellas covariables que habían mostrado asociación en el análisis univariante (**Tabla 25**) o que se consideraron clínicamente relevantes, incluyendo el tipo de quimioterapia (poliquimioterapia frente a monoterapia), la existencia de ajuste de dosis y el tipo tumoral, agrupado en cuatro categorías.

Tabla 25. Efectos univariantes para toxicidad hematológica según el método de Firth

	OR (IC 95%)	P value
Edad		
Edad	0.96 (0.9, 1.02)	0.164
Sexo (referencia mujer)		
Sexo. Hombre	0.41 (0.17, 0.93)	0.032
Fragilidad (referencia robusto)		
Fragilidad. Prefrágil	1.39 (0.58, 3.21)	0.452
Fragilidad. Frágil	2.94 (0.88, 12.24)	0.080
Charlson (referencia 2 puntos)		
Charlson: 3 o más puntos	1.39 (0.62, 3.03)	0.414
ECOG (referencia 0-1)		
ECOG. 2-3	1.31 (0.39, 6.77)	0.694
Agentes Combinados (referencia sí)		
Agentes combinados. No	0.25 (0.11, 0.54)	0.000
Dosis (referencia estandar)		
Dosis. Ajustada	0.4 (0.18, 0.93)	0.033
Esquema con carboplatino (referencia sí)		
Esquema con carboplatino. No	0.38 (0.1, 1.09)	0.074
Radioterapia (referencia no)		
Radioterapia. Sí	0.57 (0.26, 1.34)	0.193
Peso		
Peso	1 (0.98, 1.03)	0.741
Tipo Tumor (referencia Mama-Gine)		
Tumor. CyC/Pulmon/Genitourinario	0.1 (0, 0.83)	0.030
Tumor. Digestivo	0.04 (0, 0.33)	0.000

	OR (IC 95%)	P value
Tumor. Otros	0.02 (0, 0.22)	0.001
OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; estimaciones obtenidas en base al modelo de logística binaria de Firth.		

En el modelo multivariante final, la fragilidad se mantuvo como un predictor independiente de toxicidad hematológica (**Tabla 26**). En concreto, los pacientes clasificados como frágiles presentaron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar toxicidad hematológica en comparación con los pacientes robustos (OR 5,89; IC95% 1,52–28,67; $p = 0,009$). Los pacientes prefrágiles mostraron una tendencia a mayor riesgo de toxicidad en comparación con los no frágiles, aunque sin alcanzar significación estadística (OR 2,30; IC95% 0,89–5,93; $p = 0,086$). Además de la fragilidad, el tipo de tratamiento quimioterápico se asoció de forma independiente con la toxicidad hematológica. Los pacientes tratados con poliquimioterapia presentaron un mayor riesgo de toxicidad en comparación con aquellos tratados con monoterapia (OR 2,60; IC95% 1,08–6,39; $p = 0,033$). Por el contrario, la existencia de un ajuste de dosis se asoció con una reducción significativa de la probabilidad de toxicidad hematológica frente a dosis estándar (OR 0,30; IC95% 0,11–0,79; $p = 0,016$). El tipo tumoral también mostró una asociación independiente con la toxicidad hematológica. Tomando como referencia el grupo de tumores de mama y ginecológicos, los pacientes con tumores de cabeza y cuello, pulmón o genitourinarios presentaron una menor probabilidad de toxicidad (OR 0,09; $p = 0,023$), al igual que los pacientes con tumores digestivos (OR 0,07; $p = 0,007$) y el grupo de otros tumores (OR 0,03; $p = 0,003$).

Tabla 26. Resultados del análisis multivariante para toxicidad

Variables	OR (IC 95%)	p value
Fragilidad: Robusto	1	-
Fragilidad: Prefrágil	2.3 (0.89, 5.93)	0.086
Fragilidad: Frágil	5.89 (1.52, 28.67)	0.009
Agentes combinados: No	1	-
Agentes combinados: Si	2.6 (1.08, 6.39)	0.033
Dosis: Estándar	1	-
Dosis: Ajustada	0.3 (0.11, 0.79)	0.016

Variables	OR (IC 95%)	p value
Tumor: Mama/Gine	1	-
Tumor: CyC/Pulmn/Genitourinario	0.09 (0, 0.76)	0.023
Tumor: Digestivo	0.07 (0, 0.55)	0.007
Tumor: Otros	0.03 (0, 0.31)	0.003
OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de confianza al 95%;		

La capacidad discriminativa del modelo multivariante para predecir la toxicidad hematológica fue buena, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,804 (IC95%: 0,729–0,878) (**FIGURA 22**). Como se muestra en la **FIGURA 23**, las probabilidades predichas por el modelo fueron consistentemente más elevadas en los pacientes que desarrollaron toxicidad hematológica en comparación con aquellos que no la presentaron, lo que refleja una adecuada separación entre ambos grupos.

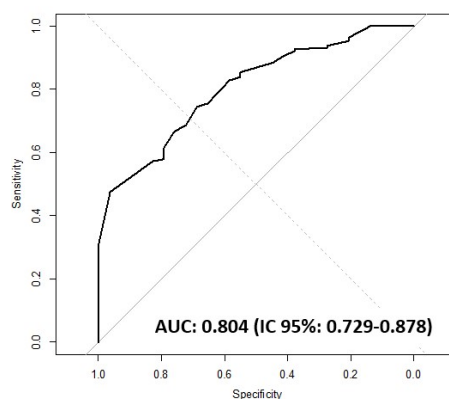


FIGURA 22. Curva ROC de regresión logística para toxicidad hematológica

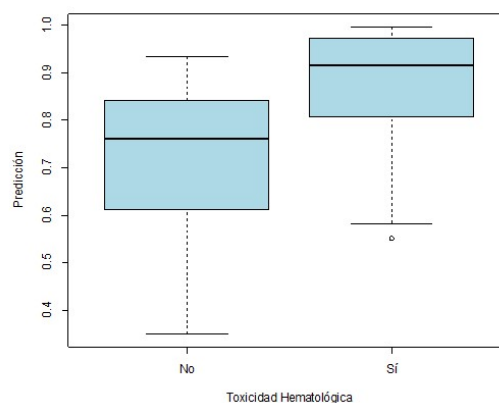


FIGURA 23. Predicciones del modelo de toxicidad hematológica

Para evaluar la robustez del modelo, se construyó un análisis adicional forzando la inclusión de la edad y el sexo como covariables. En este modelo ajustado, la fragilidad frágil continuó mostrando una asociación significativa con la toxicidad hematológica (OR 5,52; IC95% 1,41–27,12; $p = 0,013$), al igual que la poliquimioterapia (OR 2,79; IC95% 1,11–7,14; $p = 0,029$) y el ajuste de dosis (OR 0,27; IC95% 0,09–0,81; $p = 0,019$), manteniéndose una capacidad discriminativa similar (AUC 0,804; IC95% 0,725–0,882).

4. Supervivencia

La asociación entre la fragilidad y la supervivencia se evaluó mediante un análisis en dos etapas. En primer lugar, se realizó un análisis univariante de supervivencia en el que se analizó la asociación entre las distintas variables de estudio y la supervivencia. Posteriormente, aquellas variables que mostraron una asociación relevante en el análisis univariante, junto con la fragilidad, se incorporaron en un modelo multivariante de supervivencia para determinar si la fragilidad constituía un factor pronóstico independiente.

Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la mediana de supervivencia global de toda la muestra fue de 32 meses (mínimo 0.176 y máximo 90.6) y hubo diferencias estadísticamente significativas en función de las tres categorías de fragilidad: la mediana de SG fue de 79.3 meses para los robustos, 26.7 meses para los prefrágiles y 13.5 meses para los frágiles (**FIGURA 24**).

En los análisis univariantes se exploró la asociación entre la supervivencia y un amplio conjunto de variables clínicas, funcionales, tumorales, de fragilidad, toxicidad y biomarcadores.

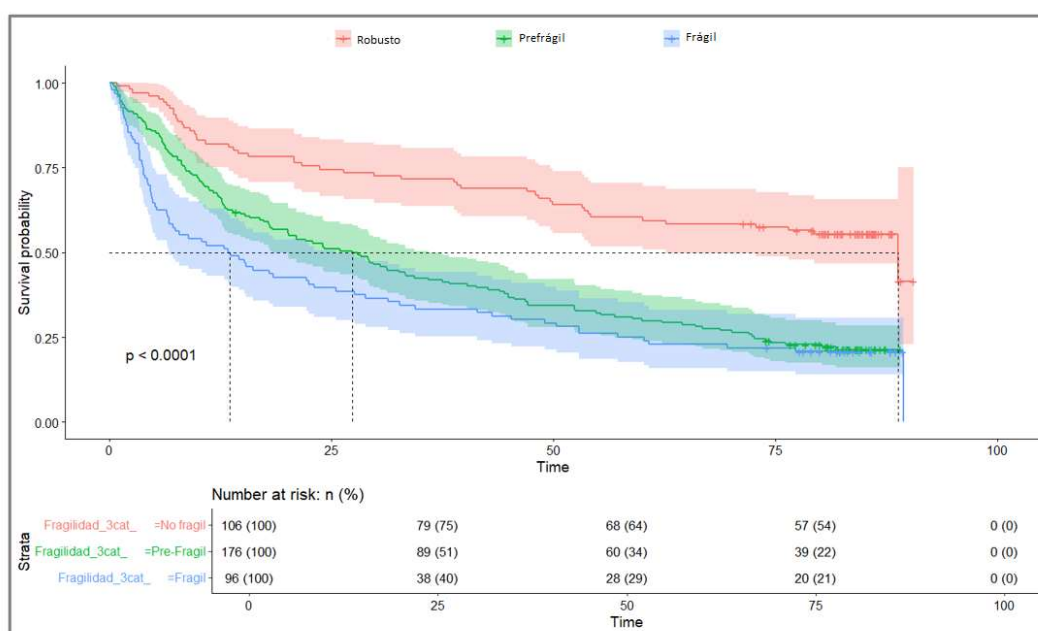


FIGURA 24. Supervivencia global en función de la fragilidad

La edad no presentó asociación significativa con la supervivencia, en cambio, el sexo masculino se relacionó con un riesgo significativamente mayor de muerte en comparación con el sexo femenino. El estado funcional medido mediante ECOG mostró una fuerte relación con la supervivencia. En comparación con ECOG 0, el riesgo de muerte aumentó progresivamente en ECOG 1 (HR 1,68; IC95% 1,28–2,21), ECOG 2 (HR 3,08; IC95% 2,10–4,54) y ECOG 3 (HR 9,72; IC95% 4,44–21,3), todos con $p < 0,001$. La carga de comorbilidad también fue un predictor significativo de supervivencia ya que el índice de Charlson se vinculó con un mayor riesgo de muerte. Los pacientes con Charlson igual o mayor de 3 presentaron un riesgo casi tres veces superior al de aquellos con Charlson igual a 2. El número de fármacos se asoció débilmente, pero de forma significativa con peor supervivencia (HR 1,06 por fármaco; IC95% 1,01–1,10; $p = 0,012$). El tipo tumoral mostró una asociación muy significativa con la supervivencia ($p < 0,001$). Tomando como referencia el cáncer de mama, todos los demás tumores presentaron un mayor riesgo de muerte, destacando tumores cerebrales (HR 8,67), pulmón (HR 6,80), gastroesofágicos (HR 7,83) y pancreatobiliares (HR 6,23), entre otros. El estadio tumoral también se asoció fuertemente con la supervivencia: frente a enfermedad localizada, el estadio localmente avanzado presentó HR 3,88 (IC95% 2,71–5,56) y el estadio metastásico HR 6,74 (IC95% 4,81–9,43), ambos $p < 0,001$ (**Tabla 27**).

Tabla 27. Supervivencia y características basales

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p valor
Edad	378	1.01	0.99, 1.03	0.175
Sexo	378			
Mujer		-	-	
Hombre		2.06	1.61, 2.65	<0.001
ECOG	378			
0 puntos		-	-	
1 punto		1.68	1.28, 2.21	<0.001
2 puntos		3.08	2.10, 4.54	<0.001
3 puntos		9.72	4.44, 21.3	<0.001
ECOG en 2 categorías	378			
0-1 puntos		-	-	
2-3 puntos		2.56	1.85, 3.54	<0.001
Charlson	378	1.26	1.20, 1.32	<0.001
Charlson en 2 categorías	378			
2 puntos		-	-	
3 o más puntos		2.82	2.11, 3.77	<0.001
Nº fármacos	378	1.06	1.01, 1.10	0.012
Tipo de tumor	378			
Mama		—	—	
Gine		3.23	1.66, 6.26	<0.001
Colorrectal		3.61	2.26, 5.78	<0.001
Cabeza y cuello		6.29	3.17, 12.5	<0.001
Pulmón		6.80	4.23, 11.0	<0.001
Genitourinario (no próstata)		6.35	3.70, 10.9	<0.001
Cerebral		8.67	4.27, 17.6	<0.001
Partes blandas		4.68	1.63, 13.4	0.004
Gastro-esofágico		7.83	4.36, 14.0	<0.001
Pancreatobiliar		6.23	3.64, 10.7	<0.001
Próstata		4.94	2.14, 11.4	<0.001
Neuroendocrinos		5.07	2.09, 12.3	<0.001
Otros		5.21	2.15, 12.7	<0.001
Tumor en 4 categorías	378			
Mama/Gine		—	—	
CyC/Pulmón/Genitourinario		4.93	3.38, 7.18	<0.001
Digestivo		3.59	2.47, 5.22	<0.001

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p valor
Otros		4.64	2.83, 7.61	<0.001
Estadio	378			
Localizado		—	—	
Localmente avanzado		3.88	2.71, 5.56	<0.001
Metastásico		6.74	4.81, 9.43	<0.001
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval				

La fragilidad en tres categorías mostró una asociación clara y gradiente con la mortalidad. En comparación con los pacientes no frágiles, los prefrágiles presentaron un HR de 2,44 (IC95% 1,75–3,39; p < 0,001) y los frágiles un HR de 3,02 (IC95% 2,10–4,34; p < 0,001).

Entre las variables de toxicidad (n = 309), la toxicidad hematológica agrupada se asoció con mayor mortalidad (HR 1,86; IC95% 1,36–2,56; p < 0,001), al igual que la anemia (HR 1,67; p < 0,001) y la trombopenia (HR 1,82; p < 0,001). La hospitalización se asoció con menor supervivencia; los pacientes no ingresados mostraron mejor supervivencia que los que precisaron algún ingreso (**Tabla 28**).

Tabla 28. Supervivencia y toxicidad

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p valor
Retraso de tratamiento	309			
Sí		-	-	
No		0.81	0.61, 1.08	0.147
Suspensión de tratamiento	309			
Sí		-	-	
No		0.84	0.55, 1.27	0.406
Reducción de dosis	309			
Sí		-	-	
No		1.10	0.80, 1.50	0.569
Ingresos Hospitalarios	309			
Sí		-	-	
No		0.54	0.41, 0.71	<0.001
Uso de G-CSF	309			
Sí		-	-	

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p valor
No		0.80	0.50, 1.28	0.353
Uso de EPO	309			
Sí		-	-	
No		0.30	0.13, 0.68	0.004
Transfusiones	309			
Sí		-	-	
No		0.49	0.34, 0.72	<0.001
Anemia	309			
No		-	-	
Sí		1.67	1.25, 2.23	<0.001
Trombopenia	309			
No		-	-	
Sí		1.82	1.28, 2.58	<0.001
Neutropenia	309			
No		-	-	
Sí		1.16	0.88, 1.52	0.298
Neutropenia febril	309			
No		-	-	
Sí		1.32	0.70, 2.50	0.386
Diarrea	309			
No		-	-	
Sí		0.78	0.56, 1.10	0.154
Náuseas y vómitos	309			
No		-	-	
Sí		0.71	0.46, 1.11	0.134
Mucositis	309			
No		-	-	
Sí		1.09	0.77, 1.53	0.640
Neurotoxicidad	309			
No		-	-	
Sí		0.64	0.43, 0.95	0.027
Toxicidad cutánea	309			
No		-	-	
Sí		0.70	0.45, 1.10	0.124
Astenia	309			
No		-	-	

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p valor
Sí		0.94	0.70, 1.26	0.662
Otras toxicidades	309			
No		-	-	
Sí		0.32	0.17, 0.61	<0.001
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	309			
No		-	-	
Sí		1.86	1.36, 2.56	<0.001
TOXICIDAD DIGESTIVA	309			
No		-	-	
Sí		0.97	0.73, 1.28	0.828
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval				

En relación con los biomarcadores, valores más altos de albúmina (HR 0,31; p < 0,001), hemoglobina (HR 0,83; p < 0,001) y linfocitos (HR 0,78; p = 0,001) se asociaron con mejor supervivencia, mientras que valores elevados de leucocitos, neutrófilos, monocitos y de la ratio neutrófilo/linfocito se asociaron con mayor riesgo de muerte (todos p < 0,001) (Tabla 29).

Tabla 29. Supervivencia y biomarcadores

Variable	N	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Albúmina (g/dL)	334	0.31	0.23, 0.42	<0.001
Proteínas (g/dL)	359	0.85	0.67, 1.09	0.199
Hemoglobina (g/dL)	370	0.83	0.77, 0.90	<0.001
Plaquetas (10 ³ /μL)	370	1.00	1.00, 1.00	<0.001
WBC (10 ³ /μL)	370	1.16	1.12, 1.20	<0.001
Neutrófilos (10 ³ /μL)	370	1.21	1.17, 1.26	<0.001
Linfocitos (10 ³ /μL)	370	0.78	0.68, 0.91	0.001
Monocitos (10 ³ /μL)	370	3.81	2.48, 5.86	<0.001
Ratio Neutrófilos/Linfocitos	370	1.15	1.12, 1.19	<0.001
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval				

Tras los análisis univariantes, se construyeron modelos de regresión de Cox multivariantes con el objetivo de identificar los factores independientemente asociados con la supervivencia. En un primer paso se incluyeron la edad, el sexo, la fragilidad (tres

categorías), el estado funcional (ECOG), la comorbilidad (Charlson), el tipo tumoral (cuatro categorías), el estadio, la toxicidad hematológica, los biomarcadores (en formato continuo) y la variable combinada de tratamiento de soporte (uso de G-CSF, EPO o transfusión). La edad y el sexo se mantuvieron forzadamente en todos los modelos. En este modelo, la variable ECOG mostró una asociación muy fuerte con la supervivencia y, dado su elevado solapamiento con la fragilidad ($p < 0,0001$), se consideró que existía colinealidad entre ambas. Por este motivo, se decidió excluir ECOG del modelo final para poder evaluar adecuadamente el efecto independiente de la fragilidad.

En este modelo, la fragilidad se asoció de forma independiente con la supervivencia. En comparación con los pacientes robustos, los prefrágiles presentaron un mayor riesgo de muerte (HR 1,67; IC95% 1,14–2,45; $p = 0,009$) y los frágiles un riesgo aún mayor (HR 1,97; IC95% 1,28–3,03; $p = 0,002$), mostrando un gradiente según la severidad de la fragilidad.

El tipo tumoral se mantuvo como un predictor independiente de supervivencia en el modelo multivariante. Tomando como referencia el grupo de tumores de mama y ginecológicos, el resto de tumores presentaron un mayor riesgo de muerte. El estadio tumoral fue uno de los determinantes más potentes de supervivencia. En comparación con la enfermedad localizada, el estadio localmente avanzado se asoció con un riesgo casi cuatro veces mayor de muerte (HR 3,71; IC95% 2,37–5,80; $p < 0,001$) y el estadio metastásico con un riesgo aún mayor (HR 4,86; IC95% 3,10–7,64; $p < 0,001$). Entre los biomarcadores, el recuento de neutrófilos es el único biomarcador que se mantuvo como un predictor independiente, de modo que pacientes con valores más elevados presentaron una peor supervivencia (HR 1,13 por unidad; IC95% 1,08–1,19; $p < 0,001$). Asimismo, la variable combinada de necesidad de tratamiento de soporte se asoció con un mayor riesgo de muerte (HR 1,50; IC95% 1,06–2,12; $p = 0,021$), lo que probablemente refleja una mayor gravedad clínica y hematológica de los pacientes que requirieron estas intervenciones. La edad y el sexo no se asociaron de forma independiente con la supervivencia en el modelo ajustado (**Tabla 30**).

Tabla 30. Resultados análisis multivariante supervivencia

Variable, n=305	HR	95% CI	p value
Edad	1.02	0.99, 1.04	0.2
Sexo			
Mujer	1.00	—	
Hombre	0.98	0.68, 1.40	0.9
Fragilidad			
Robusto	1.00	—	
Prefrágil	1.67	1.14, 2.45	0.009
Frágil	1.97	1.28, 3.03	0.002
Tumor en 4 categorías			
Mama/Gine	1.00	—	
CyC/Pulmón/Genitourinario	2.44	1.40, 4.24	0.002
Digestivo	3.09	1.95, 4.90	<0.001
Otros	2.47	1.27, 4.79	0.008
Estadio			
Localizado	1.00	—	
Localmente avanzado	3.71	2.37, 5.80	<0.001
Metastásico	4.86	3.10, 7.64	<0.001
Neutrófilos valor absoluto	1.13	1.08, 1.19	<0.001
Tratamiento de soporte			
No	1.00	—	
Sí	1.50	1.06, 2.12	0.021
CI = Confidence Interval, HR = Hazard Ratio			

El modelo de regresión de Cox mostró un ajuste global adecuado, incluyendo 305 pacientes y 203 eventos. El conjunto de covariables se asoció de forma significativa con la supervivencia y el modelo presentó una buena capacidad discriminativa, con un índice de concordancia de Harrell (C) de 0,789 (EE 0,014). La calibración fue adecuada, sin evidenciarse falta de ajuste según la prueba de Grønnesby–Borgan ($\chi^2 = 7,56$; gl = 9; p = 0,579), lo que indica una buena concordancia entre los eventos observados y los predichos por el modelo (**FIGURA 25**).

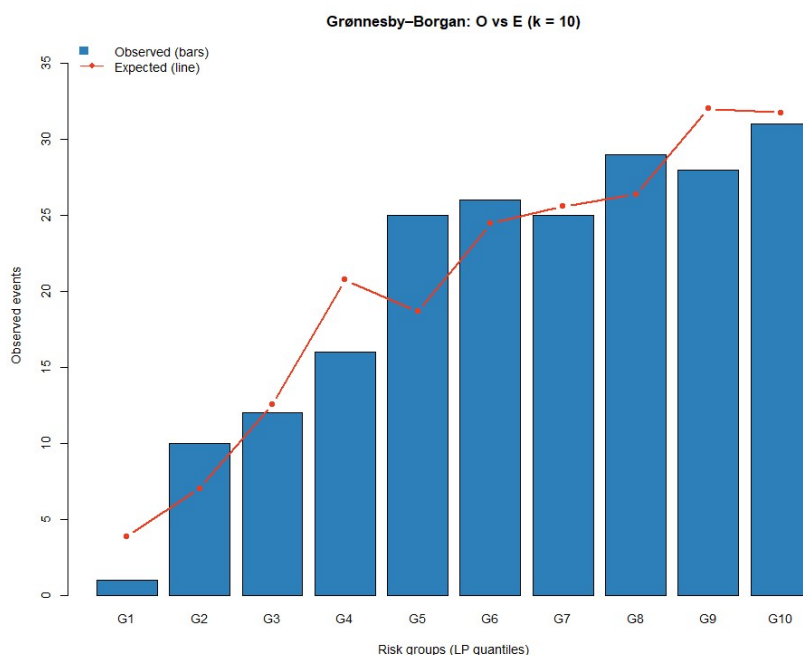


FIGURA 25. Calibración del modelo predictivo según grupos de riesgo (prueba de Grønnesby–Borgan)

5. Variables relacionadas con el tratamiento

Se evaluó la asociación entre fragilidad y una serie de variables relacionadas con el tratamiento antineoplásico. El 72.9% de los pacientes frágiles recibieron algún tipo de tratamiento sistémico frente al 88.7% de los robustos ($p=0.014$). La razón por la cual los pacientes no recibieron tratamiento sistémico difirió en cada grupo. En el 50% de los robustos la razón fue la decisión del paciente, mientras que en los frágiles la razón predominante (38.5%) fue la situación clínica del paciente. El 20.8% de los frágiles recibieron radioterapia, el 18.8% de los prefrágiles y el 40.5% de los robustos. Además, hubo diferencias en el tipo de radioterapia que recibieron los pacientes en función de la fragilidad. Mientras que en el grupo de robustos el 97.2% de la radioterapia que se administró fue con intención radical (adyuvante, neoadyuvante o concomitante con tratamiento sistémico) y solo el 2% fue con intención paliativa, en los frágiles la radioterapia radical bajó al 62.5% con un 35% de radioterapia paliativa ($p<0.001$). Algo similar sucedió con la cirugía. El 53.8% de los robustos fueron intervenidos, el 40.3% de

los prefrágiles y el 41.7% de los robustos. De la misma manera que se observó con la radioterapia, las indicaciones de la cirugía fueron distintas en los diferentes subgrupos y mientras que en el grupo de robustos solo el 5% de las cirugías se realizaron con intención paliativa, esta proporción alcanzó el 20% en los pacientes frágiles (**Tabla 31**).

Tabla 31. Fragilidad y tratamiento sistémico I

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	P.valor
Tratamiento sistémico; n (%)					0.014
Sí	309 (81.7%)	94 (88.7%)	145 (82.4%)	70 (72.9%)	
No	69 (18.3%)	12 (11.3%)	31 (17.6%)	26 (27.1%)	
Radioterapia; n (%)					<0.001
Paliativa	9 (2.4%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	7 (7.3%)	
Radical	21 (5.6%)	10 (9.4%)	10 (5.7%)	1 (1%)	
Adyuvante/Neoadyuvante	66 (17.5%)	32 (30.2%)	22 (12.5%)	12 (12.5%)	
No radioterapia	282 (74.6%)	63 (59.4%)	143 (81.2%)	76 (79.2%)	
Cirugía; n (%)					0.02
Curativa	144 (38.1%)	54 (50.9%)	58 (33%)	32 (33.3%)	
Paliativa	24 (6.3%)	3 (2.8%)	13 (7.4%)	8 (8.3%)	
No cirugía	210 (55.6%)	49 (46.2%)	105 (59.7%)	56 (58.3%)	
n (%): frecuencia (porcentaje)					

Como ya se ha comentado previamente, en total 309 pacientes recibieron algún tipo de tratamiento sistémico antineoplásico, 94 en el grupo de robustos (88.7%), 145 en los prefrágiles (82.4%) y 70 en los frágiles (72.9%). En estos se analizaron una serie de características de este tratamiento y se evaluó su asociación con la fragilidad. De todos estos pacientes el 72.5% (n=224) recibieron quimioterapia y el 20.4% (n=63) recibieron hormonoterapia. En la **Tabla 32** se muestran los datos de cada uno de los tratamientos en función de los tres grupos de fragilidad. El objetivo de este tratamiento sistémico difirió de forma estadísticamente significativa en función de la fragilidad. En los pacientes robustos el 75.5% del tratamiento que se realizó fue con intención curativa con solo un 24.5% de tratamiento con intención paliativa. Por el contrario, en los pacientes prefrágiles el 56.6% del tratamiento sistémico se administró un objetivo paliativo,

llegando al 62.9% en los pacientes frágiles ($p<0.001$) (**Tabla 32**). En la subcohorte de pacientes tratados con quimioterapia ($n = 224$), se analizó la asociación entre parámetros relacionados con el tratamiento quimioterápico y la fragilidad, incluyendo la utilización de carboplatino, el número de agentes empleados en el esquema terapéutico (monoterapia en comparación con agentes combinados) y la intensidad del tratamiento, definida según la administración de dosis estándar o ajustadas. Se encontró asociación estadísticamente significativa con todas ellas. En los pacientes frágiles hubo una mayor utilización del agente quimioterápico carboplatino (43% frente al 16% en los robustos), se administraron más esquemas con monoterapia (38% frente 23%) y más dosis ajustadas (37% frente al 9%). Estos datos se muestran con mayor detalle en la **Tabla 33**.

Tabla 32. Fragilidad y tratamiento sistémico II

Variable	All(n=309)	Robusto (n=94)	Prefrágil (n=145)	Frágil (n=70)	P.valor
Objetivo del tratamiento; n (%)					<0.001
Adyuvante	108 (35%)	47 (50%)	41 (28.3%)	20 (28.6%)	
Neoadyuvante	32 (10.4%)	14 (14.9%)	13 (9%)	5 (7.1%)	
Paliativo	149 (48.2%)	23 (24.5%)	82 (56.6%)	44 (62.9%)	
Radical	20 (6.5%)	10 (10.6%)	9 (6.2%)	1 (1.4%)	
Tipo de tratamiento; n (%)					0.03
Quimioterapia	208 (67.3%)	53 (56.4%)	111 (76.6%)	44 (62.9%)	
Terapia dirigida	21 (6.8%)	10 (10.6%)	5 (3.4%)	6 (8.6%)	
Inmunoterapia	1 (0.3%)	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	
Hormonoterapia	63 (20.4%)	26 (27.7%)	21 (14.5%)	16 (22.9%)	
Quimioterapia + Biológicos	16 (5.2%)	5 (5.3%)	7 (4.8%)	4 (5.7%)	
N (%): frecuencia (porcentaje)					

Tabla 33. Fragilidad y características de la quimioterapia

Variable	All (n=224)	Robusto (n=57)	Prefrágil (n=118)	Frágil (n=49)	P.valor
Esquema con Carboplatino; n (%)					<0.001
Sí	55 (24%)	9 (16%)	25 (21%)	21 (43%)	
No	169 (76%)	48 (84%)	93 (79%)	28 (57%)	

Variable	All (n=224)	Robusto (n=57)	Prefrágil (n=118)	Frágil (n=49)	P.valor
Agentes combinados; n (%)					0.006
Si	155 (69%)	44 (77%)	80 (67%)	31 (62%)	
No (monoterapia)	69 (31%)	13 (23%)	38 (33%)	18 (18%)	
Dosis; n (%)					0.001
Estándar	175 (78%)	52 (91%)	92 (77%)	31 (63%)	
Ajustada	49 (22%)	5 (9%)	26 (23%)	18 (37%)	
n (%): frecuencia (porcentaje)					

6. Biomarcadores

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la fragilidad y todos los biomarcadores analizados. En la **Tabla 34** y **Tabla 35** se muestran los datos detallados de cada uno de ellos. En lo que respecta a los biomarcadores nutricionales, el 17.7% de los pacientes frágiles presentaban valores de albúmina por debajo del límite normal y el 28.1% proteínas por debajo de la normalidad, en comparación con el 0% y 10.4% de los robustos respectivamente. En relación a los parámetros hematológicos, casi el 40% de los frágiles tenían niveles bajos de hemoglobina y el 14.6% plaquetas elevadas, mientras que en los robustos solo el 12.3% presentaron hemoglobina baja y el 4.7% plaquetas altas. Desde el punto de vista de los parámetros inflamatorios, los pacientes frágiles presentaban niveles más altos de glóbulos blancos (16.7% vs 1.9% en los robustos), neutrófilos (20.8% vs 0%) y monocitos (24% vs 11.3%), y monocitos más bajos (24% vs 11.3%). De la misma manera, el resultado de la ratio neutrófilos/linfocitos fue superior en el subgrupo de pacientes frágiles, con un 34% de pacientes en este subgrupo con un resultado superior a 4.2, en comparación al 9% de los robustos.

Tabla 34. Fragilidad y biomarcadores en forma continua

Variable	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	p valor
Albumina (g/dL)				

Variable	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	p valor
media (DE)	4.3 (0.3)	4 (0.4)	3.8 (0.5)	<0.001
mediana (Q1, Q3)	4.3 (4.1,4.5)	4.1 (3.8,4.3)	4 (3.6,4.2)	<0.001
Proteínas (g/dL)				
media (DE)	7.1 (0.4)	6.9 (0.6)	6.8 (0.6)	0.028
mediana (Q1, Q3)	7 (6.8,7.3)	7 (6.6,7.3)	6.8 (6.5,7.2)	0.017
Hemoglobina (g/dL)				
media (DE)	13.7 (1.5)	12.8 (1.6)	12.2 (1.8)	<0.001
mediana (Q1, Q3)	13.7 (12.7,14.5)	12.8 (11.7,13.8)	12.3 (10.9,13.3)	<0.001
Plaquetas (10³/μL)				
media (DE)	249.6 (79.8)	283.6 (107.8)	302.6 (125.5)	0.002
mediana (Q1, Q3)	239 (192.8,288)	265.5 (215.8,327.2)	279.5 (223.5,348.8)	0.002
Glóbulos blancos (10³/μL)				
media (DE)	7.2 (1.7)	8.4 (3.7)	8.6 (2.9)	0.001
mediana (Q1, Q3)	7 (5.9,8.1)	7.6 (6.9,9.2)	8.2 (6.6,9.8)	0.001
Neutrófilos (10³/μL)				
media (DE)	4.1 (1.4)	5.1 (3.1)	5.8 (2.8)	<0.001
mediana (Q1, Q3)	3.7 (3,5)	4.3 (3.4,5.5)	5.4 (3.8,7.2)	<0.001
Linfocitos (10³/μL)				
media (DE)	2.1 (0.8)	2.3 (1.5)	1.7 (0.7)	0.001
mediana (Q1, Q3)	2 (1.6,2.6)	2 (1.4,2.7)	1.6 (1.2,2.2)	0.001
Monocitos (10³/μL)				
media (DE)	0.7 (0.2)	0.7 (0.3)	0.7 (0.3)	0.158
mediana (Q1, Q3)	0.6 (0.5,0.8)	0.7 (0.5,0.9)	0.7 (0.5,0.9)	0.364
Ratio Neutros/Linfos				
media (DE)	2.2 (1.3)	3 (2.9)	4.3 (3.7)	<0.001
mediana (Q1, Q3)	2 (1.3,2.7)	2.2 (1.4,3.5)	3 (1.9,5.4)	<0.001
n(%): frecuencia (porcentaje); DE: desviación estándar; Q1, Q3: rango intercuartílico				

Tabla 35. Fragilidad y biomarcadores en forma categórica

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	p valor
Albúmina; n (%)					<0.001
<LSN	29 (7.7%)	0 (0%)	12 (6.8%)	17 (17.7%)	
Normal	305 (80.7%)	90 (84.9%)	150 (85.2%)	65 (67.7%)	
Proteínas; n (%)					<0.001

Variable	All (n=378)	Robusto (n=106)	Prefrágil (n=176)	Frágil (n=96)	p valor
<LSN	81 (21.4%)	11 (10.4%)	43 (24.4%)	27 (28.1%)	
Normal	276 (73%)	86 (81.1%)	129 (73.3%)	61 (63.5%)	
Hemoglobina; n (%)					<0.001
<LSN	102 (27%)	13 (12.3%)	52 (29.5%)	37 (38.5%)	
Normal	240 (63.5%)	76 (71.7%)	111 (63.1%)	53 (55.2%)	
Plaquetas; n (%)					0.011
>LSN	37 (9.8%)	5 (4.7%)	18 (10.2%)	14 (14.6%)	
Normal	316 (83.6%)	91 (85.8%)	149 (84.7%)	76 (79.2%)	
Glóbulos blancos; n (%)					<0.001
>LSN	41 (10.8%)	2 (1.9%)	23 (13.1%)	16 (16.7%)	
Normal	326 (86.2%)	96 (90.6%)	153 (86.9%)	77 (80.2%)	
Neutrófilos; n (%)					<0.001
>LSN	40 (10.6%)	0 (0%)	20 (11.4%)	20 (20.8%)	
Normal	315 (83.3%)	94 (88.7%)	148 (84.1%)	73 (76%)	
Linfocitos; n (%)					<0.001
<LSN	74 (19.6%)	13 (12.3%)	32 (18.2%)	29 (30.2%)	
Normal	284 (75.1%)	86 (81.1%)	134 (76.1%)	64 (66.7%)	
Monocitos; n (%)					0.003
>LSN	71 (18.8%)	12 (11.3%)	36 (20.5%)	23 (24%)	
Normal	294 (77.8%)	88 (83%)	137 (77.8%)	69 (71.9%)	
Ratio Neutros/Linfos; n (%)					<0.001
<2.5	214 (57.8%)	70 (70%)	102 (58%)	42 (44.7%)	
2.5-4.2	81 (21.9%)	21 (21%)	40 (22.7%)	20 (21.3%)	
>4.2	75 (20.3%)	9 (9%)	34 (19.3%)	32 (34%)	
n (%): frecuencia (porcentaje); <LSN: por debajo del límite de normalidad; >LSN: por encima del límite de la normalidad					

DISCUSIÓN

1. Fragilidad y características basales

1.1. Resultados de fragilidad

En nuestra muestra de pacientes mayores con cáncer, el 25% fueron clasificados como frágiles, el 47% como prefrágiles y solo el 28% como robustos según los criterios de Fried modificados por Ávila-Funes. No hubo diferencias ni por edad ni por sexo. Esta prevalencia de fragilidad es muy superior a la observada en la población mayor que vive en la comunidad, que se sitúa en un 10.7% según datos de una revisión sistemática que examinó la prevalencia agrupada de fragilidad en esta población (35), pudiendo oscilar entre un 4 a un 16% en otros estudios (24,25). En los estudios poblacionales clásicos que emplearon y validaron el fenotipo de Fried, como el Cardiovascular Health Study de Fried o el estudio Three-City de Ávila-Funes, la prevalencia de fragilidad fue del 7% en ambos estudios (23,90), con un gradiente creciente con la edad, pero muy inferior a la observada en nuestra serie. Esta distribución confirma que la fragilidad constituye un rasgo frecuente en el contexto oncológico y sitúa a nuestra población muy por encima de lo que cabría esperar en la población mayor comunitaria, lo que refuerza la idea de que la enfermedad oncológica y su abordaje actúan como potentes estresores que aceleran o desenmascaran vulnerabilidades previas. Si se comparan estos resultados con los datos publicados sobre la prevalencia de fragilidad en la población mayor con cáncer, se observa una mayor concordancia, aunque las cifras varían ampliamente entre las distintas series, con rangos que oscilan aproximadamente entre el 5 % y el 90 % según el tipo de estudio, la población incluida y la herramienta de evaluación utilizada (107). En una revisión sistemática que incluyó múltiples estudios oncológicos utilizando diferentes instrumentos de fragilidad, la mediana de prevalencia de fragilidad fue del 42% y la de prefragilidad del 43%, con una gran heterogeneidad entre series (26). En revisiones y metaanálisis que evalúan la prevalencia de fragilidad en la población mayor con cáncer, pero por localización tumoral específica, también se han comunicado prevalencias

elevadas. Por ejemplo, en cáncer de mama se han descrito prevalencias agrupadas de fragilidad cercanas al 43% (138), en cáncer de pulmón alrededor del 45% (143) y en cáncer gástrico en torno al 29% (337). En este contexto, el 25% de fragilidad observado en nuestra cohorte se sitúa dentro del rango publicado para población oncológica, especialmente si se tiene en cuenta que las estimaciones varían ampliamente según la herramienta utilizada, el estadio de la enfermedad, la edad media y el contexto asistencial, y que el uso del fenotipo de Fried (frente a índices de déficits o escalas de cribado) tiende a producir estimaciones algo más conservadoras (338). La mayor prevalencia de fragilidad en los pacientes con cáncer puede explicarse por la concurrencia de varios mecanismos fisiopatológicos y clínicos. El propio tumor induce inflamación crónica y cambios metabólicos que favorecen el catabolismo, la pérdida de masa y fuerza muscular y el deterioro nutricional. A ello se añaden la carga sintomática (astenia, dolor, disnea, anorexia), la comorbilidad y la polifarmacia, así como los efectos de los tratamientos oncológicos (cirugía, quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia) sobre la función física y la reserva fisiológica. Este conjunto de factores contribuye a que un elevado porcentaje de pacientes se sitúe en el espectro de la prefragilidad o la fragilidad incluso antes de iniciar tratamiento, y a que otros progresen a lo largo del curso de la enfermedad (339).

La distribución de los criterios individuales de fragilidad en nuestra muestra aporta información adicional sobre el tipo de vulnerabilidad predominante. El criterio más frecuentemente positivo fue el de bajo peso o pérdida ponderal (45,2%), seguido de baja actividad física (32,8%) y baja energía o agotamiento (30,7%), mientras que la debilidad muscular (25,7%) y la lentitud de la marcha (23,8%) fueron algo menos prevalentes. Esto también se ha replicado en otros estudios de fragilidad y cáncer en los que los criterios que predominaron fueron pérdida ponderal (23%), baja actividad física (41%) y agotamiento (26%) (340). Este patrón sugiere un peso particular de los componentes nutricionales y energéticos del fenotipo en la población oncológica, probablemente relacionado con la alta frecuencia de pérdida de peso involuntaria, anorexia, inflamación y anemia en el cáncer. En cohortes comunitarias de adultos mayores sin cáncer, aunque existe variabilidad entre estudios, se ha descrito con frecuencia un predominio del

agotamiento y de la baja actividad física como criterios más comunes, con proporciones elevadas de debilidad y lentitud. Por ejemplo, en estudios de longevos comunitarios el agotamiento puede superar el 70% y la baja actividad física rondar el 45–50% (341). En el estudio de Fried, los criterios predominantemente positivos fueron la lentitud en la movilidad y la debilidad muscular (23). El hecho de que en nuestra muestra el criterio más frecuente sea la pérdida de peso, y no el agotamiento, concuerda con la biología del cáncer y sugiere que, aunque se utilice el mismo modelo de fragilidad, su expresión no es la misma en todos los contextos clínicos. En oncología, la fragilidad parece estar más marcada por alteraciones nutricionales y procesos catabólicos que por otros componentes. La comparación de la distribución de los distintos criterios del fenotipo de fragilidad entre estudios debe interpretarse con cautela. Incluso dentro del propio marco de Fried existen variaciones operativas relevantes (como los puntos de corte utilizados, los instrumentos empleados para medir el agotamiento o la actividad física, o las ventanas temporales consideradas para la pérdida de peso) que limitan la comparabilidad directa entre series.

En nuestra serie se ha encontrado cierta heterogeneidad en la prevalencia de fragilidad entre los distintos tumores, lo que sugiere que el tipo de neoplasia, junto con sus manifestaciones clínicas y abordajes terapéuticos, desempeña un papel relevante en la expresión del fenotipo de fragilidad. Los tumores ginecológicos mostraron la mayor proporción de pacientes frágiles (47,4%), una cifra elevada pero coherente con lo descrito en la literatura. En series de pacientes mayores con cáncer ginecológico, especialmente en contextos quirúrgicos o de tratamiento multimodal, se han comunicado prevalencias de fragilidad cercanas al 40% (342), lo que se ha atribuido a la combinación de edad avanzada, elevada carga de comorbilidad, afectación nutricional y el impacto funcional de cirugías extensas y quimioterapia adyuvante. Además, en estas neoplasias es frecuente la coexistencia de anemia, inflamación y deterioro del estado nutricional, factores que contribuyen directamente al desarrollo de la fragilidad (343). En los tumores cerebrales, la prevalencia de fragilidad en nuestra cohorte (38,5%) también fue elevada. Este hallazgo se explica por el impacto del tumor y de los tratamientos sobre la función neurológica y la autonomía en esta localización tumoral,

afectando de manera directa a la función neurológica, la marcha, el equilibrio y la capacidad cognitiva. A ello se suma el uso frecuente y prolongado de corticoides, que favorecen la miopatía, la pérdida de masa muscular y la desnutrición, así como los efectos de la radioterapia cerebral y la cirugía sobre el rendimiento funcional. Estudios en pacientes mayores con gliomas y otras neoplasias del sistema nervioso central han mostrado proporciones de casi el 50% de pacientes clasificados como frágiles o vulnerables según herramientas de cribado geriátrico, lo que respalda que esta localización tumoral se asocie a un riesgo particularmente alto de fragilidad (344). En el cáncer de próstata, el 33% de pacientes frágiles observado en nuestra serie sugiere una carga de vulnerabilidad importante. Aunque algunas series que emplean el fenotipo de Fried en pacientes bajo tratamiento hormonal describen prevalencias de fragilidad más bajas (en torno al 10–15%), con una mayoría de pacientes en situación de prefragilidad (345), otros estudios realizados en contextos quirúrgicos o utilizando escalas de vulnerabilidad como el VES-13 han comunicado cifras cercanas al 40% (346). Esta heterogeneidad refleja la influencia del estadio de la enfermedad y del tipo de tratamiento: la deprivación androgénica, ampliamente utilizada en esta neoplasia, se asocia a pérdida de masa muscular, incremento de grasa corporal, deterioro metabólico y reducción del rendimiento físico, lo que puede favorecer la transición desde la prefragilidad a la fragilidad en pacientes de mayor edad y con comorbilidad (347,348). Finalmente, aunque los metaanálisis y revisiones en cáncer de pulmón sitúan la prevalencia global de fragilidad alrededor del 40–45% (143), la cifra más moderada observada en nuestra serie (28,1%) podría explicarse por varias razones, entre ellas una posible selección de pacientes con mejor estado funcional para acceder a las consultas de oncología, así como por diferencias en la distribución de estadios, edad y herramientas de evaluación empleadas. No obstante, incluso esta cifra más baja continúa siendo sustancialmente superior a la de la población mayor comunitaria, y es coherente con la elevada carga de comorbilidad, especialmente respiratoria y cardiovascular, el antecedente de tabaquismo y la frecuente presencia de pérdida de peso y fatiga que caracterizan a muchos pacientes con cáncer de pulmón.

En conjunto, estos hallazgos muestran que la prevalencia y el patrón de fragilidad en esta muestra son consistentes con la literatura oncológica, muy superiores a los de la población mayor comunitaria, y que tanto la distribución de los criterios como la variabilidad por tipo tumoral reflejan la interacción entre envejecimiento, biología tumoral y efectos del tratamiento. Esta elevada carga de fragilidad y prefragilidad subraya la necesidad de incorporar sistemáticamente su evaluación en la práctica oncológica para una mejor estratificación del riesgo y una toma de decisiones verdaderamente personalizada.

1.2. Fragilidad y edad

En nuestra muestra no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la edad cronológica y el estado de fragilidad, ni cuando la edad se analizó como variable continua ni cuando se categorizó por grupos etarios. Aunque los pacientes frágiles tendieron a ser ligeramente de mayor edad que los robustos (media 75,8 frente a 73,8 años), estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,066$ para la media y $p = 0,105$ para la mediana), ni se observaron diferencias relevantes al estratificar la edad en categorías ($p = 0,232$), lo que indica que, dentro de esta muestra de pacientes mayores con cáncer, la edad por sí sola no discrimina adecuadamente entre individuos frágiles y no frágiles.

Este hallazgo contrasta con el marco conceptual clásico de la fragilidad, en el que la edad se considera uno de sus principales determinantes. En población general, la fragilidad aumenta claramente con la edad, como mostró el estudio seminal de Fried et al., donde la prevalencia de fragilidad se incrementaba de forma exponencial a partir de los 75 años (23). De manera similar, estudios poblacionales recientes confirman que, tanto en sujetos con como sin historia de cáncer, la fragilidad es más frecuente a mayor edad (349,350), lo que refleja el efecto acumulativo del envejecimiento biológico sobre las reservas fisiológicas.

Sin embargo, cuando se analizan cohortes específicamente oncológicas de edad avanzada, la relación entre edad y fragilidad se vuelve mucho menos consistente. En un estudio constituido por una cohorte de pacientes oncológicos muy mayores (edad media alrededor de 80 años), se observó una alta prevalencia de fragilidad fenotípica, pero con una dispersión amplia dentro de rangos de edad estrechos (351), lo que sugiere que, una vez alcanzado un umbral de envejecimiento, otros factores adquieren un mayor peso en la determinación de la fragilidad que la edad cronológica en sí misma. Este fenómeno ha sido descrito explícitamente en varios estudios. En un trabajo realizado en pacientes mayores con cáncer se demostró que el estado de fragilidad predecía las complicaciones del tratamiento, mientras que la edad cronológica no lo hacía (352), lo que llevó a concluir que la fragilidad, y no la edad, constituye el verdadero marcador de vulnerabilidad en este contexto. De forma concordante, en otro estudio reciente se demostró que los índices de fragilidad permiten discriminar el riesgo y predecir eventos adversos entre personas de la misma edad, mientras que la edad por sí sola pierde capacidad predictiva en poblaciones geriátricas oncológicas (353).

Por tanto, el hecho de que en nuestra muestra la edad no se asocie de manera independiente con la fragilidad, a pesar de observarse una tendencia a mayor edad en los pacientes frágiles, no debe interpretarse como una anomalía, sino como un reflejo de que la fragilidad captura dimensiones del envejecimiento biológico, funcional y clínico que no están representadas por la edad cronológica. En una población ya seleccionada por edad avanzada, como la nuestra (media 75 años), variables como la comorbilidad, la polifarmacia, el estado funcional o el impacto del cáncer y sus tratamientos probablemente expliquen una mayor proporción de la variabilidad en fragilidad que los años cumplidos.

Desde un punto de vista clínico, estos resultados refuerzan un mensaje central de la oncogeriatría: la edad cronológica es un marcador insuficiente para estimar la vulnerabilidad del paciente con cáncer, y su uso aislado para guiar decisiones terapéuticas puede conducir tanto a sobretratamiento como a infratratamiento, mientras que la evaluación de la fragilidad ofrece una aproximación mucho más precisa.

1.3. Fragilidad y comorbilidad

En nuestra muestra, la fragilidad se asoció de forma significativa con una mayor carga de comorbilidad, medida mediante el índice de Charlson, lo que indica que los pacientes frágiles presentan una acumulación de enfermedades crónicas sustancialmente superior a la de los pacientes robustos o prefrágiles. Este hallazgo es coherente con la evidencia existente tanto en población general como en población oncológica, donde la multimorbilidad constituye uno de los determinantes estructurales de la fragilidad.

La estrecha relación entre fragilidad y multimorbilidad ha sido ampliamente documentada en estudios poblacionales. En la revisión sistemática y metaanálisis de Vetrano et al. (354) que incluyó más de 30 estudios observacionales, la multimorbilidad se asoció de forma consistente con la fragilidad, con una odds ratio combinada claramente significativa, y se demostró además que ambas condiciones coexisten con mucha mayor frecuencia de lo que cabría esperar por azar. Este trabajo concluye que fragilidad y multimorbilidad representan constructos relacionados, pero no superponibles, que se potencian mutuamente a través de mecanismos fisiopatológicos compartidos como inflamación crónica, disfunción metabólica y deterioro de múltiples sistemas orgánicos.

Estudios más recientes han confirmado esta relación bidireccional. En la cohorte europea analizada por Feng et al. (355), la multimorbilidad se asoció tanto con el desarrollo de fragilidad como con su progresión, y a la inversa, la fragilidad se asoció con un mayor riesgo de desarrollar nuevas enfermedades crónicas, lo que refuerza la idea de un círculo vicioso entre ambas condiciones. De forma similar, Gobbens et al. (356) mostraron que tanto el número de enfermedades crónicas como determinadas patologías específicas se asocian de manera independiente con la fragilidad multidimensional.

En población con cáncer, esta relación es igualmente evidente. En el estudio de Jeon et al. (357), realizado en pacientes mayores tratados con quimioterapia ambulatoria, la

presencia de múltiples comorbilidades se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de fragilidad. De manera concordante, el estudio vietnamita de Nguyen et al. (146) identificó la comorbilidad como uno de los principales factores asociados a la fragilidad y, además, como un modulador de su impacto sobre resultados adversos. Asimismo, en cohortes específicas como supervivientes de cáncer de mama (340) o pacientes con tumores ginecológicos (127), la carga de comorbilidad se ha asociado de forma consistente con una mayor probabilidad de fragilidad y peores resultados clínicos. Más recientemente, el análisis de la cohorte UK Biobank realizado por Kiss et al. (358) mostró que la multimorbilidad en pacientes con cáncer se asocia de manera estrecha no solo con la fragilidad, sino también con malnutrición y sarcopenia, lo que apoya que la acumulación de enfermedades crónicas contribuye al deterioro funcional, metabólico y nutricional que caracteriza al fenotipo frágil.

Además del efecto global de la carga de comorbilidad, se observó que solo algunas enfermedades concretas se asociaron de manera significativa con la fragilidad, en particular la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y el deterioro cognitivo, mientras que otras comorbilidades frecuentes, como las cardiovasculares o respiratorias, no mostraron una asociación independiente. Este patrón es clínicamente relevante y encuentra apoyo en la literatura. En estudios poblacionales y clínicos, la diabetes se ha vinculado repetidamente con la fragilidad, con metaanálisis que estiman una prevalencia de fragilidad en personas con diabetes en torno al 30% y una asociación consistente con mayor mortalidad y hospitalización (359–361), lo que refleja el impacto de esta enfermedad sobre el metabolismo energético, la inflamación crónica, la neuropatía y la pérdida de masa muscular. De forma similar, en la enfermedad renal crónica se ha descrito una elevada carga de fragilidad, con prevalencias agrupadas en torno al 34–38% en metaanálisis, aumentando aún más en estadios avanzados (362,363). Esto es así debido a que la enfermedad renal crónica se asocia con anemia, acidosis, inflamación y sarcopenia, todos ellos mecanismos centrales en la fisiopatología de la fragilidad. El deterioro cognitivo, por su parte, constituye uno de los determinantes más estrechamente ligados al estado de fragilidad y uno de los dominios que mejor refleja su carácter multisistémico. Ya en los estudios en los que se validó el fenotipo de Fried y, de

forma más explícita, en el estudio de Ávila-Funes (90), se observó que la alteración cognitiva era significativamente más frecuente en los individuos frágiles que en los no frágiles, y que el rendimiento cognitivo disminuía progresivamente a lo largo del continuo robusto–prefrágil–frágil. En este último, aproximadamente uno de cada cinco sujetos frágiles presentaba deterioro cognitivo, frente a alrededor de uno de cada diez en los no frágiles, lo que pone de manifiesto una clara gradación entre cognición y fragilidad. Estudios posteriores han consolidado este vínculo a través del concepto de ‘cognitive frailty’, definido como la coexistencia de fragilidad física y deterioro cognitivo, una entidad que se asocia de forma consistente con un mayor riesgo de discapacidad, dependencia, hospitalización, institucionalización y mortalidad (364,365). Esta estrecha interrelación refleja la interacción de mecanismos compartidos (inflamación crónica, disfunción vascular, sarcopenia, desnutrición y menor actividad física) que afectan simultáneamente al sistema nervioso central y a la reserva fisiológica global, haciendo del deterioro cognitivo no solo una comorbilidad más, sino un componente central en la expresión clínica de la fragilidad.

En conjunto, nuestros resultados apoyan un modelo en el que la fragilidad en el paciente oncológico mayor no es simplemente una consecuencia del envejecimiento, sino la expresión clínica de una elevada carga de enfermedad crónica, especialmente cuando esta compromete de forma relevante el metabolismo, la función neuromuscular y la capacidad cognitiva. La asociación significativa entre Charlson y fragilidad en nuestra cohorte, junto con el papel específico de la diabetes, la insuficiencia renal y el deterioro cognitivo, refuerza la necesidad de integrar de forma sistemática la evaluación de la multimorbilidad en la valoración geriátrica oncológica y en la estratificación del riesgo.

1.4. Fragilidad y polifarmacia

Se observó una asociación clara y estadísticamente significativa entre la fragilidad y la polifarmacia. El número medio de fármacos aumentó de forma progresiva a lo largo del continuo de fragilidad, desde 3,2 (DE 2,4) en los pacientes no frágiles, a 3,7 (DE 2,8) en

los prefrágiles y 4,8 (DE 3,1) en los frágiles ($p < 0,001$), con un patrón similar al analizar las medianas (3, 4 y 5 fármacos, respectivamente; $p = 0,001$). Este gradiente dosis–respuesta refuerza la idea de que la polifarmacia no es un fenómeno dicotómico, sino un componente continuo del perfil de vulnerabilidad del paciente mayor con cáncer.

Este hallazgo es altamente concordante con la evidencia existente en población mayor general. Revisiones sistemáticas han mostrado de forma consistente que la polifarmacia se asocia con la fragilidad y con la progresión del estado de fragilidad, describiendo una relación bidireccional en la que el mayor número de fármacos se vincula tanto con una mayor probabilidad de ser frágil como con el empeoramiento del estado funcional (366). Metaanálisis recientes han demostrado además una clara asociación dosis–respuesta entre el número de fármacos y los estados de prefragilidad y fragilidad, con un incremento progresivo del riesgo a medida que aumenta la carga farmacológica (367).

La evidencia longitudinal refuerza esta relación. Estudios de cohortes poblacionales han mostrado que la polifarmacia y, especialmente, la hiperpolifarmacia, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar fragilidad incidente durante el seguimiento, incluso tras ajustar por edad y comorbilidad (368,369). Estos datos apoyan un modelo en el que la polifarmacia no solo refleja enfermedad subyacente, sino que puede contribuir activamente al deterioro funcional y biológico que caracteriza a la fragilidad.

En población con cáncer, la asociación entre polifarmacia y fragilidad también está bien documentada. Revisiones sistemáticas y metaanálisis en oncogeriatría han identificado que la polifarmacia y el uso de medicación potencialmente inapropiada se asocian con una mayor vulnerabilidad geriátrica y con peores resultados clínicos (370). En cohortes específicas de neoplasias hematológicas, el uso de ocho o más fármacos se ha asociado de forma independiente con un incremento marcado del riesgo de fragilidad (371), con odds ratios cercanas a 3, y resultados concordantes se han descrito en tumores sólidos, donde la polifarmacia se asocia con fragilidad y con otros dominios alterados de la valoración geriátrica.

En este contexto, la relación entre polifarmacia y fragilidad es probablemente bidireccional (372). Por un lado, la fragilidad favorece una mayor prescripción (tratamiento de comorbilidades, síntomas, complicaciones y efectos adversos); por otro, la exposición a múltiples fármacos incrementa el riesgo de efectos adversos, interacciones, deterioro cognitivo inducido por fármacos, caídas, anorexia y desnutrición, todos ellos componentes centrales del fenotipo frágil. En el paciente con cáncer, este círculo vicioso se ve amplificado por la necesidad de fármacos de soporte, profilaxis y manejo de toxicidades oncológicas, como se ha descrito de forma consistente en la literatura oncológica geriátrica (262,373).

Además de la asociación entre fragilidad y el número total de fármacos, en nuestra cohorte se observó una asociación significativa con el uso de hipnóticos, con una mayor proporción de pacientes en tratamiento con estos fármacos en el grupo frágil (47,9%) en comparación con los no frágiles (37,7%) ($p = 0,01$). Este resultado es clínicamente relevante, ya que los fármacos hipnóticos están ampliamente prescritos en personas mayores, pero tienen un perfil de efectos adversos que puede contribuir a la vulnerabilidad fisiológica y funcional que caracteriza al fenotipo de fragilidad. La literatura clínica geriátrica ha señalado consistentemente que estos hipnóticos se asocian con un incremento del riesgo de caídas y fracturas en adultos mayores debido a efectos como sedación persistente, deterioro psicomotor, inestabilidad postural y somnolencia residual incluso al día siguiente del tratamiento, lo que favorece eventos de caída que son frecuentes en sujetos frágiles (374,375). Además, aunque algunos agentes hipnóticos pueden mejorar temporalmente el sueño en el corto plazo, su uso a largo plazo en mayores ha sido desaconsejado debido a la alta frecuencia de efectos adversos que incluyen somnolencia diurna, disminución de la función cognitiva y aumento del riesgo de caídas, lo que puede agravar la pérdida de reserva funcional y metabólica (376). En estudios prospectivos sobre insomnio y medicación hipnótica, tanto el uso de sedantes como la propia presencia de insomnio se asociaron de forma independiente con una mayor prevalencia de fragilidad, lo que refuerza que los mecanismos subyacentes —sedación, deterioro del equilibrio y función psicomotora— pueden

contribuir al desarrollo o agravamiento de la fragilidad en pacientes con uso crónico de estos fármacos (377).

En conjunto, nuestros resultados, que muestran un incremento progresivo del número de fármacos a lo largo de las categorías de fragilidad, son plenamente coherentes con la literatura y refuerzan el papel de la polifarmacia como un marcador clave de vulnerabilidad en el paciente oncológico mayor. Estos hallazgos subrayan la importancia de integrar de forma sistemática la revisión de la medicación y las estrategias de deprescripción dentro de la valoración geriátrica integral, especialmente en pacientes frágiles o prefrágiles, con el objetivo de reducir toxicidad, interacciones y riesgo de eventos adversos. En este contexto, la asociación observada entre el uso de hipnóticos y la fragilidad en nuestra cohorte refuerza la necesidad de una revisión crítica de la indicación y duración de estos fármacos, priorizando, siempre que sea posible, estrategias no farmacológicas para el manejo del insomnio y los síntomas asociados

1.5. Fragilidad y estado funcional medido por ECOG

Se observó una asociación muy marcada entre el estado funcional medido por ECOG y la fragilidad ($p < 0,001$). Mientras que la mayoría de los pacientes no frágiles presentaban un ECOG 0 (70,8%), esta proporción descendía de forma progresiva en los prefrágiles (35,8%) y era excepcional en los frágiles (7,3%). A la inversa, los valores de ECOG ≥ 2 se concentraron casi exclusivamente en los pacientes frágiles, con 38,5% de ECOG 2 y 6,2% de ECOG 3 en este grupo, frente a menos del 4% de ECOG ≥ 2 en los no frágiles. Este gradiente funcional refuerza la estrecha relación entre fragilidad y deterioro del rendimiento físico.

Estos resultados son coherentes con el papel central que el ECOG desempeña en oncología como marcador de capacidad funcional y tolerancia al tratamiento, tal como se estableció en la definición original de la escala (177). Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el ECOG, aun siendo una herramienta útil y ampliamente

empleada, no captura de forma completa la vulnerabilidad geriátrica ni la complejidad del estado de fragilidad.

En pacientes mayores con cáncer y ECOG “normal” (0–1), se ha demostrado que un porcentaje relevante presenta déficits geriátricos significativos cuando se evalúan de forma sistemática mediante valoración geriátrica, incluyendo alteraciones en la función física, la cognición o la comorbilidad, lo que pone de manifiesto que un buen ECOG no excluye fragilidad o vulnerabilidad (178). De forma concordante, estudios prospectivos han mostrado que los déficits geriátricos predicen la toxicidad a la quimioterapia mejor que el ECOG (158), subrayando que la funcionalidad oncológica convencional no refleja plenamente la reserva fisiológica.

En este mismo sentido, los estudios que comparan el ECOG con herramientas de valoración geriátrica han evidenciado que ambas miden dimensiones relacionadas, pero no equivalentes. La valoración geriátrica integral aporta información pronóstica adicional al ECOG en pacientes mayores con cáncer, identificando vulnerabilidades no detectadas por la escala funcional (179). En coherencia con estos datos, las guías clínicas de oncogeriatría recomiendan no basar las decisiones terapéuticas únicamente en el ECOG y abogan por la integración sistemática de la valoración geriátrica para identificar fragilidad y vulnerabilidad (151,378).

Diversos estudios han explorado hasta qué punto el ECOG refleja el fenotipo de fragilidad. En análisis transversales de grandes cohortes de pacientes mayores con cáncer, se ha observado que peores categorías de ECOG se asocian con un mayor número de déficits geriátricos, aunque con una concordancia solo moderada, lo que indica que el ECOG es un marcador imperfecto de fragilidad (379). De forma complementaria, se ha demostrado que herramientas de cribado geriátrico como el G8 o el VES-13 añaden valor pronóstico al ECOG, mejorando la identificación de pacientes vulnerables y frágiles (180,247). Asimismo, en estudios de cáncer colorrectal metastásico, la combinación del ECOG con el fenotipo de fragilidad y con herramientas de cribado permitió una estratificación pronóstica superior al ECOG por sí solo (380).

Más recientemente, se ha planteado incluso que las escalas de rendimiento funcional como ECOG o Karnofsky pueden considerarse aproximaciones parciales al fenotipo de fragilidad, aunque insuficientes para capturar su complejidad. En este sentido, análisis recientes sugieren que el Karnofsky y el ECOG correlacionan con componentes del fenotipo de fragilidad, pero no sustituyen a su evaluación formal (381).

En conjunto, nuestros resultados muestran que, aunque el ECOG y la fragilidad están estrechamente relacionados, no son superponibles. La fuerte asociación observada en nuestra cohorte confirma que la fragilidad se acompaña de un peor estado funcional, pero la evidencia disponible indica que el ECOG subestima de forma sistemática la vulnerabilidad geriátrica, especialmente en pacientes clasificados como ECOG 0–1. Esto refuerza la necesidad de complementar la evaluación funcional oncológica convencional con herramientas específicas de fragilidad y valoración geriátrica integral para una estratificación más precisa del riesgo y una toma de decisiones verdaderamente personalizada.

1.6. Fragilidad y peso e IMC

La fragilidad se asoció de forma significativa con un menor peso corporal. Los pacientes frágiles presentaron un peso medio de 68,5 kg, frente a 73,4 kg en los no frágiles y 68,4 kg en los prefrágiles ($p = 0,008$), con un patrón similar al analizar las medianas ($p = 0,014$). Este hallazgo es coherente con el marco conceptual del fenotipo de fragilidad, en el que la pérdida de peso no intencionada constituye uno de los cinco criterios definitorios, reflejando procesos de desnutrición, inflamación crónica, hipercatabolismo y pérdida de masa muscular que caracterizan al envejecimiento patológico y que se ven amplificados en el contexto del cáncer (23,382,383). Desde su formulación original, el fenotipo de Fried y los trabajos posteriores sobre la historia natural de la fragilidad han destacado el papel central del bajo peso y la pérdida ponderal como manifestaciones clínicas de la reducción de reservas fisiológicas (23,382). Revisiones metodológicas del fenotipo han confirmado que, incluso cuando se utilizan definiciones modificadas, el eje nutricional

sigue siendo uno de los componentes más sensibles para identificar individuos frágiles, particularmente en poblaciones con enfermedad crónica o cáncer (383).

Sin embargo, a pesar de que los pacientes frágiles pesaban menos, el índice de masa corporal fue relativamente alto en todos los grupos, incluyendo el grupo frágil, con valores medios en torno a 26–27 kg/m² y una elevada proporción de sujetos con sobrepeso u obesidad. De hecho, más del 65% de los pacientes frágiles presentaban un IMC ≥ 25 , y uno de cada cuatro tenía un IMC ≥ 30 . Este patrón aparentemente paradójico (bajo peso relativo coexistiendo con IMC elevados) es cada vez más reconocido en geriatría y oncología y es característico del fenotipo de obesidad sarcopénica (384–386). La obesidad sarcopénica se define como la coexistencia de exceso de tejido adiposo y pérdida de masa y función muscular, y constituye una forma particularmente adversa de alteración de la composición corporal en el adulto mayor (387,388). Estudios longitudinales y metaanálisis en población general han demostrado que tanto el sobrepeso como la obesidad se asocian con un mayor riesgo de fragilidad, con relaciones en forma de U entre IMC y fragilidad, de modo que los extremos (bajo peso y obesidad) confieren mayor vulnerabilidad (384–386). En particular, los análisis centrados en obesidad sarcopénica han mostrado que este fenotipo se asocia con un riesgo de fragilidad sustancialmente superior al de la obesidad o la sarcopenia aisladas (389,390).

La relevancia de este concepto es aún mayor en oncología. En pacientes con cáncer, múltiples estudios han demostrado que la obesidad sarcopénica es frecuente y clínicamente relevante, ya que puede pasar desapercibida cuando se utilizan únicamente medidas antropométricas como el IMC (391–393). La infiltración grasa del músculo y la pérdida de masa muscular pueden coexistir con un IMC normal o elevado, dando lugar a una situación de fragilidad “oculta” que no es detectada por la simple valoración del peso. En este contexto, la obesidad sarcopénica se ha asociado con peor tolerancia a la quimioterapia, mayor toxicidad, peor supervivencia y mayor riesgo de complicaciones (391,392,394).

Nuestros resultados son altamente compatibles con este modelo. El hecho de que los pacientes frágiles presenten menor peso corporal, pero mantengan IMC elevados sugiere que una proporción relevante podría presentar una composición corporal caracterizada por pérdida de músculo y aumento relativo de grasa, es decir, obesidad sarcopénica. Aunque nuestra serie no dispone de medidas directas de masa muscular o composición corporal, la combinación de bajo peso relativo, IMC elevados y alta prevalencia de fragilidad es consistente con este fenotipo y proporciona una explicación plausible para la aparente discordancia entre peso e IMC observada en nuestra cohorte (107).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que las medidas antropométricas convencionales, como el peso o el IMC, son insuficientes para caracterizar la verdadera reserva fisiológica del paciente mayor con cáncer. La integración de la evaluación de la fragilidad con herramientas que exploren la composición corporal y la función muscular permitiría una caracterización más precisa del riesgo y podría ayudar a identificar a pacientes con obesidad sarcopénica que, pese a un IMC elevado, presentan una vulnerabilidad biológica sustancial.

2. Fragilidad y toxicidad

La toxicidad hematológica constituye una de las complicaciones más relevantes del tratamiento sistémico en pacientes mayores con cáncer, tanto por su impacto clínico directo como por su capacidad para condicionar modificaciones del tratamiento, necesidad de soporte y hospitalización. En este contexto, la fragilidad ha emergido como un posible determinante clave de la tolerancia hematológica, al reflejar una reducción global de la reserva fisiológica que puede afectar a la capacidad de recuperación del sistema hematopoyético frente al estrés inducido por la quimioterapia (26,119,157).

En nuestra muestra, la fragilidad se asoció de forma significativa con la aparición de toxicidad hematológica. En el análisis univariante, los pacientes frágiles presentaron una mayor frecuencia de anemia, tanto en grados leves–moderados como en grados graves, así como una mayor proporción global de toxicidad hematológica al considerar conjuntamente anemia, neutropenia y trombocitopenia. En concreto, la toxicidad hematológica estuvo presente en el 71% de los pacientes frágiles, frente al 54% de los pacientes robustos, lo que pone de manifiesto una diferencia clínicamente relevante entre ambos grupos. Estos resultados adquieren especial relevancia al considerar el análisis multivariante, en el que la fragilidad se mantuvo como un predictor independiente de toxicidad hematológica, incluso tras ajustar por variables clave relacionadas con el tratamiento. Los pacientes frágiles presentaron una probabilidad casi seis veces mayor de desarrollar toxicidad hematológica en comparación con los pacientes no frágiles, mientras que los pacientes prefrágiles mostraron una tendencia intermedia, lo que sugiere un posible gradiente de riesgo a lo largo del continuo de fragilidad. Que la fragilidad se mantenga significativa tras ajustar por tipo de quimioterapia, ajuste de dosis y tipo tumoral indica que el mayor riesgo de toxicidad hematológica en los pacientes frágiles no se explica únicamente por diferencias en el tratamiento administrado, sino que aporta información pronóstica propia sobre la tolerancia hematológica, en línea con lo descrito en estudios prospectivos y cohortes oncológicas geriátricas (119,168,395,396). De forma coherente con la práctica clínica, el tipo de quimioterapia también se asoció de manera independiente con la toxicidad hematológica, observándose un mayor riesgo en los pacientes tratados con poliquimioterapia frente a monoterapia. Por el contrario, el ajuste de dosis desde el inicio del tratamiento se asoció con una reducción significativa del riesgo de toxicidad hematológica, lo que refuerza el papel de las estrategias de adaptación terapéutica en pacientes vulnerables, tal y como se ha descrito en estudios basados en valoración geriátrica y modelos predictivos de toxicidad (158,159,397).

Aunque en este trabajo el foco principal se ha situado en la toxicidad hematológica, por tratarse de la más frecuente y la que mostró una asociación estadísticamente significativa con la fragilidad, se evaluaron de forma sistemática otros tipos de

toxicidades relevantes. La fragilidad no se asoció de manera significativa con la aparición de toxicidad gastrointestinal (considerada de forma global ni al analizar por separado diarrea, náuseas/vómitos o mucositis), ni con la neurotoxicidad o la toxicidad cutánea. Asimismo, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de neutropenia febril entre los distintos grupos de fragilidad. En general, estas toxicidades fueron menos frecuentes y, cuando estuvieron presentes, se distribuyeron de forma similar entre pacientes robustos, prefrágiles y frágiles, lo que sugiere que su aparición podría depender en mayor medida del tipo de fármaco, del mecanismo de acción y del esquema terapéutico empleado que de la reserva fisiológica global del paciente. Por el contrario, la astenia sí mostró una asociación significativa con la fragilidad, especialmente en sus formas más graves, un hallazgo clínicamente coherente dado que el agotamiento y la debilidad constituyen componentes centrales del fenotipo de fragilidad.

Estos hallazgos son concordantes con la evidencia disponible en la literatura, que ha demostrado de forma consistente una asociación entre fragilidad y mayor riesgo de toxicidad asociada a la quimioterapia en pacientes mayores con cáncer. En una revisión sistemática que incluyó más de 30 estudios en población oncológica anciana, se observó que los pacientes clasificados como frágiles presentaban un riesgo significativamente superior de toxicidad grave, interrupción del tratamiento y eventos adversos, con una magnitud del efecto claramente superior a la observada al estratificar únicamente por edad cronológica (26). De forma similar, otra revisión sistemática centrada en predictores de intolerancia a la quimioterapia confirmó que los déficits geriátricos (incluida la fragilidad) se asociaban de manera consistente con mayor toxicidad, mientras que la edad por sí sola mostraba una capacidad predictiva limitada (397). La evidencia procedente de estudios prospectivos refuerza estos hallazgos. En un estudio piloto en pacientes mayores con cáncer recientemente diagnosticado, la presencia de marcadores de fragilidad se asoció con un incremento significativo del riesgo de toxicidad durante el tratamiento, mientras que la edad cronológica no se relacionó de forma independiente con la aparición de eventos adversos (119). En una cohorte longitudinal en población latinoamericana, la fragilidad evaluada al inicio del tratamiento se asoció con un aumento significativo del riesgo de toxicidad global, incluso tras ajustar por tipo de

tratamiento y comorbilidad, lo que respalda el valor independiente de la fragilidad como predictor de tolerancia (157). Este patrón se ha reproducido en estudios específicos por tipo tumoral. En pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados con quimioterapia de primera línea, la fragilidad evaluada antes del inicio del tratamiento se asoció con una mayor probabilidad de toxicidad durante el primer ciclo, independientemente de la edad, del estado funcional medido por ECOG y del esquema administrado (168). De manera concordante, en cohortes de pacientes con tumores sólidos avanzados, el uso de índices de fragilidad se ha asociado con mayores tasas de toxicidad, hospitalización y suspensión precoz del tratamiento, mientras que las escalas funcionales convencionales mostraban una capacidad discriminativa inferior (396). La superioridad de la fragilidad para predecir la aparición de toxicidad asociada a la quimioterapia frente a la edad cronológica o al estado funcional aislado, ha motivado el desarrollo de modelos predictivos específicos que incorporan dominios geriátricos. El estudio multicéntrico que dio lugar a una de las herramientas de predicción de toxicidad más utilizadas en oncogeriatría demostró que variables relacionadas con la fragilidad, la comorbilidad y el estado funcional aportaban una capacidad predictiva significativamente mayor que los modelos basados únicamente en edad y características del tratamiento (158). De forma similar, otros modelos de riesgo han confirmado que la inclusión de dominios geriátricos permite identificar subgrupos de pacientes con un riesgo sustancialmente mayor de toxicidad, incluso cuando reciben tratamientos ajustados a su edad, comorbilidad y situación funcional (159).

Aunque muchos estudios evalúan la toxicidad asociada a la quimioterapia de forma global, un número más limitado de trabajos ha analizado de manera específica la toxicidad hematológica, mostrando de forma consistente una mayor vulnerabilidad en los pacientes frágiles. En un estudio observacional en población geriátrica oncológica, los pacientes clasificados como frágiles presentaron una incidencia significativamente mayor de anemia y neutropenia durante el tratamiento, así como una mayor necesidad de intervenciones de soporte hematológico, en comparación con los pacientes no frágiles, incluso cuando eran tratados con esquemas quimioterápicos de intensidad adaptada (395). En este trabajo, la fragilidad se asoció con un incremento relevante del

riesgo de toxicidad hematológica, lo que apoyó su utilidad para identificar pacientes con menor tolerancia hematopoyética al tratamiento. Resultados similares se han descrito en estudios centrados en tumores sólidos avanzados. En una cohorte de pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioterapia de primera línea, la fragilidad evaluada antes del inicio del tratamiento se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar toxicidad hematológica durante los primeros ciclos, incluyendo anemia y neutropenia clínicamente relevantes, independientemente de la edad cronológica y del estado funcional convencional (168). De especial interés, en este estudio la toxicidad hematológica apareció de forma temprana en los pacientes frágiles, lo que sugiere una capacidad limitada de compensación hematopoyética desde las fases iniciales del tratamiento. En el ámbito de los tumores ginecológicos, el uso de herramientas de cribado geriátrico ha permitido identificar a pacientes vulnerables o frágiles con mayor riesgo de toxicidad hematológica. En una cohorte de pacientes mayores tratadas con quimioterapia, las pacientes clasificadas como frágiles presentaron tasas significativamente más altas de anemia y neutropenia, así como una mayor frecuencia de interrupciones del tratamiento relacionadas con toxicidad, en comparación con las pacientes no frágiles (398). Estos hallazgos refuerzan la idea de que la fragilidad se asocia no solo con la aparición de toxicidad hematológica, sino también con consecuencias clínicas relevantes derivadas de la misma. La evidencia prospectiva apoya asimismo que la toxicidad hematológica puede manifestarse de forma precoz en pacientes frágiles. En estudios que han incorporado valoración geriátrica integral, se ha observado que los pacientes con fragilidad o vulnerabilidad presentan un mayor riesgo de desarrollar anemia y neutropenia en los primeros ciclos de quimioterapia, así como una recuperación hematológica más lenta, en comparación con los pacientes robustos (160). De forma concordante, en una cohorte longitudinal se describió que la fragilidad basal se asociaba con un aumento significativo del riesgo de toxicidad hematológica a lo largo del tratamiento, incluso tras ajustar por comorbilidad y tipo de quimioterapia, lo que refuerza la hipótesis de una menor reserva hematopoyética basal en este grupo de pacientes (157).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la asociación entre fragilidad y toxicidad hematológica resulta plausible. La fragilidad se acompaña de inflamación crónica de bajo grado, alteraciones del metabolismo proteico, déficits nutricionales y comorbilidades que pueden afectar directamente a la médula ósea y a los mecanismos de eritropoyesis y mielopoyesis (26,119). A ello se suma la frecuente coexistencia de anemia crónica, insuficiencia renal y polifarmacia en los pacientes frágiles, factores todos ellos que pueden amplificar el efecto mielotóxico del tratamiento sistémico. En este contexto, la toxicidad hematológica puede interpretarse no solo como un efecto adverso del tratamiento, sino como la manifestación clínica de una reserva fisiológica limitada frente a un estímulo agresor.

Estos resultados deben interpretarse en relación con los patrones de tratamiento observados en nuestra cohorte, en la que los pacientes frágiles recibieron, en general, abordajes menos intensivos, con mayor uso de monoterapia y dosis ajustadas desde el inicio del tratamiento. El hecho de que, a pesar de esta desintensificación terapéutica, la fragilidad se asocie de manera independiente con una mayor toxicidad hematológica refuerza la idea de que la vulnerabilidad biológica subyacente desempeña un papel determinante. En este sentido, los hallazgos de nuestra serie, que muestran una mayor frecuencia de suspensiones de tratamiento, necesidad de soporte hematológico e ingresos hospitalarios en los pacientes frágiles, ayudan a explicar el impacto clínico de esta mayor susceptibilidad, en consonancia con lo descrito previamente en cohortes oncológicas geriátricas (167,168,399).

Desde el punto de vista clínico, estos datos tienen implicaciones relevantes. La identificación de la fragilidad como predictor independiente de toxicidad hematológica apoya la necesidad de incorporar su evaluación de forma sistemática antes del inicio del tratamiento sistémico, no solo para guiar la elección del esquema terapéutico, sino también para planificar medidas preventivas y de soporte (151,158,159). La utilización precoz de estrategias como el ajuste de dosis, el seguimiento estrecho de parámetros hematológicos y el uso selectivo de factores estimulantes podría contribuir a reducir la incidencia y la gravedad de la toxicidad en este subgrupo de pacientes.

La fragilidad no solo se relaciona con una mayor toxicidad hematológica, sino también con indicadores indirectos de toxicidad que reflejan una peor tolerancia al tratamiento, como la necesidad de ajustes de dosis, retrasos o suspensiones, el incremento del tratamiento de soporte y los ingresos hospitalarios. En nuestra muestra no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los retrasos de tratamiento por toxicidad. Por el contrario, las suspensiones de tratamiento por toxicidad fueron significativamente más frecuentes en los frágiles. Estos hallazgos pueden interpretarse como reflejo de una menor capacidad de los pacientes frágiles para mantener la continuidad del tratamiento una vez iniciado, tal y como se ha descrito en estudios prospectivos y revisiones que analizan la tolerancia al tratamiento sistémico en población mayor con cáncer (26,400). En cuanto a las reducciones de dosis, no se observaron diferencias entre pacientes frágiles y robustos, siendo incluso más frecuentes en estos últimos. Este resultado puede explicarse por el hecho de que los pacientes robustos recibieron con mayor frecuencia esquemas combinados y dosis plenas, lo que permite un mayor margen para realizar reducciones de dosis a lo largo del tratamiento. Por el contrario, muchos pacientes frágiles iniciaron el tratamiento con esquemas menos intensivos o con dosis ya ajustadas, lo que limita la posibilidad de reducciones posteriores y puede favorecer la suspensión precoz del tratamiento en caso de toxicidad. Esta heterogeneidad en las estrategias de ajuste ha sido señalada en la literatura, donde se destaca que las modificaciones del tratamiento en pacientes frágiles no siempre se expresan de la misma forma y dependen del esquema utilizado, del contexto clínico y de la herramienta empleada para evaluar la fragilidad (26,400,401).

Los pacientes frágiles requirieron con mayor frecuencia tratamientos de soporte durante la quimioterapia, incluyendo factores estimulantes de colonias de granulocitos, agentes estimulantes de la eritropoyesis y transfusiones. Aunque son escasos los estudios que reportan de forma específica estos recursos como variables principales en función de la fragilidad, diversos trabajos han mostrado que los pacientes frágiles presentan más complicaciones durante el tratamiento sistémico y un mayor consumo de recursos sanitarios, especialmente relacionados con eventos hematológicos y clínicos que requieren soporte adicional (22,400,402).

Finalmente, se observaron diferencias muy marcadas en los ingresos hospitalarios durante el tratamiento, siendo estos significativamente más frecuentes en los pacientes frágiles. Este hallazgo es concordante con estudios previos que han identificado la fragilidad y los déficits detectados mediante la evaluación geriátrica como predictores independientes de hospitalización no planificada en pacientes mayores tratados con quimioterapia (403,404). En este contexto, el desarrollo de modelos predictivos específicos en población oncológica anciana ha puesto de manifiesto el papel central de la fragilidad y de las comorbilidades en el riesgo de ingreso hospitalario durante el tratamiento sistémico, permitiendo identificar a los pacientes con mayor probabilidad de eventos clínicos que requieren hospitalización (405). En conjunto, estos datos refuerzan la relevancia clínica de los resultados observados en nuestra muestra.

En conjunto, los resultados de nuestra muestra aportan evidencia sólida de que la fragilidad constituye un determinante clave de la toxicidad asociada a los tratamientos oncológicos en pacientes mayores con cáncer, no solo en lo referente a la toxicidad directa del tratamiento, sino también en términos de tolerancia al tratamiento y de impacto asistencial. La asociación observada, coherente con la literatura existente y confirmada en análisis multivariantes, refuerza el papel de la fragilidad como un marcador integrador de vulnerabilidad biológica y clínica (26,119,157,399), capaz de anticipar tanto la aparición de toxicidad como la necesidad de modificaciones del tratamiento, el incremento de medidas de soporte y el riesgo de hospitalización. Estos hallazgos respaldan la necesidad de avanzar hacia un modelo de oncología verdaderamente personalizada en el paciente mayor, en el que la evaluación sistemática de la fragilidad ocupe un lugar central en la predicción de toxicidad, la planificación del tratamiento y la optimización de los resultados clínicos.

3. Fragilidad y supervivencia

La supervivencia constituye uno de los desenlaces clínicos más relevantes en oncología y, en el paciente mayor, su interpretación requiere una aproximación que vaya más allá de las variables oncológicas clásicas. En este contexto, la fragilidad ha emergido como un determinante pronóstico de primer orden, al integrar dimensiones funcionales, clínicas y biológicas que reflejan la reserva fisiológica global del paciente y su capacidad para tolerar tanto la enfermedad como los tratamientos antineoplásicos (26,400).

En nuestra muestra, la fragilidad se asoció de manera consistente con la supervivencia global, con un aumento progresivo del riesgo de muerte a medida que aumentaba la severidad de la fragilidad. Con una mediana de seguimiento de 31 meses, la SG mediana difirió de forma muy marcada entre las categorías de fragilidad, siendo de 79,3 meses en los pacientes robustos, 26,7 meses en los prefrágiles y 13,5 meses en los frágiles. Este marcado gradiente pronóstico pone de manifiesto que la fragilidad identifica subgrupos de pacientes con trayectorias de supervivencia claramente diferenciadas, incluso dentro de una población oncológica heterogénea.

En el análisis univariante, la fragilidad se asoció de manera significativa con la mortalidad, con un incremento progresivo del riesgo de muerte desde los pacientes prefrágiles hasta los frágiles. Este comportamiento escalonado es especialmente relevante desde el punto de vista clínico, ya que sugiere que la fragilidad no actúa como una variable dicotómica, sino como un continuo de vulnerabilidad biológica. Estos hallazgos son coherentes con la evidencia acumulada en la literatura, donde revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado de forma consistente que la fragilidad se asocia con un aumento significativo de la mortalidad global y específica por cáncer, con hazard ratios que oscilan habitualmente entre 1,5 y 3 según la herramienta empleada y la población analizada (26,400,406).

El análisis multivariante de nuestra serie refuerza el valor pronóstico independiente de la fragilidad. Tras ajustar por variables oncológicas y clínicas clave (incluyendo tipo tumoral, estadio, comorbilidad, biomarcadores y necesidad de tratamiento de soporte) la fragilidad se mantuvo asociada de forma significativa con la supervivencia. Los pacientes prefrágiles presentaron un incremento del riesgo de muerte cercano al 70%, mientras que los pacientes frágiles mostraron un riesgo aproximadamente del doble en comparación con los pacientes no frágiles, manteniéndose un claro gradiente según la severidad de la fragilidad. La persistencia de esta asociación tras el ajuste multivariante indica que la fragilidad aporta información pronóstica propia sobre la supervivencia, más allá de la carga tumoral o de las variables clásicas de pronóstico.

Un aspecto metodológico relevante de nuestro análisis fue la gestión de la colinealidad entre fragilidad y estado funcional medido por ECOG. La fuerte asociación observada entre ambas variables es un hallazgo ampliamente descrito, y su coexistencia plantea retos analíticos en los modelos multivariantes. En nuestro estudio, la exclusión de ECOG permitió evaluar de forma más adecuada el efecto independiente de la fragilidad, evitando un solapamiento excesivo entre ambas medidas. Este enfoque es concordante con estudios previos que han demostrado que, aunque el estado funcional es un potente predictor de supervivencia, la fragilidad captura dimensiones adicionales de vulnerabilidad que no quedan reflejadas únicamente por escalas funcionales convencionales (147,407).

Nuestros resultados se alinean estrechamente con la evidencia procedente de estudios prospectivos y metaanálisis en distintos tipos tumorales. En cáncer de pulmón, múltiples revisiones sistemáticas han mostrado que la fragilidad se asocia con una reducción significativa de la SG, independientemente de la edad cronológica y del estadio, con efectos consistentes tanto en enfermedad localizada como avanzada (143,169). De forma similar, en cáncer de mama en mujeres mayores, la fragilidad se ha asociado con un incremento de la mortalidad específica por cáncer y de la mortalidad global, incluso tras ajustar por estadio y tratamiento recibido (144). En tumores digestivos, metaanálisis recientes han confirmado que la fragilidad se asocia con peor supervivencia en cáncer

gástrico y colorrectal, con una magnitud del efecto comparable a la observada con otros factores pronósticos clásicos (337,408). En el ámbito de los tumores ginecológicos, estudios basados en índices de acumulación de déficits han demostrado que la fragilidad predice de forma independiente la supervivencia, identificando subgrupos de pacientes con un pronóstico claramente desfavorable (409,410). Estos hallazgos por tipo tumoral refuerzan la idea de que la fragilidad actúa como un determinante transversal del pronóstico oncológico, más allá de las particularidades biológicas de cada tumor.

Estudios recientes realizados en cohortes de pacientes tratados en la práctica clínica contemporánea confirman que la fragilidad mantiene un valor pronóstico independiente sobre la supervivencia. Estudios prospectivos han mostrado que la fragilidad se asocia tanto con la mortalidad global como con la mortalidad relacionada con el cáncer, incluso tras ajustar por comorbilidad, estado funcional y parámetros inflamatorios, lo que sugiere que la fragilidad integra múltiples vías biológicas implicadas en el pronóstico (146,406). De forma concordante, metaanálisis recientes han destacado que la fragilidad se asocia con peor supervivencia en pacientes que reciben tratamiento sistémico, independientemente del esquema utilizado, reforzando su papel como marcador pronóstico clave en la oncología moderna (400).

La asociación entre fragilidad y supervivencia observada en nuestra serie es coherente con los resultados descritos en los estudios originales en los que se desarrollaron y validaron los criterios de fragilidad utilizados en este trabajo (23,90). En particular, tanto el estudio seminal de Fried como los trabajos posteriores liderados por Avila-Funes, realizados en población mayor no oncológica, demostraron que la presencia de fragilidad se asociaba de forma consistente con un mayor riesgo de mortalidad, incluso tras ajustar por edad, comorbilidad y otros factores clínicos, mostrando además un patrón progresivo según el número de criterios presentes. Aunque estos estudios no incluían pacientes con cáncer, sus resultados apoyan que la fragilidad identifica a personas con menor capacidad de adaptación frente a situaciones de estrés. En este sentido, nuestros hallazgos sugieren que, en el contexto oncológico, la fragilidad mantiene su valor

pronóstico y que la presencia del cáncer probablemente intensifica el impacto de esta condición sobre la supervivencia.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la asociación entre fragilidad y peor supervivencia resulta plausible y multifactorial. La fragilidad se acompaña de inflamación crónica de bajo grado, alteraciones del sistema inmunitario, sarcopenia, desnutrición y disfunción orgánica, factores que pueden favorecer la progresión tumoral, limitar la tolerancia al tratamiento y aumentar la susceptibilidad a complicaciones intercurrentes. A ello se suma la mayor prevalencia de comorbilidad y polifarmacia en los pacientes frágiles, que puede contribuir tanto a un mayor riesgo de eventos adversos como a una menor intensidad o continuidad de los tratamientos oncológicos. En este contexto, la fragilidad puede interpretarse como un marcador integrador de vulnerabilidad biológica que condiciona la trayectoria clínica del paciente a lo largo de la enfermedad.

La asociación observada entre fragilidad y supervivencia debe interpretarse a la luz del perfil clínico global de los pacientes incluidos en nuestra cohorte. Como se ha descrito previamente, los pacientes frágiles presentaban una mayor carga de vulnerabilidad clínica y recibieron con mayor frecuencia tratamientos adaptados desde el inicio; sin embargo, el mantenimiento del efecto pronóstico independiente de la fragilidad tras el ajuste por estadio, tipo tumoral y otras variables relevantes indica que su impacto sobre la supervivencia va más allá de las decisiones terapéuticas adoptadas. En este sentido, la fragilidad parece actuar como un marcador integrador de menor reserva fisiológica y mayor susceptibilidad a eventos adversos a lo largo del curso de la enfermedad, lo que se traduce en una evolución clínica globalmente más desfavorable. Este patrón es coherente con los resultados observados en nuestra serie, en la que los pacientes frágiles mostraron una mayor carga de complicaciones clínicas, mayor necesidad de soporte y un curso asistencial más complejo, factores todos ellos estrechamente vinculados al pronóstico vital.

En conjunto, los resultados de nuestra muestra aportan evidencia sólida de que la fragilidad constituye un determinante pronóstico independiente de la supervivencia en

pacientes mayores con cáncer. La magnitud del efecto observada, el gradiente dosis-respuesta según la severidad de la fragilidad y la coherencia con la literatura existente respaldan el papel central de la fragilidad como marcador integrador de riesgo. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar de forma sistemática la evaluación de la fragilidad en la práctica oncológica, no solo como herramienta para la toma de decisiones terapéuticas, sino también como elemento clave para la estratificación pronóstica y la planificación de estrategias de seguimiento y soporte, avanzando hacia un modelo de oncología verdaderamente personalizada en el paciente mayor.

4. Fragilidad y variables relacionadas con el tratamiento

En nuestra muestra, la fragilidad se asoció de forma significativa con un abordaje terapéutico globalmente menos intensivo. Los pacientes frágiles recibieron con menor frecuencia tratamiento sistémico en comparación con los pacientes robustos, y cuando fueron tratados, la intención fue predominantemente paliativa. Este hallazgo es coherente con lo descrito en estudios realizados en consultas de oncogeriatría, donde la presencia de marcadores de fragilidad se ha asociado a una modificación de la recomendación terapéutica inicial, favoreciendo estrategias menos agresivas o incluso la no indicación de tratamiento sistémico en determinados casos (22,151,378,411). En conjunto, estos datos apoyan que la fragilidad, más allá de la edad cronológica, desempeña un papel relevante en la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica real.

De manera concordante, en nuestra serie los pacientes frágiles fueron sometidos con menor frecuencia a tratamientos locorregionales, tanto cirugía como radioterapia, y cuando estos se realizaron fue más habitualmente con intención paliativa y menos con intención radical. Aunque gran parte de la literatura se ha centrado en el impacto de la fragilidad sobre los resultados postoperatorios o la toxicidad asociada a la radioterapia, distintos trabajos han mostrado que el cribado de fragilidad se asocia a cambios en el

plan terapéutico, incluyendo la desintensificación de los tratamientos radioterápicos en pacientes vulnerables o frágiles (412,413). En cirugía oncológica, la evidencia disponible indica que la fragilidad identifica a pacientes con peor pronóstico postoperatorio, lo que en la práctica clínica condiciona la selección de candidatos a cirugía y puede explicar el menor empleo de estrategias con intención curativa observado en este subgrupo (22,152).

En lo que respecta al tratamiento sistémico, los pacientes frágiles que recibieron quimioterapia fueron tratados con mayor frecuencia con esquemas de menor intensidad, con un predominio de la monoterapia, una menor utilización de combinaciones y un uso más frecuente de dosis ajustadas desde el inicio del tratamiento. Este enfoque es concordante con la práctica descrita en oncogeriatría, donde la presencia de fragilidad se ha relacionado con una adaptación de los regímenes terapéuticos y de la dosificación, especialmente en pacientes con comorbilidad, deterioro funcional o alteraciones del estado nutricional (22,26). En el contexto del cáncer colorrectal, distintos estudios e intervenciones basadas en la evaluación geriátrica han mostrado que los pacientes vulnerables o frágiles presentan mayores dificultades para completar esquemas estándar de quimioterapia, motivo por el cual la capacidad de completar el tratamiento sin modificaciones se ha considerado un objetivo clínicamente relevante en este grupo de pacientes (293). De forma coherente, revisiones sistemáticas recientes han confirmado que la fragilidad basal se asocia a un curso del tratamiento sistémico más complejo, con una mayor probabilidad de requerir ajustes a lo largo del mismo (400).

En conjunto, los resultados de este apartado sugieren que la fragilidad se asocia en la práctica clínica a diferencias en el abordaje terapéutico del paciente mayor con cáncer, tanto en la indicación como en la intensidad y la finalidad de los tratamientos. La menor utilización de estrategias con intención curativa y la mayor frecuencia de esquemas menos intensivos en los pacientes frágiles son coherentes con lo descrito en la literatura y probablemente reflejan la consideración de distintos factores clínicos en la toma de decisiones. Estos hallazgos ponen de relieve la complejidad del proceso de decisión

terapéutica en este grupo de pacientes y apoyan el interés de seguir profundizando en el papel de la fragilidad como elemento a tener en cuenta en la individualización del tratamiento.

5. Fragilidad y biomarcadores

La identificación de biomarcadores asociados a la fragilidad ha sido un área de creciente interés en geriatría y oncogeriatría, ante la necesidad de disponer de indicadores objetivos que reflejen la reserva fisiológica y la vulnerabilidad biológica del paciente mayor. A diferencia de las escalas clínicas, los biomarcadores séricos permiten aproximarse a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la fragilidad, incluyendo inflamación crónica, desnutrición, alteraciones hematológicas e inmunológicas, procesos todos ellos especialmente relevantes en el contexto del cáncer (310,312,326).

En nuestra muestra, la fragilidad se asoció de forma significativa con múltiples biomarcadores séricos analizados. Los pacientes frágiles presentaron valores significativamente más bajos de albúmina, proteínas totales y hemoglobina, así como un perfil hematológico e inflamatorio caracterizado por recuentos más elevados de leucocitos y neutrófilos, un menor recuento de linfocitos y un aumento marcado de la ratio neutrófilo/linfocito. Este patrón fue consistente a lo largo del gradiente de fragilidad, con valores intermedios en los pacientes prefrágiles, lo que sugiere una relación progresiva entre el deterioro biológico y la severidad de la fragilidad.

La asociación observada entre fragilidad y albúmina sérica es uno de los hallazgos más consistentes en la literatura. La hipoalbuminemia se ha relacionado de forma repetida con fragilidad tanto en población general como en pacientes con cáncer, y se interpreta como un marcador integrador de inflamación crónica, desnutrición, catabolismo y enfermedad subyacente (317,414,415). Metaanálisis recientes han confirmado que los pacientes frágiles presentan concentraciones significativamente más bajas de albúmina,

y que este biomarcador se asocia no solo con la presencia de fragilidad, sino también con su progresión y con desenlaces adversos, incluida la mortalidad (317,323). En el contexto oncológico, la albúmina ha demostrado asimismo un valor pronóstico independiente, lo que refuerza su papel como marcador de vulnerabilidad biológica relevante en este grupo de pacientes (315,336).

De forma concordante, los niveles más bajos de hemoglobina observados en los pacientes frágiles de nuestra serie encajan con la evidencia que vincula la anemia con la fragilidad. La anemia es altamente prevalente en el paciente mayor y se ha asociado con deterioro funcional, fatiga, pérdida de masa muscular y mayor riesgo de eventos adversos, constituyendo un componente clave del fenotipo frágil (322). Estudios longitudinales han mostrado que la anemia no solo coexiste con la fragilidad, sino que puede precederla y contribuir a su desarrollo, especialmente en contextos de inflamación crónica y enfermedad oncológica (324,415).

El perfil inflamatorio observado en nuestra muestra, caracterizado por recuentos elevados de leucocitos y neutrófilos y por un aumento significativo de la ratio neutrófilo/linfocito, es igualmente coherente con la literatura. La inflamación crónica de bajo grado constituye uno de los pilares fisiopatológicos de la fragilidad, fenómeno conocido como *inflammaging*, y se ha relacionado con alteraciones inmunitarias, sarcopenia y deterioro multisistémico (326,329). Estudios poblacionales y revisiones sistemáticas han demostrado asociaciones consistentes entre marcadores inflamatorios derivados del hemograma (incluidos neutrófilos, linfocitos y ratios inflamatorios) y la fragilidad medida mediante distintos instrumentos (330,331).

En el ámbito oncológico, varios trabajos han mostrado que estos biomarcadores inflamatorios se asocian tanto con fragilidad como con desenlaces clínicos adversos. En pacientes mayores con cáncer, valores elevados de la ratio neutrófilo/linfocito se han relacionado con mayor prevalencia de fragilidad, peor tolerancia al tratamiento y menor SG (137,320,333). Nuestros resultados refuerzan esta asociación, al mostrar un aumento progresivo de la ratio neutrófilo/linfocito a lo largo de las categorías de fragilidad.

La relevancia clínica de estos biomarcadores se ve reforzada por su asociación con la supervivencia en nuestra muestra. En el análisis univariante de supervivencia, valores más altos de albúmina, hemoglobina y linfocitos se asociaron con un menor riesgo de muerte, mientras que los recuentos elevados de leucocitos, neutrófilos y de la ratio neutrófilo/linfocito se asociaron con un peor pronóstico. Este patrón ha sido ampliamente descrito en la literatura oncológica, donde los biomarcadores inflamatorios y nutricionales actúan como potentes predictores de supervivencia, especialmente en población anciana (314,316,334,335)

Desde un punto de vista integrador, estos hallazgos apoyan la noción de que la fragilidad se acompaña de un perfil biológico desfavorable que combina inflamación, deterioro nutricional, alteraciones hematológicas e inmunológicas. Más que marcadores aislados, estos biomarcadores reflejan un estado sistémico de menor reserva fisiológica que condiciona tanto la tolerancia al tratamiento como la evolución clínica y la supervivencia. En este sentido, la fragilidad puede interpretarse como la expresión clínica de un envejecimiento biológico acelerado, concepto respaldado por estudios que han explorado la relación entre biomarcadores del envejecimiento y fragilidad en población general y oncológica (321,327,416).

Nuestros resultados se alinean con propuestas recientes que abogan por integrar biomarcadores séricos en la evaluación de la fragilidad, ya sea como complemento a las escalas clínicas o como herramientas de cribado inicial. De hecho, se han desarrollado índices biológicos de fragilidad basados en combinaciones de albúmina, hemoglobina, marcadores inflamatorios y vitamina D, que han mostrado una buena capacidad para identificar pacientes vulnerables y predecir desenlaces adversos (311,323). En oncogeriatría, esta aproximación resulta especialmente atractiva, dada la disponibilidad rutinaria de estos parámetros y su potencial utilidad para la estratificación del riesgo.

En conjunto, los resultados de nuestra cohorte muestran que la fragilidad se asocia a un perfil de biomarcadores séricos característico, coherente con los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura y con un impacto clínico relevante sobre la

supervivencia. Estos hallazgos refuerzan la idea de que los biomarcadores pueden aportar información complementaria y objetiva en la identificación de pacientes frágiles, y apoyan su posible integración en modelos multidimensionales de evaluación geriátrica en oncología, con el objetivo de mejorar la estratificación pronóstica y optimizar la toma de decisiones clínicas en el paciente mayor con cáncer.

6. Limitaciones

Este estudio debe interpretarse teniendo en cuenta determinadas limitaciones. Su diseño observacional retrospectivo y unicéntrico impide establecer relaciones de causalidad y puede limitar la extrapolación de los resultados a otras poblaciones oncológicas.

La fragilidad se evaluó de forma sistemática en la primera visita oncológica, sin que dicha información estuviera disponible para el clínico en el momento de la toma de decisiones terapéuticas. Aunque este aspecto podría considerarse una limitación desde el punto de vista de la aplicación clínica inmediata, constituye una fortaleza metodológica, ya que minimiza el sesgo de actuación y permite analizar el impacto de la fragilidad de forma independiente sobre los desenlaces estudiados

Por otro lado, la ausencia de un cálculo prospectivo del tamaño muestral constituye una limitación metodológica. El estudio es retrospectivo y se incluyeron de forma consecutiva los pacientes elegibles durante el periodo de estudio, por lo que el tamaño muestral vino determinado por la disponibilidad de casos y no se realizó un cálculo a priori. La adecuación del tamaño muestral se valoró de acuerdo con criterios metodológicos basados en el número de eventos registrados y en la estabilidad de los análisis multivariantes. La estabilidad de los análisis multivariantes se entiende como la existencia de un número suficiente de eventos en relación con las variables incluidas, garantizando estimaciones robustas. Se consideró adecuada una relación

eventos/variable ≥ 10 , de acuerdo con recomendaciones metodológicas ampliamente aceptadas para modelos multivariantes (417,418). El análisis de toxicidad se realizó en 309 pacientes, observándose toxicidad en aproximadamente el 67% de los casos. El modelo multivariante de toxicidad incluyó 7 variables, lo que dio lugar a una relación eventos/variable de aproximadamente 30, superior al valor de referencia habitualmente considerado adecuado (≥ 10), lo que permitió realizar un análisis estable. El análisis de SG incluyó 378 pacientes, con un total de 262 fallecimientos registrados durante el seguimiento. El modelo multivariante de supervivencia incluyó 11 variables, lo que supuso una relación eventos/variable de aproximadamente 24. En conjunto, el tamaño muestral y el número de eventos registrados sugieren que los análisis multivariantes pudieron realizarse con un grado razonable de estabilidad y con capacidad suficiente para evaluar la asociación entre fragilidad, toxicidad y supervivencia global.

Finalmente, es posible que la fragilidad detectada refleje, al menos en parte, el impacto de la enfermedad tumoral y su estadio evolutivo. No obstante, desde un punto de vista clínico, la presencia de fragilidad (sea primaria o secundaria) condiciona la tolerancia al tratamiento y el pronóstico, por lo que su identificación sigue siendo relevante.

7. Implicaciones para la práctica asistencial

Los resultados de esta tesis tienen implicaciones directas y relevantes para la práctica clínica oncológica en el paciente mayor, al poner de manifiesto que la fragilidad constituye un eje transversal que condiciona la presentación clínica, la tolerancia al tratamiento, la toxicidad y la supervivencia, más allá de las variables oncológicas clásicas.

En primer lugar, la elevada prevalencia de fragilidad y prefragilidad observada, claramente superior a la descrita en población mayor comunitaria, refuerza la necesidad de incorporar de forma sistemática su evaluación en la práctica oncológica habitual. La identificación precoz de pacientes frágiles permitiría una estratificación del riesgo más

precisa desde el momento del diagnóstico, evitando decisiones basadas exclusivamente en la edad cronológica o en escalas funcionales convencionales.

En relación con las características basales, nuestros resultados confirman que la fragilidad se configura como la expresión clínica integrada de multimorbilidad, polifarmacia, deterioro funcional y nutricional, dimensiones que influyen de forma decisiva en la evolución clínica del paciente. Desde el punto de vista asistencial, esto apoya la necesidad de integrar la valoración geriátrica (o al menos herramientas de cribado de fragilidad) en los circuitos asistenciales oncológicos, especialmente en pacientes con comorbilidad relevante, polifarmacia o deterioro funcional incipiente. Asimismo, los hallazgos sobre polifarmacia e hipnóticos subrayan la importancia de la revisión sistemática de la medicación y de las estrategias de deprescripción, como parte activa del manejo oncológico.

En el ámbito del tratamiento, la demostración de que la fragilidad se asocia de forma independiente con toxicidad hematológica, incluso en pacientes tratados con esquemas adaptados, tiene implicaciones clínicas claras. Resulta relevante señalar que, aunque la evaluación formal de la fragilidad no fue conocida por el clínico en el momento de la toma de decisiones terapéuticas, los pacientes frágiles recibieron con mayor frecuencia tratamientos menos intensivos, con un mayor uso de monoterapia y ajustes de dosis. Este hallazgo sugiere que variables clínicas habitualmente consideradas en la práctica diaria, como la comorbilidad, la polifarmacia o el estado funcional (ECOG), pueden actuar como marcadores indirectos de fragilidad, tal y como se ha observado en nuestro estudio ya que se encontró una asociación significativa entre estas variables y la fragilidad. No obstante, la utilización de estos indicadores indirectos no sustituye a una evaluación estructurada de la fragilidad, cuya medición sistemática podría permitir anticipar el riesgo de toxicidad, optimizar la selección del esquema terapéutico, individualizar las dosis iniciales y planificar de forma proactiva medidas de soporte y seguimiento estrecho.

De forma relevante, a pesar de recibir tratamientos menos intensivos o adaptados, los pacientes frágiles tratados presentaron peores resultados clínicos, tanto en términos de toxicidad como de supervivencia. Este hallazgo pone de manifiesto que la simple reducción de la intensidad terapéutica puede no ser suficiente para mejorar los resultados en este subgrupo de pacientes y subraya la necesidad de replantear las estrategias actuales de manejo. En este sentido, la evaluación de la fragilidad podría permitir identificar dominios potencialmente modificables (como el estado nutricional, la funcionalidad o la carga de comorbilidad) sobre los que intervenir de forma precoz, con el objetivo de mejorar la tolerancia al tratamiento y, potencialmente, los resultados clínicos.

Desde el punto de vista pronóstico, la confirmación de la fragilidad como determinante independiente de la supervivencia, con un claro gradiente según su severidad, refuerza su valor como herramienta para la estratificación pronóstica. Incorporar la fragilidad en la evaluación inicial permitiría identificar subgrupos de pacientes con trayectorias clínicas diferenciadas, facilitando una comunicación más realista del pronóstico, una planificación del seguimiento más ajustada y una toma de decisiones alineada con los objetivos y preferencias del paciente.

Finalmente, los resultados relativos a los biomarcadores sugieren que la fragilidad se asocia a un perfil biológico reconocible, con implicaciones tanto pronósticas como fisiopatológicas. Aunque estos marcadores no sustituyen a la valoración clínica, su integración en modelos multidimensionales podría aportar información objetiva y reproducible, especialmente en contextos con limitaciones de tiempo o recursos para una valoración geriátrica completa.

No obstante, la implementación sistemática de la evaluación de la fragilidad en la práctica asistencial plantea también retos relevantes. Entre ellos destacan la disponibilidad de tiempo en consultas oncológicas, la necesidad de formación específica del personal sanitario, la heterogeneidad de las herramientas existentes y la integración efectiva de los resultados en la toma de decisiones clínicas. Superar estas barreras

requiere el desarrollo de circuitos asistenciales adaptados, el uso de herramientas de cribado sencillas y validadas, y una colaboración estrecha entre oncología, geriatría y otros profesionales implicados en el cuidado del paciente mayor.

En conjunto, los hallazgos de esta tesis respaldan la necesidad de avanzar hacia un modelo de atención oncológica verdaderamente personalizada, en el que la fragilidad ocupe un lugar central como elemento integrador de riesgo clínico, biológico y pronóstico. La incorporación sistemática de su evaluación no solo permitiría mejorar la selección y el manejo del tratamiento, sino también identificar áreas de vulnerabilidad potencialmente reversibles que podrían traducirse en una mejor tolerancia terapéutica y en oportunidades de tratamiento más amplias, optimizando en última instancia los resultados clínicos y la calidad de la atención en el paciente mayor con cáncer.

CONCLUSIONES

Objetivos primarios

1. La fragilidad es un determinante clave de la tolerancia al tratamiento sistémico en pacientes oncológicos de edad avanzada. Los pacientes frágiles presentan un riesgo mayor de desarrollar toxicidad hematológica y requieren con mayor frecuencia modificaciones del tratamiento, incluyendo suspensiones, retrasos y hospitalizaciones, en comparación con los pacientes robustos. La fragilidad se comporta como un predictor independiente de toxicidad hematológica, lo que confirma su valor clínico para identificar pacientes con alto riesgo de mala tolerancia al tratamiento.
2. La fragilidad se asocia de forma significativa con una peor supervivencia global. Los pacientes prefrágiles y frágiles presentan una supervivencia inferior a la de los pacientes robustos, y la fragilidad mantiene un valor pronóstico independiente tras ajustar por estadio tumoral, tipo de cáncer y biomarcadores, con un riesgo de muerte de aproximadamente el doble en los pacientes frágiles.

Objetivos secundarios

3. La fragilidad se asocia a un perfil clínico basal claramente diferenciado, caracterizado por mayor comorbilidad, mayor carga farmacológica y peor estado funcional. Aunque no se observan diferencias relevantes en edad ni sexo entre los grupos de fragilidad, los pacientes frágiles presentan una mayor comorbilidad, especialmente insuficiencia renal y deterioro cognitivo, así como un peor estado funcional medido por ECOG y una mayor polifarmacia, con un mayor uso de analgésicos e hipnóticos.
4. La fragilidad no se distribuye de forma homogénea entre los distintos tipos y estadios tumorales. Determinados tumores, como los ginecológicos, cerebrales, de próstata y de pulmón, concentran una mayor proporción de pacientes frágiles, y la fragilidad es más frecuente en estadios tumorales avanzados.
5. La fragilidad se asocia a alteraciones antropométricas que no se limitan al bajo peso. Aunque los pacientes frágiles presentan, en promedio, menor peso e índice de masa corporal, una proporción relevante de ellos presenta sobrepeso u

obesidad, lo que refleja la presencia de fragilidad incluso en pacientes con IMC elevado.

6. La fragilidad se asocia a una desescalada terapéutica en todos los niveles del tratamiento oncológico. En los pacientes frágiles tratados con quimioterapia, se priorizan esquemas menos intensivos, con mayor uso de monoterapia, menor utilización de combinaciones y una mayor proporción de ajustes de dosis.
7. La fragilidad se asocia a un perfil biológico característico de inflamación y desnutrición. Los pacientes frágiles presentan niveles más bajos de albúmina, proteínas totales, hemoglobina y linfocitos, junto con niveles más elevados de leucocitos, neutrófilos, monocitos y ratio neutrófilo/linfocito.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 6 de junio de 2013;153(6):1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039 PubMed PMID: 23746838; PubMed Central PMCID: PMC3836174.
2. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, Simonsick E, Tanaka T, Moore Z, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020;19(2):e13080.
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 19 de enero de 2023;186(2):243-78. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001 PubMed PMID: 36599349.
4. Tartiere AG, Freije JM, López-Otín C. The hallmarks of aging as a conceptual framework for health and longevity research. *Front Aging*. 2024;5:1334261.
5. Organization WH. World report on ageing and health. World Health Organization; 2015.
6. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: an emerging public health priority. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(3):188-92.
7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. mayo de 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660 PubMed PMID: 33538338.
8. Kirkwood TB. Deciphering death: a commentary on Gompertz (1825)'On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies'. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015;370(1666):20140379.
9. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-90.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011;144(5):646-74.
11. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.
12. Blagosklonny MV. Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. *Aging*. 2022;14(9):4176.
13. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75(1):685-705.
14. Lopez-Otin C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, Galluzzi L, Kroemer G. Meta-hallmarks of aging and cancer. *Cell Metab*. 2023;35(1):12-35.
15. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 2 de marzo de 2013;381(9868):752-62. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9 PubMed PMID: 23395245; PubMed Central PMCID: PMC4098658.
16. Ávila-Funes JA, Aguilar-Navarro S, Melano-Carranza E. La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gac Médica México*. 2008;144(3):255-62.

17. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):M255-63.
18. Rodriguez-Manas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet Lond Engl.* 14 de febrero de 2015;385(9968):e7-9. doi:10.1016/S0140-6736(14)61595-6 PubMed PMID: 25468154.
19. Xue QL, Walston JD, Fried LP, Beamer BA. Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1119-21.
20. Rodriguez-Manas L, Fear C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* enero de 2013;68(1):62-7. doi:10.1093/gerona/gls119 PubMed PMID: 22511289; PubMed Central PMCID: PMC3598366.
21. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* agosto de 2005;53(8):1321-30. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53405.x PubMed PMID: 16078957.
22. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(5):362-77.
23. 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.* marzo de 2001;56(3):M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146 PubMed PMID: 11253156.
24. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(3):262-6.
25. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1216-23.
26. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26(6):1091-101.
27. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1537-51.
28. He B, Ma Y, Wang C, Jiang M, Geng C, Chang X, et al. Prevalence and risk factors for frailty among community-dwelling older people in China: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):442-50.

29. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(3):e018195.
30. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol*. 2017;27(8):347-53.
31. Verlaan S, Ligthart-Melis GC, Wijers SL, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MA. High prevalence of physical frailty among community-dwelling malnourished older adults—a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(5):374-82.
32. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K, et al. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *Am J Surg*. 2015;209(2):254-9.
33. Kojima G. Prevalence of frailty in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(11):940-5.
34. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487-92.
35. Doody P, Lord JM, Greig CA, Whittaker AC. Frailty: pathophysiology, theoretical and operational definition (s), impact, prevalence, management and prevention, in an increasingly economically developed and ageing world. *Gerontology*. 2023;69(8):927-45.
36. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005;120(4):437-47.
37. McGowan PO, Szyf M. Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome. *Essays Biochem*. 2010;48:275-87.
38. Kahn A, Fraga MF. Epigenetics and aging: status, challenges, and needs for the future. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2009;64(2):195-8.
39. Fried L. Frailty and failure to thrive. *Princ Geriatr Med Gerontol*. 2003;1387-402.
40. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. *Clin Med*. 2011;11(1):72.
41. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging*. 2021;1(1):36-46.
42. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001.
43. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001;137(4):231-43.
44. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2009;64(11):1183-9.

45. Kirkland JL, Tchkonian T. Cellular senescence: a translational perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-8.
46. Kim J a, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*. 2008;102(4):401-14.
47. Kalyani RR, Varadhan R, Weiss CO, Fried LP, Cappola AR. Frailty status and altered glucose-insulin dynamics. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2012;67(12):1300-6.
48. Nijhout HF, Sadre-Marandi F, Best J, Reed MC. Systems biology of phenotypic robustness and plasticity. *Integr Comp Biol*. 2017;57(2):171-84.
49. Kobayashi KS, Flavell RA. Shielding the double-edged sword: negative regulation of the innate immune system. *J Leucoc Biol*. 2004;75(3):428-33.
50. Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med*. 1993;329(17):1246-53.
51. Straub RH. Interaction of the endocrine system with inflammation: a function of energy and volume regulation. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:1-15.
52. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(12):M716-24.
53. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
54. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1947-54.
55. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(9):1237-43.
56. Hursting SD. Obesity, energy balance, and cancer: a mechanistic perspective. *Adv Nutr Cancer*. 2014;21-33.
57. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest*. marzo de 2013;123(3):951-7. doi:10.1172/JCI64125 PubMed PMID: 23454757; PubMed Central PMCID: PMC3582127.
58. Hepple RT, Rice CL. Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *J Physiol*. 2016;594(8):1965-78.
59. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr*. 1997;127(5):996S-1001S.
60. Dutta C, Hadley EC. The significance of sarcopenia in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50(Special_Issue):1-4.
61. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical

- comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2333-41.
62. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354(21):2250-61.
 63. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.
 64. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2010;31(5):629-62.
 65. Barbé-Tuana F, Funchal G, Schmitz CRR, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. En: *Seminars in immunopathology*. Springer; 2020. p. 545-57.
 66. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol*. 2001;54(5):311.
 67. Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2009;64(10):1071-81.
 68. Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafé M, et al. Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2003;284(3):E481-7.
 69. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, et al. Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res*. 1999;7(2):141-9.
 70. van den Beld AW, Kaufman JM, Zillikens MC, Lamberts SW, Egan JM, van der Lely AJ. The physiology of endocrine systems with ageing. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):647-58.
 71. Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, et al. Association between Insulin-Like Growth Factor-1 and Frailty among Older Adults. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(1):68-72. doi:10.1007/s12603-017-0916-1 PubMed PMID: 29300424.
 72. Kumar R, Burns EA. Age-related decline in immunity: implications for vaccine responsiveness. *Expert Rev Vaccines*. mayo de 2008;7(4):467-79. doi:10.1586/14760584.7.4.467 PubMed PMID: 18444893.
 73. Lutz CT, Quinn LS. Sarcopenia, obesity, and natural killer cell immune senescence in aging: altered cytokine levels as a common mechanism. *Aging*. 2012;4(8):535.
 74. Childs BG, Durik M, Baker DJ, Van Deursen JM. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med*. 2015;21(12):1424-35.
 75. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A. Immunosenescence and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(2):165-72.
 76. Morley JE, Perry III HM, Miller DK. Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(11):M698-704.

77. Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C, Perrin PP. Influence of regular proprioceptive and bioenergetic physical activities on balance control in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(9):M846-50.
78. Hoogendijk EO, Stolz E, Oude Voshaar RC, Deeg DJ, Huisman M, Jeurings HW. Trends in frailty and its association with mortality: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam, 1995–2016. *Am J Epidemiol*. 2021;190(7):1316-23.
79. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Brunet NM, Oller R, Gómez-Batiste X, Panicot JE. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2017;52(3):119-27.
80. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*. 2016;26:53-61.
81. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(11):2129-38.
82. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489-95.
83. Cigolle CT, Ofstedal MB, Tian Z, Blaum CS. Comparing models of frailty: the Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(5):830-9.
84. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):738-43.
85. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev 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(5):898-903.
86. Sanders JL, Boudreau RM, Fried LP, Walston JD, Harris TB, Newman AB. Measurement of organ structure and function enhances understanding of the physiological basis of frailty: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1581-8.
87. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26(4):315-8.
88. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992;8(1):1-18.
89. Taylor HL, Jacobs Jr DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31(12):741-55.
90. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Goff ML, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(10):1089-96.
91. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. diciembre de 2006;10(6):466-85; discussion 485-487. PubMed PMID: 17183419.

92. Tayback M, Kumanyika S, Chee E. Body weight as a risk factor in the elderly. *Arch Intern Med.* mayo de 1990;150(5):1065-72. PubMed PMID: 2331187.
93. Larrieu S, Pérès K, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, et al. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* diciembre de 2004;28(12):1555-60. doi:10.1038/sj.ijo.0802755 PubMed PMID: 15314627.
94. Jackson AW, Morrow JRJ, Bowles HR, FitzGerald SJ, Blair SN. Construct validity evidence for single-response items to estimate physical activity levels in large sample studies. *Res Q Exerc Sport.* marzo de 2007;78(2):24-31. doi:10.1080/02701367.2007.10599400 PubMed PMID: 17479571.
95. Rantanen T, Era P, Kauppinen M, Heikkinen E. Maximal isometric muscle strength and socioeconomic status, health, and physical activity in 75-year-old persons. *J Aging Phys Act.* 1994;2(3):206-20.
96. Jurschik Gimenez P, Escobar Bravo MÁ, Nuin Orrio C, Botigué Satorra T. Criterios de fragilidad del adulto mayor. Estudio piloto. *Aten Primaria.* 2011;43(4):190-6.
97. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Sci World J.* 2001;1(2):323-36.
98. Rockwood K, Mitnitski A. Limits to deficit accumulation in elderly people. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(5):494-6.
99. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(4):681-7.
100. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):975-9.
101. Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe GA, Cox JL, Grunfeld E, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2184-9.
102. Mistry M, Parkin DM, Ahmad AS, Sasieni P. Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1795-803.
103. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol.* 2004;22(22):4626-31.
104. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):1006-16.
105. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman Jr CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2061-7.

106. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9796):1079-88.
107. Goede V. Frailty and Cancer: Current Perspectives on Assessment and Monitoring. *Clin Interv Aging*. 2023;505-21.
108. 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;4(1):32-8.
109. Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA. Examining five-and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer*. 2012;48(6):805-12.
110. 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*. 2010;28(3):380-6.
111. Kellen E, Bulens P, Deckx L, Schouten H, Van Dijk M, Verdonck I, et al. Identifying an accurate pre-screening tool in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;75(3):243-8.
112. Kristjansson SR, Rønning B, Hurria A, Skovlund E, Jordhøy MS, Nesbakken A, et al. A comparison of two pre-operative frailty measures in older surgical cancer patients. *J Geriatr Oncol*. 2012;3(1):1-7.
113. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, Skovlund E, Audisio RA, Johannessen HO, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;76(3):208-17.
114. Luciani A, Dottorini L, Battisti N, Bertuzzi C, Caldiera S, Floriani I, et al. Screening elderly cancer patients for disabilities: evaluation of study of osteoporotic fractures (SOF) index and comprehensive geriatric assessment (CGA). *Ann Oncol*. 2013;24(2):469-74.
115. Mangia M, Dieli M, Arnoldi E, Labianca R, Minetti B. Comprehensive geriatric assessment (CGA): Gong (oncologic geriatric group), experience. En: *ANNALS OF ONCOLOGY*. OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND; 2005. p. 68-68.
116. 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 Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2007;109(4):802-10.
117. Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C. Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. julio de 2011;79(1):51-64. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.06.004 PubMed PMID: 20663685.
118. Owusu C, Koroukian SM, Schluchter M, Bakaki P, Berger NA. Screening older cancer patients for a Comprehensive Geriatric Assessment: A comparison of three instruments. *J Geriatr Oncol*. 2011;2(2):121-9.

119. Puts MT, 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.
120. Retornaz F, Monette J, Batist G, Monette M, Sourial N, Small D, et al. Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(5):518-22.
121. Singhal N, Cheng H. Geriatric assessment of older lung cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2011;6(3):S20-S20.
122. To THM, Okera M, Prouse J, Prowse RJ, Singhal N. Infancy of an Australian geriatric oncology program—characteristics of the first 200 patients. *J Geriatr Oncol*. 2010;1(2):81-6.
123. Valéro S, Migeot V, Bouche G, Raban N, Roullet B, Dreyfus B, et al. Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS). *J Geriatr Oncol*. 2011;2(2):130-6.
124. Wedding U, Ködding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(1):1-9.
125. Weltermann A, Koller H. Diagnostic yield of a geriatric assessment and a standardized intervention plan in elderly patients with newly diagnosed cancer: a cohort study. En: *Onkologie*. KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND; 2011. p. 228-228.
126. Bylow K, Hemmerich J, Mohile SG, Stadler WM, Sajid S, Dale W. Obese frailty, physical performance deficits, and falls in older men with biochemical recurrence of prostate cancer on androgen deprivation therapy: a case-control study. *Urology*. 2011;77(4):934-40.
127. Courtney-Brooks M, Tellawi AR, Scalici J, Duska LR, Jazaeri AA, Modesitt SC, et al. Frailty: an outcome predictor for elderly gynecologic oncology patients. *Gynecol Oncol*. julio de 2012;126(1):20-4. doi:10.1016/j.ygyno.2012.04.019 PubMed PMID: 22522190.
128. Degesys N, Klein C, Binner M, Browner I, Shapiro G. Fitness Screening in Older Cancer Patients. En: *JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY*. WILEY-BLACKWELL COMMERCE PLACE, 350 MAIN ST, MALDEN 02148, MA USA; 2011. p. S141-S141.
129. Tan KY, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg*. 2012;204(2):139-43.
130. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol*. abril de 2005;34(2):405-12. doi:10.1093/ije/dyh414 PubMed PMID: 15737977.
131. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
132. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2758-65.

133. Hartley P, Adamson J, Cunningham C, Embleton G, Romero-Ortuno R. Clinical frailty and functional trajectories in hospitalized older adults: a retrospective observational study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(7):1063-8.
134. Kua J, Ramason R, Rajamoney G, Chong MS. Which frailty measure is a good predictor of early post-operative complications in elderly hip fracture patients? *Arch Orthop Trauma Surg.* 2016;136(5):639-47.
135. Fan J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Sun Z, Yang L, et al. Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2020;5(12):e650-60.
136. Kirkhus L, Šaltytė Benth J, Grønberg BH, Hjerstad MJ, Rostoft S, Harneshaug M, et al. Frailty identified by geriatric assessment is associated with poor functioning, high symptom burden and increased risk of physical decline in older cancer patients: Prospective observational study. *Palliat Med.* 2019;33(3):312-22.
137. Gilmore N, Kadambi S, Lei L, Loh KP, Mohamed M, Magnuson A, et al. Associations of inflammation with frailty in patients with breast cancer aged 50 and over receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(3):423-30.
138. Wang S, Yang T, Qiang W, Shen A, Zhao Z, Yang H, et al. The prevalence of frailty among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2022;30(4):2993-3006.
139. Cohen HJ, Smith D, Sun CL, Tew W, Mohile SG, Owusu C, et al. Frailty as determined by a comprehensive geriatric assessment-derived deficit-accumulation index in older patients with cancer who receive chemotherapy. *Cancer.* 2016;122(24):3865-72.
140. Venuta F, Diso D, Onorati I, Anile M, Mantovani S, Rendina EA. Lung cancer in elderly patients. *J Thorac Dis.* 2016;8(Suppl 11):S908.
141. De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220.
142. Schulkes KJ, Hamaker ME, van den Bos F, van Elden LJ. Relevance of a geriatric assessment for elderly patients with lung cancer—a systematic review. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(5):341-349. e3.
143. Komici K, Bencivenga L, Navani N, D'Agnano V, Guerra G, Bianco A, et al. Frailty in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2022;162(2):485-97.
144. Yan CH, Coleman C, Nabulsi NA, Chiu BCH, Ko NY, Hoskins K, et al. Associations between frailty and cancer-specific mortality among older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189:769-79.
145. Aaldriks AA, van der Geest LGM, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JEA, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* julio de 2013;4(3):218-26. doi:10.1016/j.jgo.2013.04.001 PubMed PMID: 24070460.

146. Nguyen TV, Hong Tran QH, Amsalu E, Ngo TTK, Le TD, Zhang Y, et al. Frailty and its impact on adverse outcomes in older patients with cancer in Vietnam. medRxiv. 2025;2025.03. 12.25323826.
147. Guerard EJ, Deal AM, Chang Y, Williams GR, Nyrop KA, Pergolotti M, et al. Frailty index developed from a cancer-specific geriatric assessment and the association with mortality among older adults with cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(7):894-902.
148. Zhang Q, Wang Z, Song M, Liu T, Ding J, Deng L, et al. Effects of systemic inflammation and frailty on survival in elderly cancer patients: Results from the INSCOC study. Front Immunol. 2023;14:936904. doi:10.3389/fimmu.2023.936904 PubMed PMID: 36891320; PubMed Central PMCID: PMC9986529.
149. Williams GR, Dunne RF, Giri S, Shachar SS, Caan BJ. Sarcopenia in the Older Adult With Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de julio de 2021;39(19):2068-78. doi:10.1200/JCO.21.00102 PubMed PMID: 34043430; PubMed Central PMCID: PMC8260902.
150. Giordano G, Terranova R, Mastrantoni L, Landi F. Nutritional Challenges in Older Cancer Patients: A Narrative Review of Assessment Tools and Management Strategies. Nutrients. 2025;17(18):2928.
151. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de agosto de 2018;36(22):2326-47. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687 PubMed PMID: 29782209; PubMed Central PMCID: PMC6063790.
152. Shaw JF, Budiansky D, Sharif F, Mclsaac DI. The association of frailty with outcomes after cancer surgery: a systematic review and metaanalysis. Ann Surg Oncol. 2022;29(8):4690-704.
153. Rowell NP, Williams CJ, Group CLCCR. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): A systematic review. Lung Cancer. 2000;29(1):164-5.
154. Falci C, Morello E, Droz JP. Treatment of prostate cancer in unfit senior adult patients. Cancer Treat Rev. 2009;35(6):522-7.
155. Spyropoulou D, Pallis AG, Leotsinidis M, Kardamakis D. Completion of radiotherapy is associated with the Vulnerable Elders Survey-13 score in elderly patients with cancer. J Geriatr Oncol. 2014;5(1):20-5.
156. Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. J Geriatr Oncol. 2017;8(3):206-10.
157. Runzer-Colmenares FM, Urrunaga-Pastor D, Roca-Moscoco MA, De Noriega J, Rosas-Carrasco O, Parodi JF. Frailty and vulnerability as predictors of chemotherapy toxicity in older adults: a longitudinal study in Peru. J Nutr Health Aging. 2020;24:966-72.

158. 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.
159. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-86.
160. Shin DY, Lee JO, Kim YJ, Park MS, Lee KW, Kim KI, 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.
161. Agemi Y, Shimokawa T, Sasaki J, Miyazaki K, Misumi Y, Sato A, et al. Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: a single-institution study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210499.
162. Antonio M, Saldaña J, Linares J, Ruffinelli JC, Palmero R, Navarro A, et al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(5):639-47.
163. Bandidwattanawong C, Kerkarchachai G. The benefits of G8 and VES-13 geriatric screening tools for older patients with advanced lung cancer. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(8):1256-9.
164. Couderc AL, Tomasini P, Nouguerède E, Rey D, Correard F, Montegut C, et al. Older patients treated for lung and thoracic cancers: unplanned hospitalizations and overall survival. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(3):e405-14.
165. Schulkes KJ, Souwer ET, van Elden LJ, Codrington H, Lammers JWJ, Portielje JE, et al. Prognostic value of geriatric 8 and identification of seniors at risk for hospitalized patients screening tools for patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):660-666. e1.
166. Weiss JM, Pennell N, Deal AM, Morgensztern D, Bradford DS, Crane J, et al. Nab-paclitaxel in older patients with non-small cell lung cancer who have developed disease progression after platinum-based doublet chemotherapy. *Cancer*. 2020;126(5):1060-7.
167. Gironés R, Aparisi F, García-Sánchez J, Sánchez-Hernández A, García Piñón F, Juan-Vidal Ó. Geriatric assessment in clinical practice for patients with stage IV non-small-cell lung cancer: The Grup de Investigació i Divulgació Oncològica experience. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(6):e12950.
168. Ruiz J, Miller AA, Tooze JA, Crane S, Petty WJ, Gajra A, et al. Frailty assessment predicts toxicity during first cycle chemotherapy for advanced lung cancer regardless of chronologic age. *J Geriatr Oncol*. enero de 2019;10(1):48-54. doi:10.1016/j.jgo.2018.06.007 PubMed PMID: 30005982.
169. Fletcher JA, Fox ST, Reid N, Hubbard RE, Ladwa R. The impact of frailty on health outcomes in older adults with lung cancer: A systematic review. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33:100652.
170. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2(1):1.

171. Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. En: *Seminars in radiation oncology*. Elsevier; 2012. p. 272-6.
172. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;33(2):143-8.
173. Magnuson A, Allore H, Cohen HJ, Mohile SG, Williams GR, Chapman A, et al. Geriatric assessment with management in cancer care: current evidence and potential mechanisms for future research. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(4):242-8.
174. 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(24):2595.
175. Kenis C, Decoster L, Bastin J, Bode H, Van Puyvelde K, De Grève J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving chemotherapy: a multicenter prospective study. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(3):196-205.
176. Martin FC, O'Halloran AM. Tools for assessing frailty in older people: general concepts. *Frailty Cardiovasc Dis Res Elder Popul*. 2020;9-19.
177. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-56.
178. 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. *The oncologist*. 2015;20(4):379-85.
179. Repetto L, Frattino 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(2):494-502.
180. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: a retrospective, single institutional study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179694.
181. Overcash J, Cope DG, Cleave JHV. Frailty in Older Adults: Assessment, support, and treatment implications in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2018;22.
182. Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(3):205-10.
183. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control*. 2007;14(1):7-12.
184. Barber JH, Wallis JB, McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care. *J R Coll Gen Pract*. 1980;30(210):49.
185. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann*

- Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. agosto de 2012;23(8):2166-72. doi:10.1093/annonc/mdr587 PubMed PMID: 22250183.
186. Bielderma A, van der Schans CP, van Lieshout MRJ, de Greef MH, Boersma F, Krijnen WP, et al. Multidimensional structure of the Groningen Frailty Indicator in community-dwelling older people. *BMC Geriatr*. 2013;13(1):86.
 187. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S, Tournigand C, et al. Optimizing the G8 screening tool for older patients with cancer: diagnostic performance and validation of a six-item version. *The Oncologist*. 2016;21(2):188-95.
 188. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 16 de enero de 1999;353(9148):205-6. doi:10.1016/S0140-6736(98)04402-X PubMed PMID: 9923878.
 189. Meldon SW, Mion LC, Palmer RM, Drew BL, Connor JT, Lewicki LJ, et al. A brief risk-stratification tool to predict repeat emergency department visits and hospitalizations in older patients discharged from the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003;10(3):224-32.
 190. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691-9.
 191. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2014;26(2):288-300.
 192. Puts MT, Alibhai SM. Fighting back against the dilution of the comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(1):3-5.
 193. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):e437-44.
 194. Garcia MV, Agar MR, Soo WK, To T, Phillips JL. Screening Tools for Identifying Older Adults With Cancer Who May Benefit From a Geriatric Assessment: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 1 de abril de 2021;7(4):616-27. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6736 PubMed PMID: 33443547.
 195. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_suppl):9001-9001.
 196. Liuu E, Canoui-Poitaine F, Tournigand C, Laurent M, Chaubet M, Caillet P, et al. External validation of the G-8 geriatric screening tool to identify vulnerable elderly cancer patients: The ELCAPA-02 study. *J Geriatr Oncol*. 2012;3:S45-6.
 197. Stokoe JM, Pearce J, Sinha R, Ring A. G8 and VES-13 scores predict chemotherapy toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2012;3:S81.

198. Kitamura H, Nagashima F, Miyajima K, Takasu A, Kasuga A, Naruge D, et al. Continuous comprehensive geriatric assessment could predict the prognosis in elderly cancer patients. *J Geriatr Oncol.* 2013;4:S82-3.
199. Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, et al. Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014;23(3):401-12.
200. Pottel L, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Van Den Noortgate N, Duprez F, et al. Determination of an adequate screening tool for identification of vulnerable elderly head and neck cancer patients treated with radio (chemo) therapy. *J Geriatr Oncol.* 2012;3(1):24-32.
201. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(6):M366-72.
202. Soubeyran P, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Blanc-Bisson C, Mertens C, Blanc J, et al. Prediction of early death risk in the elderly with cancer: results of a prospective multicentric study of 364 patients under chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(18_suppl):9040-9040.
203. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1824-31.
204. 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.
205. Petit-Monéger A, Rainfray M, Soubeyran P, Bellera CA, Mathoulin-Pélissier S. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(2):99-107.
206. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Rouch I, Letenneur L, Dartigues JF. Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1999;54(5):P293-303.
207. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, et al. Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2017;83:211-9.
208. van Walree IC, Vondeling AM, Vink GR, van Huis-Tanja LH, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, et al. Development of a self-reported version of the G8 screening tool. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(6):926-30.
209. van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(6):847-58.

210. Decoster L, Kenis C, Naessens B, Houbier G, De Man M, Lambrecht G, et al. Integrating geriatric assessment in the first line chemotherapy treatment in older patients with metastatic colorectal cancer: results of a prospective observational cohort study (AVAPLUS). *J Geriatr Oncol*. 2018;9(2):93-101.
211. Middelburg JG, Mast ME, de Kroon M, Jobsen JJ, Rozema T, Maas H, et al. Timed get up and go test and geriatric 8 scores and the association with (chemo-) radiation therapy noncompliance and acute toxicity in elderly cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(4):843-9.
212. Fagard K, Casaer J, Wolthuis A, Flamaing J, Milisen K, Lobelle JP, et al. Value of geriatric screening and assessment in predicting postoperative complications in patients older than 70 years undergoing surgery for colorectal cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017;8(5):320-7.
213. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Iida H, Inoue K, Nagashima F, et al. Geriatric assessment as a predictor of postoperative complications in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(2):205-14.
214. Silvestri T, Pavan N, Boschian R, Di Cosmo G, Celia A, Liguori G, et al. A MULTICENTRE ANALYSIS OF THE ROLE OF THE G8 SCREENING TOOL IN THE ASSESSMENT OF PERI-OPERATIVE AND FUNCTIONAL OUTCOME IN ELDERLY PATIENTS WITH KIDNEY TUMOURS: MP59-03. *J Urol*. 2018;199(4):e782.
215. Aparicio T, Bouché O, Francois E, Retornaz F, Barbier E, Taieb J, et al. Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab+ chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2018;97:16-24.
216. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):323-36.
217. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, De Droogh E, Galdermans D, Mebis J, et al. Geriatric screening results and the association with severe treatment toxicity after the first cycle of (radio) chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(2):179-84.
218. Gangopadhyay A. Predictors of chemoradiation related febrile neutropenia prophylaxis in older adults—Experience from a limited resource setting. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2018;23(3):228-31.
219. Bonomo P, Desideri I, Loi M, Russo ML, Olmetto E, Maragna V, et al. Elderly patients affected by head and neck squamous cell carcinoma unfit for standard curative treatment: Is de-intensified, hypofractionated radiotherapy a feasible strategy? *Oral Oncol*. 2017;74:142-7.
220. Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, et al. G-8 indicates overall and quality-adjusted survival in older head and neck cancer patients treated with curative radiochemotherapy. *BMC Cancer*. 2015;15(1):875.

221. Matsushita K, Sandhu J, Horie S, Endo F, Shimbo M, Narimoto K, et al. THE ROLE OF G8 SCREENING TOOL IN THE ASSESSMENT OF SURGICAL OUTCOME OF ELDERLY PATIENTS (= 75 YO) WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER: A PILOT STUDY: MP16-04. *J Urol*. 2018;199(4):e198.
222. Souwer ET, Verweij NM, van den Bos F, Bastiaannet E, Slangen RM, Steup WH, et al. Risk stratification for surgical outcomes in older colorectal cancer patients using ISAR-HP and G8 screening tools. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(2):110-4.
223. Agemi Y, Miyazaki K, Misumi Y, Sato A, Ishii M, Nakamura Y, et al. Prospective evaluation of the G8 and dementia screening scores (DSS) for frailty in elderly patients (pts) with lung cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
224. Bononi A, Inno A, Borghi M, Tesi P, Barile C, Crepaldi G, et al. The prognostic value of rapid screening tests (RST) in geriatric assessment of patients with cancer over 70. *American Society of Clinical Oncology*; 2013.
225. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero JM, Sanchez M, Mari V, Moranne O, et al. Predicting early death in older adults with cancer. *Eur J Cancer*. 2018;100:65-74.
226. Decoster L, Vanacker L, Kenis C, Prenen H, Van Cutsem E, Van Der Auwera J, et al. Relevance of geriatric assessment in older patients with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(3):e221-9.
227. Denewet N, De Breucker S, Luce S, Kennes B, Higuët S, Pepersack T. Comprehensive geriatric assessment and comorbidities predict survival in geriatric oncology. *Acta Clin Belg*. 2016;71(4):206-13.
228. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):19-26.
229. Molina-Garrido MJ, Mora-Rufete A. Frailty screening questionnaires and their role as predictors of survival in elderly cancer patients: ONCOFRAGIL project. Preliminary results. *Eur Geriatr Med*. 2013;4:S88-9. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eurger.2013.07.289>
230. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1858-69.
231. Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol*. 2003;1(4 Suppl 2):11-7.
232. Lyman GH. Undertreatment of cancer patients with chemotherapy is a global concern. *J Oncol Pract*. 2008;4(3):114.
233. Malik MK, Tartter PI, Belfer R. Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013(1):893104.
234. Monroe MM, Myers JN, Kupferman ME. Undertreatment of thick head and neck melanomas: an age-based analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4362-9.

235. Weiss A, Noorbaksh A, Tokin C, Chang D, Blair SL. Hormone receptor-negative breast cancer: undertreatment of patients over 80. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3274-8.
236. Noon AP, Albertsen PC, Thomas F, Rosario DJ, Catto JWF. Competing mortality in patients diagnosed with bladder cancer: evidence of undertreatment in the elderly and female patients. *Br J Cancer*. 2013;108(7):1534-40.
237. Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*.
238. Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *The Oncologist*. 2014;19(10):1056-68.
239. LZ R. Freeman award lecture: comprehensive geriatric assessment: from miracle to reality. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2004;59(5):473-7.
240. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to stop saying geriatric assessment is too time consuming. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2871-4.
241. Puts MTE, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SMH. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(15):1134-64.
242. Puts MTE, Santos B, Hardt J, Monette J, Girre V, Atenafu EG, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol*. 2014;25(2):307-15.
243. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy—a systematic review. *Leuk Res*. 2014;38(3):275-83.
244. Parks RM, Lakshmanan R, Winterbottom L, Al Morgan D, Cox K, Cheung KL. Comprehensive geriatric assessment for older women with early breast cancer—a systematic review of literature. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):88.
245. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM, Van de Loosdrecht AA, Verheul HMW. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1914-8.
246. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel Huinink D, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients—a systematic review. *Acta Oncol*. 2014;53(3):289-96.
247. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1306-12.
248. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Saldaña J, Feliú J, Antonio M, et al. Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol*. 2018;9(4):337-45.
249. Wildiers H, Kenis C. Comprehensive geriatric assessment (CGA) in older oncological patients: why and how? *J Geriatr Oncol*. 2012;3(2):174-6.

250. 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1290-6.
251. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, et al. Geriatric assessment-guided care processes for older adults: a Delphi consensus of geriatric oncology experts. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(9):1120-30.
252. O'Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24(4):574-89.
253. WHO. WHO Global Report on Falls: Prevention in Older Age. World Health Organization; 2007.
254. Puts MT, Monette J, Girre V, Wolfson C, Monette M, Batist G, et al. The fall rate of older community-dwelling cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):775-83.
255. Spoelstra S, Given B, von Eye A, Given C. Fall risk in community-dwelling elderly cancer survivors: a predictive model for gerontological nurses. *J Gerontol Nurs*. 2010;36(2):52-60.
256. Overcash J. Prediction of falls in older adults with cancer: a preliminary study. En: *Oncology nursing forum*. 2007.
257. Overcash JA, Beckstead J. Predicting falls in older patients using components of a comprehensive geriatric assessment. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(6).
258. Robb C, Boulware D, Overcash J, Extermann M. Patterns of care and survival in cancer patients with cognitive impairment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74(3):218-24.
259. Riechelmann RP, Saad ED. A systematic review on drug interactions in oncology. *Cancer Invest*. 2006;24(7):704-12.
260. Puts MT, Monette J, Girre V, Costa-Lima B, Wolfson C, Batist G, et al. Potential medication problems in older newly diagnosed cancer patients in Canada during cancer treatment: a prospective pilot cohort study. *Drugs Aging*. 2010;27(7):559-72.
261. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):592-600.
262. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *The oncologist*. 2010;15(5):507-22.
263. Seeman TE, Kaplan GA, Knudsen L, Cohen R, Guralnik J. Social network ties and mortality among tile elderly in the Alameda County Study. *Am J Epidemiol*. 1987;126(4):714-23.
264. Hurria A, Wildes T, Blair SL, Browner IS, Cohen HJ, Deshazo M, et al. Senior adult oncology, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(1):82-126.
265. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.

266. Mohile SG, Xian Y, Dale W, Fisher SG, Rodin M, Morrow GR, et al. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(17):1206-15.
267. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange JL, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging.* 2014;1645-60.
268. 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.
269. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol.* julio de 2022;13(6):761-77. doi:10.1016/j.jgo.2022.04.008 PubMed PMID: 35545495.
270. Chuang MH, Chen JY, Tsai WW, Lee CW, Lee MC, Tseng WH, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on the risk of adverse events in the older patients receiving anti-cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2022;51(7):afac145.
271. Alexander K, Shahrokni A, Sarraf S, Grodzicki BK. Geriatric assessment in older cancer patients and its potential impact on surgical treatment decisions. En: *JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA*; 2018. p. S233-S233.
272. Bossi P, Esposito A, Vecchio S, Nicolai P, Tarsitano A, Mirabile A, et al. 864MO Role of geriatric assessment in tailoring treatment of locally advanced head and neck cancer: The ELDERLY study. *Ann Oncol.* 2021;32:S789.
273. Festen S, Kok M, Hopstaken JS, van der Wal-Huisman H, van der Leest A, Reyners AK, et al. How to incorporate geriatric assessment in clinical decision-making for older patients with cancer. An implementation study. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(6):951-9.
274. Garric M, Sourdret S, Cabarrou B, Steinmeyer Z, Gauthier M, Ysebaert L, et al. Impact of a comprehensive geriatric assessment on decision-making in older patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol.* 2021;106(5):616-26.
275. Gunaydin UM, Tufan Cincin A, Gunaydin S, Dane F, Babacan N, Ozturk MA, et al. Analysis of feasibility of geriatric assessment tools in elderly cancer patients and effects on anti-cancer treatment planning. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
276. Plana M, Taberna M, Llop S, Honorato M, Vilajosana E, Linares I, et al. 932P Impact of geriatric assessment on the management of older head and neck cancer patients. *Ann Oncol.* 2020;31:S669.
277. Almugbel FA, Timilshina N, AlQurini N, Loucks A, Jin R, Berger A, et al. Role of the vulnerable elders survey-13 screening tool in predicting treatment plan modification for older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2021;12(5):786-92.

278. Aliamus V, Adam C, Druet-Cabanac M, Dantoine T, Vergnenègre A. Geriatric assessment contribution to treatment decision-making in thoracic oncology. *Rev Mal Respir.* 2011;28(9):1124-30.
279. Blanco R, Capo M, Libran AM, Alfaro J, Dotor E, Fernandez L, et al. Multidisciplinary treatment planning in elderly patients with cancer: a prospective observational study. *J Community Support Oncol.* 2016;14:466-72.
280. Boulahssass R, Gonfrier S, Isabelle B, Evesque L, Gary A, Hannoun Levi JM, et al. Influence of the comprehensive geriatric assessment (CGA) in elderly metastatic cancer patients. Analysis from a prospective cohort of 1048 patients. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
281. Caillet P, Canoui-Poitrine 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.
282. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79(3):302-7.
283. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, Gridel G, Mosseri V, Bouleuc C, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):724-30.
284. Horgan AM, Leighl NB, Coate L, Liu G, Palepu P, Knox JJ, et al. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *Am J Clin Oncol.* 2012;35(4):322-8.
285. Huillard O, Boudou-Rouquette P, Chahwakilian A, Montheil V, Thomas-Schoemann A, Orvoen G, et al. Multidisciplinary risk assessment to reveal cancer treatments in complex cancer patients. *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
286. Mertens C, Le Caer H, Ortholan C, Blot E, Even C, Rousselot H, et al. The ELAN-ONCOVAL (ELderly heAd and Neck cancer-Oncology eValuation) study: Evaluation of the feasibility of a suited geriatric assessment for use by oncologists to classify patients as fit or unfit. *Ann Oncol.* 2017;28:v375-6.
287. Odetto D, Smietniansky M, Noll F, Boietti B, Perrotta M. Impact of a geriatric consultation in the decision making process for patients with gynecological cancer. En: *INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA ...*; 2016. p. 1175-1175.
288. Bugat MER, Gerard S, Balardy L, Beyne-Rauzy O, Boussier N, Perrin A, et al. Impact of an oncogeriatric consulting team on therapeutic decision-making. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(5):473-8.
289. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, Flamaing J, Conings G, De Grève J, et al. The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(3):235-41.

290. Derman BA, Kordas K, Ridgeway J, Chow S, Dale W, Lee SM, et al. Results from a multidisciplinary clinic guided by geriatric assessment before stem cell transplantation in older adults. *Blood Adv.* 2019;3(22):3488-98.
291. DuMontier C, Uno H, Hsieh T, Zhou G, Chen R, Magnavita ES, et al. Randomized controlled trial of geriatric consultation versus standard care in older adults with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2021;107(5):1172.
292. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):e214158-e214158.
293. 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;124(12):1949-58.
294. 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. *The Lancet.* 2021;398(10314):1894-904.
295. Nadaraja S, Matzen LE, Jørgensen TL, Dysager L, Knudsen AØ, Jeppesen SS, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(3):488-95.
296. Henriquez Santos G, de la O Murillo A, Soto Perez De Celis E. Effect of a geriatric management unit on the outcomes of hospitalized older adults with cancer in Mexico. Wolters Kluwer Health; 2021.
297. Soo WK, 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. American Society of Clinical Oncology; 2020.
298. 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.
299. Fletcher J, Sanmugarajah J, Caird S, Allen M, Quennell A, Powell M. Assessing treatment tolerability after geriatric assessment in the senior oncology clinic at the gold coast university hospital. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13:122-122.
300. Hempenius L, Slaets JP, van Asselt D, de Bock GH, Wiggers T, van Leeuwen BL. Outcomes of a geriatric liaison intervention to prevent the development of postoperative delirium in frail elderly cancer patients: report on a multicentre, randomized, controlled trial. *PloS One.* 2013;8(6):e64834.
301. Ho MF, Dai DLK, Lee JFY. A randomized controlled clinical trial to assess the impact of enhanced geriatric input on elderly patients undergoing colorectal cancer surgery. *Surg Pr.* 2017;21:4.
302. 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(9):1435-44.

303. Magnuson A, Lemelman T, Pandya C, Goodman M, Noel M, Tejani M, et al. Geriatric assessment with management intervention in older adults with cancer: a randomized pilot study. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):605-13.
304. Mak TWC, Dai DLK, Leung WW, Lee JFY, Ng SSM. A pilot study of enhanced geriatric input in management of elderly patients undergoing colorectal cancer surgery: LTP072. *Colorectal Dis*. 2014;16:56.
305. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Bakka AO, Jordhøy MS, Skovlund E, et al. Preoperative geriatric assessment and tailored interventions in frail older patients with colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2018;20(1):16-25.
306. Pattinson J, Sims A, Cowley A, Masud T, Morris R. Does comprehensive geriatric assessment affect decision-making & outcomes for older adults treated for upper gastrointestinal cancer. *Eur Geriatr Med*. 2016;7:S101.
307. Puts MT, Sattar S, Kulik M, MacDonald ME, McWatters K, Lee K, et al. A randomized phase II trial of geriatric assessment and management for older cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018;26(1):109-17.
308. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6):798-803.
309. Puts M, Alqurini N, Strohschein F, Monette J, Wan-Chow-Wah D, Koneru R, et al. Comprehensive geriatric assessment and management for Canadian elders with Cancer: The 5C study. Wolters Kluwer Health; 2021.
310. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(4):278-86.
311. Devitt C, Patel D, Mahboubi Ardakani R, Poovathoor S, Jin Z, Moller D. Biomarkers and clinical evaluation in the detection of frailty. *Int J Mol Sci*. 2025;26(16):7888.
312. Fritzschschafft L, Boehm F, Rothenbacher D, Denking M, Dallmeier D. Association of Blood Biomarkers with Frailty—A Mapping Review. *Ageing Res Rev*. 2025;102761.
313. Brouwers B, Dalmaso B, Hatse S, Laenen A, Kenis C, Swerts E, et al. Biological ageing and frailty markers in breast cancer patients. *Aging*. 2015;7(5):319.
314. Nishijima TF, Deal AM, Williams GR, Guerard EJ, Nyrop KA, Muss HB. Frailty and inflammatory markers in older adults with cancer. *Aging*. 2017;9(3):650.
315. Kim SH, Kim JW, Hwang IG, Jang JS, Hong S, Kim TY, et al. Serum biomarkers for predicting overall survival and early mortality in older patients with metastatic solid tumors. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(5):749-56.
316. Barcaglioni GC, Tisserand J, Valero S, Bouchaert P, Bouisset M, Favard E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a predictor for mortality and unplanned hospital readmissions in patients aged 75 years and older with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2025;16(7):102316.

317. Zhang L, Yang P, Yin F, Zhang J, Zhao B, Zhou J. Association between frailty and hypoproteinaemia in older patients: meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatr*. 2024;24(1):689.
318. Falandry C, Gilson E, Rudolph KL. Are aging biomarkers clinically relevant in oncogeriatrics? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(3):257-65.
319. Sass D, Parmelee Streck B, Guedes VA, Cooper D, Guida JL, Armstrong TS. Blood-based biomarkers of frailty in solid tumors: a systematic review. *Front Public Health*. 2023;11:1171243.
320. Akagunduz B, Ergün Y, Akbas N, Akagündüz D, Karaog A, Soysal P. Blood-based biomarkers of frailty in older patients with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2025;19(1):25-32.
321. Mitnitski A, Collerton J, Martin-Ruiz C, Jagger C, von Zglinicki T, Rockwood K, et al. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Med*. 2015;13(1):161.
322. Wang H, Qiu Y, Li N, Zhou X, Chen D. Frailty and Anemia in Geriatric Care: A Retrospective Cohort Study. *AJN Am J Nurs*. 2025;125(11):e1-6.
323. Mailliez A, Leroy M, Génin M, Drumez E, Puisieux F, Beuscart JB, et al. Development and validation of a biological frailty score based on CRP, haemoglobin, albumin and vitamin D within an electronic health record database in France: a cross-sectional study. *BMJ Public Health*. 2025;3(1).
324. Hernández B, Fuentes E, Palomo I, Alarcón M. Increased platelet function during frailty. *Exp Hematol*. 2019;77:12-25. e2.
325. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, Marrugat J, Sáez C, Alarcón M, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radic Biol Med*. 2020;149:64-71.
326. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8.
327. Salvioli S, Basile MS, Bencivenga L, Carrino S, Conte M, Damanti S, et al. Biomarkers of aging in frailty and age-associated disorders: State of the art and future perspective. *Ageing Res Rev*. 2023;91:102044.
328. Ramakrishnan P, Alyousefi N, Abdul-Rahman PS, Kamaruzzaman SB, Chin AV, Tan MP. A systematic review of studies comparing potential biochemical biomarkers of frailty with frailty assessments. *Eur Geriatr Med*. 2017;8(5-6):397-407.
329. Zhang L, Zeng X, He F, Huang X. Inflammatory biomarkers of frailty: A review. *Exp Gerontol*. 2023;179:112253.
330. Han S, Zhang Z, Cheng S, Han Y, Wang Q, Xi Y, et al. Correlations between frailty index and inflammatory markers derived from blood cell count in the United States. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3408.

331. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in aging: Trends and clinical implications. *Exp Gerontol*. 2025;112908.
332. Paganelli R, Di Iorio A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in aging and immunosenescence. *Exploration of Immunology*. Open Exploration; 2025.
333. Harneshaug M, Kirkhus L, Benth JŠ, Grønberg BH, Bergh S, Whist JE, et al. Screening for frailty among older patients with cancer using blood biomarkers of inflammation. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):272-8.
334. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
335. Chen KH, Tsang NM, Chou WC, Tai SF, Liu SC, Lei KF, et al. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in older patients with metastatic cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(5):757-62.
336. Nishijima TF, Deal AM, Lund JL, Nyrop KA, Muss HB, Sanoff HK. Inflammatory markers and overall survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(2):279-84.
337. Tang WZ, Tan ZKK, Qiu LY, Chen JQ, Jia K. Prevalence and unfavorable outcome of frailty in older adults with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2024;32(2):115.
338. To TL, Doan TN, Ho WC, Liao WC. Prevalence of frailty among community-dwelling older adults in asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Healthc (Basel)*. 2022; 10 (5): 895. MDPI.
339. Kim DH, Rockwood K. Frailty in older adults. *N Engl J Med*. 2024;391(6):538-48.
340. Bennett JA, Winters-Stone KM, Dobek J, Nail LM. Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors. *Oncol Nurs Forum*. 1 de mayo de 2013;40(3):E126-134. doi:10.1188/13.ONF.E126-E134 PubMed PMID: 23615146; PubMed Central PMCID: PMC3988495.
341. Lee DR, Kawas CH, Gibbs L, Corrada MM. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in individuals aged 90 and older: the 90+ study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(11):2257-62.
342. Man S, Wu X, Huang H, Yu J, Xia L. Frailty in middle-aged and older adult postoperative patients with gynecological malignancies structural equation modeling. *Front Public Health*. 2024;12:1431048.
343. Cham S, Kumar A, Walter LC, Lichtman S, Tew WP. Understanding frailty and the role of patient-centered care for older adults with gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2025;196:42-53.
344. Krenzlin H, Jankovic D, Alberter C, Kalasauskas D, Westphalen C, Ringel F, et al. Frailty in glioblastoma is independent from chronological age. *Front Neurol*. 2021;12:777120.
345. Mafla-España MA, Torregrosa MD, Cauli O. Analysis of frailty syndrome in men with metastatic prostate cancer: a scoping review. *J Pers Med*. 2023;13(2):319.

346. Sun L, Ren G, Wang Q, Zhang X, Hua H, Gu Y. Incidence and influencing factors of postoperative frailty in elderly prostate cancer patients: a cross-sectional study. *Front Med.* 2025;12:1649127.
347. Meissner VH, Imhof K, Jahn M, Lunger L, Dinkel A, Schiele S, et al. Frailty in long-term prostate cancer survivors and its association with quality of life and emotional health. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;23(1).
348. Pathak N, Papadopoulos E, Kumar V, Alibhai S. Frailty in older adults with prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(1):14-20.
349. Liu S, Su M, Liu L, Wang Q, Qin T, Wang F. Frailty level, cancer history and healthcare utilization among older adults: Results from the US National Health Interview Survey. *Asia-Pac J Oncol Nurs.* 2025;100736.
350. Zhang D, Mobley EM, Manini TM, Leeuwenburgh C, Anton SD, Washington CJ, et al. Frailty and risk of mortality in older cancer survivors and adults without a cancer history: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2014. *Cancer.* 2022;128(15):2978-87.
351. Pamoukdjian F, Laurent M, Martinez-Tapia C, Rolland Y, Paillaud E, Canoui-Poitrene F. Frailty parameters, morbidity and mortality in older adults with cancer: a structural equation modelling approach based on the Fried phenotype. *J Clin Med.* 2020;9(6):1826.
352. Ørum M, Gregersen M, Jensen K, Meldgaard P, Damsgaard EMS. Frailty status but not age predicts complications in elderly cancer patients: a follow-up study. *Acta Oncol.* 2018;57(11):1458-66.
353. Fletcher J, Reid N, Hubbard RE, Berry R, Weston M, Walpole E, et al. Frailty index, not age, predicts treatment outcomes and adverse events for older adults with cancer. *J Frailty Aging.* 2024;13(4):487-94.
354. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol Ser A.* 2019;74(5):659-66.
355. Feng Z, Ma Z, Hu W, He Q, Li T, Chu J, et al. Bidirectional association between multimorbidity and frailty and the role of depression in older Europeans. *J Gerontol Ser A.* 2023;78(11):2162-9.
356. Gobbens RJ, Kuiper S, Dijkshoorn H, van Assen MA. Associations of individual chronic diseases and multimorbidity with multidimensional frailty. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024;117:105259.
357. Jeon M, Jang H, Lim A, Kim S. Frailty and its associated factors among older adults with cancer undergoing chemotherapy as outpatients: A cross-sectional study. *Eur J Oncol Nurs.* 2022;60:102192.
358. Kiss N, Abbott G, Daly RM, Denehy L, Edbrooke L, Baguley BJ, et al. Multimorbidity and the risk of malnutrition, frailty and sarcopenia in adults with cancer in the UK Biobank. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024;15(5):1696-707.

359. Liu Y, Zhang L, Li X, Luo A, Guo S, Liu X, et al. Prevalence and risk factors of frailty in older adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2024;19(10):e0309837.
360. Miao Z, Zhang Q, Yin J, Li L, Feng Y. Impact of frailty on mortality, hospitalization, cardiovascular events, and complications in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):116.
361. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Murata K. Relationship between frailty and mortality, hospitalization, and cardiovascular diseases in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):81.
362. Li BH, Sang N, Zhang MY, Liu ZR, Fang RX, Liu WJ, et al. The prevalence and influencing factors of frailty in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2024;56(2):767-79.
363. Zhang F, Wang H, Bai Y, Zhang Y, Huang L, Zhang H. Prevalence of physical frailty and impact on survival in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2023;24(1):258.
364. Zhang XM, Wu XJ, Cao J, Jiao J, Chen W. Association between cognitive frailty and adverse outcomes among older adults: a meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(9):817-25.
365. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2019;6:26.
366. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(7):1432-44.
367. Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, Cherubini A, Cruz-Jentoft AJ, Curtin D, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2019;10(1):9-36.
368. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Holleczer B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):e27-32.
369. Shmuel S, Lund JL, Alvarez C, Hsu CD, Palta P, Kucharska-Newton A, et al. Polypharmacy and incident frailty in a longitudinal community-based cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2482-9.
370. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Arastu A, Xu H, Obrecht S, et al. Associations of polypharmacy and inappropriate medications with adverse outcomes in older adults with cancer: a systematic review and meta-analysis. *The oncologist*. 2020;25(1):e94-108.
371. Hsieh TT, DuMontier C, Jaung T, Bahl NE, Hawley CE, Mozessohn L, et al. Association of polypharmacy and potentially inappropriate medications with frailty among older adults with blood cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):915-923. e5.

372. Randles MA, O'Mahony D, Gallagher PF. Frailty and potentially inappropriate prescribing in older people with polypharmacy: a bi-directional relationship? *Drugs Aging*. 2022;39(8):597-606.
373. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol*. 2013;24:vii36-40.
374. Andrade C. Sedative hypnotics and the risk of falls and fractures in the elderly. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(3):19106.
375. Capiou A, Huys L, van Poelgeest E, van der Velde N, Petrovic M, Somers A, et al. Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):697-708.
376. McMillan JM, Aitken E, Holroyd-Leduc JM. Management of insomnia and long-term use of sedative-hypnotic drugs in older patients. *Cmaj*. 2013;185(17):1499-505.
377. Wu CS, Tseng HY, Lee CY, Wu IC, Chang HY, Hsu CC, et al. Interactions of insomnia and sedative-hypnotic drug use associated with frailty over time among older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(6):438-48.
378. Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SM, Bergerot C, Brintzenhofesoc K, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(26):4293-312.
379. Gattani S, Ramaswamy A, Noronha V, Castelino R, Kumar S, Rao AR, et al. ECOG performance status as a representative of deficits in older Indian patients with cancer: A cross-sectional analysis from a large cohort study. *Cancer Res Stat Treat*. 2022;5(2):256-62.
380. Liposits G, Ryg J, Skuladottir H, Winther SB, Möller S, Hofslø E, et al. 410P Prognostic value of baseline ECOG performance status, frailty phenotype, and geriatric screening tools (G8 and VES-13) in vulnerable older patients with metastatic colorectal cancer: The randomized NORDIC9-study. *Ann Oncol*. 2022;33:S723.
381. Parala-Metz A, Lasheen W, Haggstrom DE, Induru RR, Caprio AJ, Walsh D. Is Karnofsky performance scale a proxy measure of frailty phenotype in older adults with cancer? *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
382. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1.
383. Theou O, Cann L, Blodgett J, Wallace LM, Brothers TD, Rockwood K. Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Res Rev*. 2015;21:78-94.
384. Sheehan KJ, O'Connell MD, Cunningham C, Crosby L, Kenny RA. The relationship between increased body mass index and frailty on falls in community dwelling older adults. *BMC Geriatr*. 2013;13(1):132.
385. Rutherford M, Downer B, Li CY, Chou LN, Al Snih S. Body mass index and physical frailty among older Mexican Americans: Findings from an 18-year follow up. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274290.

386. Sun Q, Xia X, He F. Longitudinal association between body mass index (BMI), BMI trajectories and the risk of frailty among older adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024;124:105467.
387. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):513-37.
388. Roh E, Choi KM. Health consequences of sarcopenic obesity: a narrative review. *Front Endocrinol.* 2020;11:332.
389. Gengxin Y, Xuehan M, Xinyu W, Yali Y, Yiran X, Lishuang Z, et al. Association between sarcopenic obesity and risk of frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2025;54(1):afae286.
390. Yang M, Hu M, Zhang Y, Jia S, Sun X, Zhao W, et al. Sarcopenic obesity is associated with frailty among community-dwelling older adults: findings from the WCHAT study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):863.
391. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008;9(7):629-35.
392. Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Ann Oncol.* 2018;29:ii1-9.
393. Ligibel JA, Schmitz KH, Berger NA. Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. *Transl Cancer Res.* 2020;9(9):5760.
394. Liu C, Liu T, Deng L, Zhang Q, Song M, Shi J, et al. Sarcopenic obesity and outcomes for patients with cancer. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2417115-e2417115.
395. Ho YW, Tang WR, Chen SY, Lee SH, Chen JS, Hung YS, et al. Association of frailty and chemotherapy-related adverse outcomes in geriatric patients with cancer: a pilot observational study in Taiwan. *Aging.* 2021;13(21):24192.
396. Raza S, Rudolph JL, Mujahid N, Zhou E, Neupane I, Singh M, et al. Assessment of frailty and risk of chemotherapy toxicity at a geriatric-oncology multidisciplinary clinic. *R I Med J.* 2023;106(4):13-8.
397. 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;10(1):31-41.
398. Ferrero A, Villa M, Tripodi E, Fuso L, Menato G. Can Vulnerable Elders Survey-13 predict the impact of frailty on chemotherapy in elderly patients with gynaecological malignancies? *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12298.
399. Lee Jr HJ, Boscardin J, Walter LC, Smith AK, Cohen HJ, Giri S, et al. Associations of frailty with survival, hospitalization, functional decline, and toxicity among older adults with advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist.* 2025;30(8):oyae349.

400. Pearce J, Martin S, Heritage S, Khoury EG, Kucharczak J, Nuamek T, et al. Frailty and outcomes in adults undergoing systemic anticancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2025;djaf017.
401. Baxter MA, Rowe M, Zucker K, Peters AL, Rohan M, Marsh A, et al. UK national observational cohort study investigating Tolerance of Anti-cancer Systemic Therapy in the Elderly: the TOASTIE study. *BMJ Oncol.* 2024;3(1):e000459.
402. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga ANM, van Tinteren H, Nortier JW, 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;23(1):81-7.
403. Klepin HD, Sun CL, Smith DD, Elias R, Trevino KM, Bryant AL, et al. Predictors of unplanned hospitalizations among older adults receiving cancer chemotherapy. *JCO Oncol Pract.* 2021;17(6):e740-52.
404. Mohamed MR, Loh KP, Mohile SG, Sohn M, Webb T, Wells M, et al. External validation of risk factors for unplanned hospitalization in older adults with advanced cancer receiving chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(3):273-280. e3.
405. Feliu J, Espinosa E, Basterretxea L, Paredero I, Llabrés E, Jiménez-Munárriz B, et al. Prediction of unplanned hospitalizations in older patients treated with chemotherapy. *Cancers.* 2021;13(6):1437.
406. Hu FH, Feng LP, Jia YJ, Ge MW, Shen LT, Liu P, et al. Frailty and all-cause and cancer-related mortality in cancer patients: A prospective cohort study. *Eur J Oncol Nurs.* 2024;71:102667.
407. Rao AR, Noronha V, Ramaswamy A, Kumar A, Pillai A, Gattani S, et al. Correlation of the geriatric assessment with overall survival in older patients with cancer. *Clin Oncol.* 2024;36(1):e61-71.
408. Chen S, Ma T, Cui W, Li T, Liu D, Chen L, et al. Frailty and long-term survival of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(7):1485-94.
409. Mullen MM, McKinnish TR, Fiala MA, Zamorano AS, Kuroki LM, Fuh KC, et al. A deficit-accumulation frailty index predicts survival outcomes in patients with gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):700-4.
410. Jia S, Zhang M. Frailty and the Survival of Patients With Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Res Nurs Health.* 2025;48(3):371-84.
411. Farcet A, de Decker L, Pauly V, Rousseau F, Bergman H, Molines C, et al. Frailty Markers and Treatment Decisions in Patients Seen in Oncogeriatric Clinics: Results from the ASRO Pilot Study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149732. doi:10.1371/journal.pone.0149732 PubMed PMID: 26918947; PubMed Central PMCID: PMC4769181.
412. Fernández-Camacho E, Ferrer-Ramos C, Morillo-Macías V, Rodríguez-Cordón M, Sánchez-Iglesias Á, Beato-Tortajada I, et al. The impact of frailty screening on radiation treatment modification. *Cancers.* 2022;14(4):1072.

- 413. Aksoy RA, Kaya V. Frailty assessment in geriatric radiation oncology. *Adv Cancer Res.* 2024;164:283-309.
- 414. Puts MT, Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):403-11.
- 415. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gale CR, Cooper C, et al. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age.* 2013;35(3):963-71.
- 416. Furrer R, Handschin C. Biomarkers of aging: from molecules and surrogates to physiology and function. *Physiol Rev.* 2025;105(3):1609-94.
- 417. Riley RD, Snell KI, Ensor J, Burke DL, Harrell Jr FE, Moons KG, et al. Minimum sample size for developing a multivariable prediction model: PART II-binary and time-to-event outcomes. *Stat Med.* 2019;38(7):1276-96.
- 418. Harrell Jr FE. Multivariable modeling strategies. En: *Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis.* Springer; 2015. p. 63-102.

ANEXOS

ANEXO 1. APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA



OSI-Donostialdea

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación del Área Sanitaria de Gipuzkoa,

CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el Estudio Observacional titulado: *“Estudio piloto de fragilidad en pacientes mayores de 65 años valorados en CCEE Oncología Médica”*. Código de Protocolo: BAS-PIL-2019-01.

Versión Protocolo: 2 de 28 de Mayo de 2019

Y que este Comité reunido el día 18/06/2019 (recogido en acta 06/2019) ha decidido Aprobar dicho Estudio y que sea realizado por:

Laura Basterretxea Badiola – Oncología Médica – OSI Donostialdea

Lo que firmo en San Sebastián, a 18 de Junio de 2019

Fdo.: Jose Ignacio Emparanza

