



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA 
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina

Doctorado en Medicina – Programa de Doctorado 3139

**VALIDACIÓN PROSPECTIVA DE LA ESCALA GAH
(*GERIATRIC ASSESSMENT IN HEMATOLOGY*) EN
PACIENTES CON NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS
CRÓNICAS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Josefa Esperanza Marco Buades

Dirigida por:

Dr. Javier de la Rubia Comos

Dra. M^a Dolores Torregrosa Maicas

Valencia, junio de 2025

INFORME DEL DIRECTOR, TUTOR PARA EL DEPÓSITO DE LA TESIS

Directores

Dr. Javier de la Rubia Comos. N.I.F: 28461749P, Departamento: Hematología y Hemoterapia.
Centro: Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Dra. M^a Dolores Torregrosa Maicas. N.I.F: 24335873X, Departamento: Medicina. Universitat de València.

Como directores de la tesis doctoral “Validación prospectiva de la escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*) en pacientes con neoplasias linfoproliferativas crónicas” de Dña. Josefa Esperanza Marco Buades, estudiante del programa de doctorado 3139 Medicina (RD99/2011), de la Universitat de València, emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Valencia, 26 de mayo 2025

Firmado digitalmente por
FRANCISCO JAVIER|
DE LA RUBIA|COMOS DE LA RUBIA|COMOS
Fecha: 2025.05.26
12:48:09 +02'00'

Firmado: de la Rubia Comos, Javier

Firmado digitalmente
por MARIA DOLORES|
TORREGROSA|MAICAS
Fecha: 2025.06.03
08:21:06 +02'00'

Firmado: Torregrosa Maicas, M^a Dolores

**ESCUELA DE DOCTORADO
UNIVERSITAT DE VALENCIA**

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo y el cariño de muchas personas.

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis directores. Al Dr. De la Rubia, por su admirable e inagotable capacidad de esfuerzo, por su confianza al proponerme la idea del proyecto y brindarme la oportunidad para desarrollarlo, así como por su compromiso a lo largo de todo el proceso. A la Dra. Torregrosa, por su apoyo, su cercanía y dedicación en cada etapa de este trabajo.

A Mariano, por regalarme su amistad y su infinita generosidad. Por seguir siendo una fuente de inspiración y conocimiento. Por estar siempre a mi lado, y darme impulso cada vez que frenaba.

A mis compañeros del Servicio de Hematología del Hospital Dr. Peset. A Eva, y Miguel por su implicación en el reclutamiento de pacientes. A Guillermo y Fernando por su inestimable ayuda. A Ana por su cariño, buen humor y compartir conmigo el valor del trabajo en equipo.

A mis compañeros del Servicio de Hematología del Hospital General. A M.^a José y Carmen, gracias de corazón por ayudarme con la inclusión de pacientes y por vuestra cercanía. A María, por sus valiosos consejos y palabras de ánimo.

A mis padres, por su amor desinteresado, por enseñarme el valor del esfuerzo, de la responsabilidad y el compromiso.

A Carlos, gracias por estar presente en cada paso, por tu comprensión, ternura y amor. Por tu original sentido del humor y saber arrancarme una sonrisa incluso en momentos complicados.

A Carlos, Roberto y Blanca, porque sois mi motor, mi alegría y mi inspiración. Vuestras risas me enseñan lo que importa cada día.

Y, por supuesto, gracias a los pacientes que participaron en este estudio. Su colaboración ha sido esencial para que este trabajo pudiera llevarse a cabo.

ABREVIATURAS

AcMo: anticuerpo monoclonal

ADVANTAJE: acción conjunta europea sobre prevención de fragilidad

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria

ALT: alanina aminotransferasa

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

AST: aspartato aminotransferasa

AVD: actividades de la vida diaria

CARG: *Cancer and Aging Research Group*

CES-D: escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos

CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado

CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

CRASH: *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FA: fibrilación auricular

FLIPI: *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*

FRADEA: Fragilidad y Dependencia en Albacete

G8: *Geriatric 8*

GAH: *Geriatric Assessment in Hematology*

HR: *hazard ratio*

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IGVH: hipermutación de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina

INE: Instituto Nacional de Estadística

IPI-LLC: Índice Pronóstico Internacional de LLC

IQT: inmunquimioterapia

ITKB: inhibidor de tirosinquinasa de Bruton

LBDCG: linfoma b difuso de células grandes

LF: linfoma folicular

LH: linfoma de Hodgkin

LLC: leucemia linfocítica crónica

LMA: leucemia mieloide aguda

LNH: linfoma no Hodgkin

LZM: linfoma de la zona marginal

MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment - Short Form*

MM: mieloma múltiple

NCI: *National Cancer Institute*

OARS: *Older Americans Resources and Services*

OMS: Organización Mundial de la Salud

Pola-R-CHP: polatuzumab vedotin, rituximab, doxorrubicina y prednisona

QT: quimioterapia

R-B: rituximab y bendamustina

R-CHOP: rituximab, doxorrubicina, vincristina y prednisona

R-COMP: rituximab, doxorrubicina liposomal, vincristina y prednisona

R-CVP: rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona

R-FM: rituximab, fludarabina y mitoxantrona

R-MCP: rituximab con mitoxantrona, clorambucilo y prednisona

RC: remisión completa

REDECAN: Red Española de Registros del Cáncer

RP: remisión parcial

SEGG: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SG: supervivencia global

SIOG: Sociedad Internacional de Oncogeriatría

SLP: supervivencia libre de progresión

SNS: Sistema Nacional de Salud

SPMSQ: *Short Portable Mental Status Questionnaire*

VES-13: encuesta de ancianos vulnerables

VG: valoración geriátrica

VGI: valoración geriátrica integral

VM: velocidad de la marcha

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	27
1.1	ENVEJECIMIENTO Y SALUD EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA	29
1.2	EL ENVEJECIMIENTO	34
1.3	FRAGILIDAD, ENVEJECIMIENTO Y VULNERABILIDAD	37
1.3.1	Concepto de fragilidad	37
1.3.2	Prevalencia del síndrome de fragilidad	41
1.3.3	Impacto del estado funcional y comorbilidades en pacientes de edad avanzada	44
1.4	NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS EN EDAD AVANZADA	47
1.5	VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL	59
1.5.1	Concepto y utilidad de la Valoración Geriátrica Integral	59
1.5.2	Evaluación geriátrica en pacientes oncológicos	63
1.5.3	VGI en neoplasias linfoproliferativas crónicas	73
1.6	ESCALA GAH (GERIATRIC ASSESSMENT IN HEMATOLOGY)	79
1.6.1	Desarrollo y componentes de la escala	79
1.6.2	Relevancia clínica de la escala GAH	85
2	HIPÓTESIS DE TRABAJO	89
3	OBJETIVOS	93
4	MATERIAL Y MÉTODOS	97
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	99
4.2	PACIENTES	100
4.2.1	Población de estudio	100
4.2.2	Criterios de inclusión	101
4.2.3	Criterio de exclusión	101
4.3	MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	101
4.4	VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO	103
4.4.1	Datos recogidos al diagnóstico	103
4.4.2	Datos recogidos durante el seguimiento	105
4.5	ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA Y DE ESTADO FUNCIONAL	107
4.5.1	Escala GAH	107
4.5.2	Otros índices de estado funcional	111
4.5.3	Descripción de índices pronósticos	113
4.5.4	DESCRIPCION DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO	115
4.6	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	116
4.7	ESTADÍSTICA	117
4.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS	119

5	RESULTADOS	121
5.1	CARACTERISTICAS GENERALES DE LA SERIE	123
5.2	APLICACIÓN DE INDICES PRONÓSTICOS	125
5.2.1	<i>Aplicación de índices pronósticos en los pacientes con LLC</i>	125
5.2.2	<i>Aplicación de los índices pronósticos en los pacientes con LBDCG</i>	127
5.2.3	<i>Aplicación de los índices pronósticos en pacientes con Linfomas foliculares: FLIPI</i>	128
5.3	TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS	128
5.4	COMORBILIDADES Y ESTADO FUNCIONAL	130
5.4.1	<i>Comorbilidades</i>	130
5.4.2	<i>Estado funcional: escala ECOG</i>	132
5.4.3	<i>Índice de Charlson</i>	132
5.5	APLICACIÓN DE LA ESCALA GAH	133
5.5.1	<i>Distribución de los valores de la escala GAH en la serie</i>	133
5.5.2	<i>Puntuación de la escala GAH en la serie</i>	134
5.5.3	<i>Relación de la escala GAH con otros índices de estado funcional</i>	136
5.6	TOXICIDAD	137
5.6.1	<i>Frecuencia de toxicidad</i>	137
5.6.2	<i>Tipos de modificación del esquema terapéutico</i>	138
5.6.3	<i>Tipo de toxicidad en la serie global</i>	139
5.7	RELACION DE ESCALA GAH Y TOXICIDAD	140
5.7.1	<i>Diferencias en la escala GAH en función de la toxicidad</i>	140
5.7.2	<i>Aplicación de curva ROC a la escala GAH para predecir toxicidad</i>	141
5.7.3	<i>Desarrollo de toxicidad según el punto de corte de la escala GAH</i>	142
5.7.4	<i>Impacto de la escala GAH sobre los tipos de ajuste de tratamiento por toxicidad</i>	144
5.7.5	<i>Regresión logística para predecir ajustes del esquema terapéutico por toxicidad</i>	145
5.7.6	<i>Relación de la escala GAH con la necesidad de ingreso por toxicidad del tratamiento</i>	147
5.8	IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	149
5.8.1	<i>Valoración de la respuesta</i>	149
5.8.2	<i>Puntuación de la escala GAH entre pacientes con o sin respuesta al tratamiento</i>	149
5.8.3	<i>Respuesta en pacientes con escala GAH con punto de corte en 55 y 42</i>	150
5.8.4	<i>Regresión logística sobre probabilidad de respuesta global al tratamiento</i>	152
5.9	IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE SUPERVIVENCIA GLOBAL	154
5.10	VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA GAH SOBRE SUPERVIVENCIA GLOBAL	155
5.11	SG SEGÚN ESCALA GAH Y TIPO DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO	157
5.11.1	<i>Pacientes tratados con iTKB</i>	157
5.11.2	<i>Pacientes tratados con IQT</i>	158

5.11.3	<i>Regresión de Cox para estudio de factores con valor pronóstico sobre SG</i>	160
5.12	MORTALIDAD PRECOZ	162
5.13	SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE TOXICIDAD	162
5.14	SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE RESPUESTA	164
5.15	PRONÓSTICO DE LA ESCALA GAH SOBRE SG, TOXICIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO	166
5.16	IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE SLP	167
5.16.1	<i>Supervivencia libre de progresión de la serie completa</i>	167
5.16.2	<i>Valor pronóstico de la escala GAH sobre SLP</i>	168
5.17	SLP SEGÚN ESCALA GAH Y TIPO DE TRATAMIENTO	170
5.17.1	<i>Pacientes tratados con iTKB</i>	170
5.17.2	<i>Pacientes tratados con IQT</i>	171
5.17.3	<i>Regresión de Cox para estudio de factores con valor pronóstico sobre la SLP</i>	173
5.18	SLP EN FUNCIÓN DEL AJUSTE DEL TRATAMIENTO POR TOXICIDAD	175
6	DISCUSIÓN	177
7	CONCLUSIONES	195
8	REFERENCIAS	201
9	LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	227
10	ANEXOS	235

RESUMEN

RESUMEN

Introducción

El envejecimiento es un proceso heterogéneo y progresivo que no debe evaluarse únicamente por la edad cronológica, ya que no refleja adecuadamente el estado biológico ni funcional del individuo. La OMS promueve el concepto de “envejecimiento saludable”, centrado en la capacidad funcional más que en la presencia de enfermedades. El envejecimiento poblacional es un fenómeno global en expansión, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, lo que incrementa la relevancia de condiciones como la fragilidad.

La fragilidad, es un estado de vulnerabilidad asociado al deterioro fisiológico relacionado con la edad. Se asocia a eventos adversos como caídas, discapacidad y muerte, y su identificación precoz permite intervenir para mejorar la calidad de vida y reducir los costes sanitarios. La prevalencia aumenta con la edad, afectando significativamente a la población mayor.

La Valoración Geriátrica Integral (VGI) es una herramienta multidimensional y sistemática que permite detectar problemas médicos, funcionales, sociales y psicológicos en pacientes mayores, facilitando planes de atención individualizados. Su uso mejora los resultados clínicos y funcionales en adultos mayores, motivo por el cual se recomienda su aplicación en ámbitos como la oncología y la hematología.

La escala GAH, surge como respuesta a la necesidad de contar con un instrumento breve y eficaz para evaluar la fragilidad en pacientes mayores con neoplasias hematológicas. Evalúa ocho dominios geriátricos clave y permite una aplicación ágil en la práctica clínica, contribuyendo a una mejor adaptación terapéutica en este grupo vulnerable.

Hipótesis

Los pacientes mayores de 65 años representan el grupo más afectado por neoplasias linfoproliferativas como la leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma no Hodgkin (LNH), cuya prevalencia se espera que aumente debido al envejecimiento poblacional. Estos pacientes presentan características específicas —como multimorbilidad y trastornos funcionales o cognitivos— que dificultan la toma de decisiones terapéuticas. Por ello, se recomienda realizar una evaluación geriátrica para identificar qué pacientes pueden recibir tratamientos intensivos y cuáles presentan fragilidad.

La escala GAH es una herramienta breve, validada y práctica que permite realizar una evaluación geriátrica integral y estandarizada en pacientes mayores con neoplasias hematológicas. Este estudio plantea como objetivo principal confirmar su utilidad en la práctica clínica real en pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas crónicas recién diagnosticadas. Además, busca explorar su capacidad para predecir aspectos clave del pronóstico, como la respuesta al tratamiento, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP), elementos aún poco abordados en estudios previos.

Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo ha sido la validación de forma prospectiva de la aplicación de la escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*) como factor predictivo de tolerabilidad al tratamiento en una cohorte de pacientes adultos de 65 o más años, diagnosticados de neoplasias linfoproliferativas crónicas y que vayan a recibir una primera línea de tratamiento activo.

Además, se plantearon los siguientes objetivos secundarios para estimar la trascendencia clínica de la valoración de la escala GAH sobre el curso evolutivo de los pacientes, como analizar la repercusión sobre la respuesta al tratamiento, valorar el impacto sobre la supervivencia libre de progresión y estudiar su posible influencia pronóstica sobre la supervivencia global.

Material y métodos

Este estudio observacional y prospectivo se realizó en un entorno hospitalario con el objetivo de validar el impacto clínico de la escala geriátrica GAH en 106 pacientes mayores de 65 años con neoplasias linfoproliferativas crónicas que iniciaban tratamiento. El estudio se desarrolló en dos etapas; antes de iniciar la terapia, todos los pacientes fueron evaluados con la escala GAH por un investigador independiente al médico tratante. Esta evaluación no condicionó la decisión terapéutica, que fue determinada por el médico responsable según las guías clínicas vigentes. Además, durante y después del tratamiento, se registraron prospectivamente los eventos adversos relacionados con la terapia (toxicidades, hospitalizaciones, reducciones o retrasos en las dosis). Se analizó la relación entre la puntuación GAH y estos eventos, así como su posible influencia en la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

El estudio incluyó a pacientes de 65 años o más con diagnóstico reciente de una neoplasia linfoproliferativa, atendidos entre abril de 2018 y junio de 2024 en los servicios de Hematología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia (96 pacientes) y del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (10 pacientes), ya sea en régimen ambulatorio o de hospitalización.

El análisis estadístico incluyó pruebas no paramétricas (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) para comparar variables cuantitativas, y pruebas de Chi-cuadrado o test de Fisher para variables cualitativas. Se empleó correlación de Spearman para relaciones entre variables ordinales o cuantitativas. La curva ROC se utilizó para identificar el punto de corte óptimo de la escala GAH mediante el índice de Youden. El valor pronóstico de las variables se evaluó mediante regresión logística bivariada y multivariable (*odds ratio*), y los análisis de supervivencia se realizaron con los métodos de Kaplan-Meier, Log-Rank y regresión de Cox (*hazard ratio*). Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Los análisis se realizaron con SPSS v21 y EZR 1.30 (R).

Resultados

Se incluyeron 106 pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de neoplasias linfoproliferativas crónicas en fase de progresión. Los diagnósticos más prevalentes fueron leucemia linfocítica crónica (LLC, 30,2%), linfoma B difuso de células grandes (LBDCG, 24,5%) y linfoma folicular (LF, 17,9%). La mayoría de los pacientes se clasificó en categorías de alto riesgo según los índices pronósticos específicos: el 93,7% de los pacientes con LLC presentó un LLC-IPI alto o muy alto; el 73,1% de los pacientes con LBDCG fueron clasificados como de mal pronóstico por el R-IPI; y el 78,9% de los pacientes con LF se ubicaron en el grupo de riesgo alto según el FLIPI.

El tratamiento más utilizado fue la inmunquimioterapia (60,4%), seguida por inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iTKB, 27,4%), administrados principalmente en pacientes con LLC, y anticuerpos monoclonales en monoterapia (10,4%). El 92,8% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión arterial la más frecuente. En cuanto al

estado funcional, el 81,9% de los pacientes tenía un índice ECOG <2 y una carga comórbida moderada según el índice de Charlson.

La valoración geriátrica a través de la escala GAH reveló afectaciones frecuentes en diversos dominios: polifarmacia (49,1%), marcha lenta (38,7%), ánimo depresivo (34%) y dependencia funcional parcial (24,5%). La mediana de puntuación en la escala GAH fue de 45,5 (rango: 0–94), sin diferencias significativas entre los distintos grupos terapéuticos.

Se observó toxicidad relacionada con el tratamiento en el 68,9% de los pacientes, lo que implicó ajustes terapéuticos o requerimientos de hospitalización. La puntuación en la escala GAH fue significativamente mayor entre los pacientes que presentaron toxicidad (mediana de 50 vs 40; $p = 0,018$). Un valor de corte de GAH >55 mostró una mayor tasa de toxicidad (85,4% vs 58,5%; $p = 0,005$) y de ingresos hospitalarios (70,7% vs 41,5%; $p = 0,005$), con una especificidad del 81,8% y un índice de Youden superior al del punto de corte tradicional de 42. En el análisis multivariante, tanto una puntuación GAH >55 como niveles elevados de LDH se identificaron como predictores independientes de toxicidad (odds ratio [OR] 4,8; $p < 0,001$).

La tasa de respuesta global al tratamiento fue del 78,3%, con una tasa de respuesta completa del 51,9%. La probabilidad de respuesta fue significativamente inferior en los pacientes con GAH >55 (66% vs 86%; $p = 0,017$). En el análisis multivariante, GAH >55 , urea elevada y GPT elevada se asociaron de forma independiente con una menor probabilidad de respuesta terapéutica.

La mediana de la supervivencia global (SG) fue de 60 meses. Sin embargo, los pacientes con GAH >55 presentaron una SG significativamente menor

(mediana de 23 meses vs no alcanzada; *Hazard ratio* [HR] 3,7; $p < 0,001$), diferencia que se mantuvo en los subgrupos tratados con iTKB o inmunquimioterapia. Asimismo, la mortalidad precoz (definida como fallecimiento antes de los 3 meses del inicio del tratamiento) fue considerablemente más alta en este grupo (14,6% vs 0%; $p = 0,003$).

La supervivencia libre de progresión (SLP) global fue de 53 meses. En los pacientes con GAH >55, la mediana de SLP fue de 14 meses, en contraste con una mediana no alcanzada en los restantes (HR 2,9; $p < 0,001$). En el análisis multivariante, GAH >55, urea y GPT también se confirmaron como predictores independientes de menor SLP.

Adicionalmente, la necesidad de ajuste del tratamiento debido a toxicidad se asoció con una SG significativamente inferior (HR 3,1; $p = 0,004$). De igual manera, la ausencia de respuesta global o completa tuvo un impacto negativo sobre la SG (HR 8,26 y HR 7,59, respectivamente). En el modelo multivariante final, se confirmaron como factores pronósticos independientes de menor supervivencia: una puntuación GAH >55, la ausencia de respuesta terapéutica y la presencia de toxicidad relevante que requirió modificación del tratamiento.

Conclusiones

La escala GAH se confirma como una herramienta válida y eficaz para evaluar la fragilidad en pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas, permitiendo anticipar la tolerabilidad al tratamiento y predecir desenlaces clínicos. Una puntuación superior a 55 se asoció de forma significativa con mayor toxicidad, necesidad de ajustes terapéuticos, menor respuesta y peor pronóstico, tanto en supervivencia global como libre de progresión. Este umbral mostró una mayor capacidad discriminativa que el punto de corte tradicional de

42. La escala mantuvo su valor predictivo incluso en tratamientos menos intensivos, como los inhibidores de TKB. La variabilidad observada sugiere la necesidad de adaptar el punto de corte según el perfil clínico y terapéutico del paciente. Su aplicación sistemática en la práctica clínica contribuiría a una mejor individualización del tratamiento en esta población vulnerable, promoviendo una atención más segura y personalizada.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENVEJECIMIENTO Y SALUD EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA

El envejecimiento es un proceso heterogéneo y complejo que influye en la capacidad del individuo de hacer frente a la enfermedad y su tratamiento, pero es importante subrayar que la edad cronológica no refleja por completo el estado biológico del paciente, y no debería ser utilizada como variable discriminatoria (Hayflick, 2004).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el envejecimiento como un "Proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios en las características de las especies durante todo el ciclo de la vida; esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación con el medio". La vejez es un proceso fisiológico gradual y natural de todo ser humano. Consiste en el último período de la vida de una persona que suele comenzar a partir de los 65 años.

En 2015, la OMS publicó su primer informe sobre envejecimiento y salud en el que reconoció la verdadera relevancia de la función, los componentes que intervienen en su conservación o deterioro, y cómo la relación entre lo que soy capaz de hacer y los retos del entorno marcan la presencia de autonomía funcional o discapacidad. En dicho informe, la OMS define el envejecimiento saludable como "el proceso de desarrollo y mantenimiento de la capacidad funcional que permite el bienestar en edades avanzadas". Según esta definición, las personas mayores con múltiples enfermedades pueden disfrutar de un proceso de envejecimiento saludable si mantienen la capacidad funcional, es decir, el estado de salud del anciano se define por el estado funcional y no por la

morbilidad. Esta postura es un verdadero hito no solo en su concepción de la salud con sus consecuencias teóricas sino también en su abordaje de la salud, con sus consecuencias prácticas (Beard *et al.*, 2016, Maurice *et al.*, 2016). El impacto de estas últimas en los mayores es sumamente importante, pues la posibilidad de prolongar la vida se reduce drásticamente (Dong X *et al.*, 2016) y el potencial de mejora de la calidad de vida alcanza su máxima relevancia.

A la etapa de la vejez también se la denomina tercera edad, debido a que alude a las tres últimas décadas de vida de una persona. A partir de los 65 años las personas son consideradas adultos mayores y, a partir de los 80 años, son consideradas ancianos.

En todo el mundo, las personas viven más tiempo que antes. Hoy la mayor parte de la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. Todos los países del mundo están experimentando un incremento tanto de la cantidad como de la proporción de personas mayores en la población.

Según los datos publicados en 2024 por la OMS, en 2030, una de cada seis personas en el mundo tendrá 60 años o más. En ese momento, el grupo de población de 60 años o más habrá subido de 1000 millones en 2020 a 1400 millones. En 2050, la población mundial de personas de 60 años o más se habrá duplicado. Se prevé que el número de personas de 80 años o más se triplique entre 2020 y 2050, hasta alcanzar los 426 millones. Este cambio en la distribución de la población de los países hacia edades más avanzadas, lo que se conoce como envejecimiento de la población, empezó en los países de ingresos altos (en Japón, por ejemplo, el 30% de la población tiene más de 60 años), pero los cambios más importantes se están viendo actualmente en los países de ingresos bajos y medianos. En 2050, dos tercios de la población mundial de más de 60 años vivirá en países de ingresos bajos y medianos.

El incremento de la esperanza de vida, principalmente como consecuencia de los avances médicos unido a la baja tasa de natalidad que están experimentando los países desarrollados, tienen como consecuencia el envejecimiento de la población. Este fenómeno demográfico se refleja claramente en la estructura etaria actual de la población española, tal como se observa en la Figura 1, que muestra la pirámide poblacional correspondiente al año 20223. En ella se evidencia una base estrecha, debido a la disminución de nacimientos y un ensanchamiento progresivo en los grupos de edad avanzada.

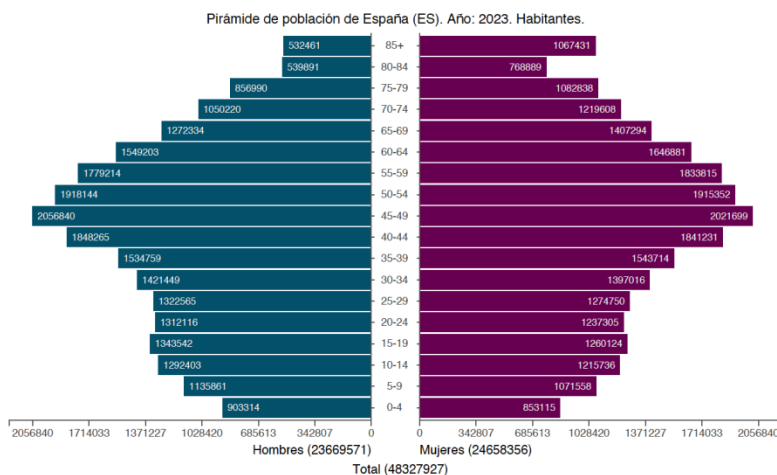


Figura 1. Pirámide de población de España (año 2023) Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.

Según datos recientes del Instituto Nacional de Estadística (INE), el 20,4% de la población española tiene 65 años o más, una proporción que se sitúa ligeramente por debajo de la media de la Unión Europea, estimada en un 21,1 % (INE, 2024; Eurostat, 2023). No obstante, países como Italia, Portugal y Finlandia presentan cifras superiores, posicionándose a la cabeza del

envejecimiento poblacional en Europa. Esta tendencia demográfica continuará acentuándose en las próximas décadas, dado que en 2023 alcanzaron los 65 años los nacidos en 1958, considerados los primeros miembros del denominado "*baby boom*" español. Aunque los movimientos migratorios actuales mitigan parcialmente el crecimiento vegetativo negativo, las proyecciones demográficas indican que, de mantenerse esta evolución, en el año 2055 las personas mayores de 65 años representarán aproximadamente el 30,5 % del total de la población (Pérez Díaz *et al.*, 2023; INE, 2024). Esta transformación se refleja de manera clara en la pirámide poblacional, cuya parte superior se ha ido ensanchando conforme acceden a la vejez cohortes más numerosas, mientras que la base se estrecha debido a la persistente baja natalidad, configurando un perfil demográfico claramente envejecido.

La esperanza de vida es el indicador más ampliamente utilizado para realizar comparaciones sobre la incidencia de la mortalidad en distintas poblaciones y sobre las condiciones de salud y nivel de desarrollo de la población. En países occidentales, la esperanza de vida ha experimentado avances debido a los avances médicos y tecnológicos, reducción de las tasas de mortalidad infantil y mejoras en los hábitos nutricionales y estilos de vida. El aspecto clave en la evolución de las últimas décadas ha sido la mejora de las expectativas de vida en las personas de edad madura y avanzada.

España es uno de los países con mayor esperanza de vida al nacer. Según los indicadores demográficos básicos que publica el INE, entre 2002 y 2022, la esperanza de vida de los hombres en España ha pasado de 76,4 a 80,4 años y de las mujeres de 83,1 a 85,7 años.

En base a las proyecciones del realizadas por el INE, en 2035, la esperanza de vida al nacimiento alcanzaría los 83,2 años en los hombres y 87,7 en las

mujeres, suponiendo una ganancia de 2,8 y de 1,8 años, respectivamente. Estos valores serían en 2071 de 86,0 años para los hombres y de 90,0 años para las mujeres (Tabla 1).

Tabla 1. INE 2024. Nota de prensa. Proyecciones de Población 2024.

Proporción de personas mayores de cierta edad

Años	De 65 y más años (%)	De 70 y más años (%)	De 80 y más (%)	De 100 y más años (%)
2019	19,3	14,2	6,1	0,02
2020	19,5	14,3	6,0	0,03
2021	19,6	14,4	6,0	0,03
2022	20,0	14,6	6,0	0,03
2023	20,1	14,7	6,0	0,03
2027	21,2	15,2	6,3	0,04
2032	23,2	16,7	6,9	0,06
2037	25,6	18,7	7,7	0,09
2042	28,0	20,7	8,8	0,10
2047	29,8	22,7	10,1	0,14
2052	30,4	24,2	11,2	0,18
2057	30,5	24,5	12,4	0,23
2062	30,2	24,2	13,1	0,30
2067	30,0	23,8	12,9	0,37
2074	30,3	23,4	12,2	0,45

Fuente 2019-2023, Indicadores Demográficos Básicos

INE: Instituto Nacional de Estadística

1.2 EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento se define como un proceso biológico progresivo caracterizado por la pérdida de integridad fisiológica, deterioro funcional y aumento de la vulnerabilidad a la muerte, constituyendo el principal factor de riesgo para múltiples patologías crónicas como el cáncer, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas (López-Otín *et al.*, 2013).

Este proceso se acompaña de cambios moleculares y celulares que favorecen la carcinogénesis, razón por la cual el cáncer ha sido conceptualizado como una enfermedad asociada a la vejez, dado que ambos comparten vías genéticas y mecanismos bioquímicos comunes (Hanahan, 2022). En la Figura 2 quedan representadas los 12 rasgos distintivos del envejecimiento.

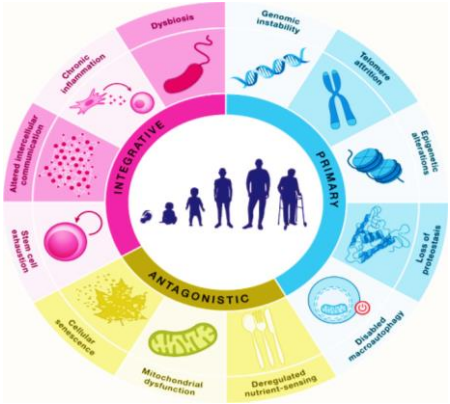


Figura 2. Los rasgos distintivos del envejecimiento. Adaptado de López-Otín *et al.*, 2023.

El mecanismo subyacente tanto en el cáncer como en el envejecimiento es la acumulación de daño celular dependiente de tiempo (López-Otín *et al.*, 2023).

- 1. Determinantes primarios.** Generan daño celular directo e incluyen la inestabilidad genómica, el desgaste de los telómeros, las alteraciones epigenéticas, la pérdida de proteostasis y la macroautofagia deshabilitada. La inestabilidad genómica resulta de fallos en los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), tanto por factores endógenos como exógenos, y se asocia al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad (Vijg & Dong, 2020; López-Otín *et al.*, 2023). El acortamiento progresivo de los telómeros durante las divisiones celulares genera senescencia o apoptosis. Las alteraciones epigenéticas, como la pérdida de metilación del ADN y de heterocromatina, conducen a desregulación transcripcional y desarrollo de patologías crónicas (López-Otín *et al.*, 2023). Asimismo, el deterioro de la proteostasis implica acumulación de proteínas mal plegadas, contribuyendo a la disfunción celular (Hipp *et al.*, 2019). Finalmente, la macroautofagia deshabilitada impide la adecuada degradación de componentes celulares, favoreciendo la acumulación de desechos intracelulares (Levine *et al.*, 2019).
- 2. Determinantes antagónicos.** Comprenden respuestas celulares inicialmente beneficiosas, pero deletéreas en el largo plazo. Incluyen la senescencia celular, la disfunción mitocondrial y la desregulación de las señales nutricionales. La senescencia es una respuesta al estrés que impide la proliferación celular, pero su acumulación con la edad contribuye a la disfunción tisular (Tuttle *et al.*, 2020). La disfunción mitocondrial reduce la producción energética y promueve la acumulación de especies reactivas de oxígeno, afectando múltiples funciones celulares (Amorim *et al.*, 2022; López-Otín & Kroemer, 2021). Por su

parte, la alteración en las vías de señalización nutricional, como mTOR, IGF-1 y PI3K-AKT, impacta el metabolismo, crecimiento celular y envejecimiento (López-Otín *et al.*, 2023).

- 3. Determinantes integrativos.** Derivan del impacto acumulativo de los procesos anteriores y explican la pérdida de homeostasis sistémica. Incluyen el agotamiento de células madre, la alteración en la comunicación intercelular, la inflamación crónica y la disbiosis. La disminución en la función de células madre limita la regeneración tisular. La alteración en la comunicación intercelular afecta sistemas hormonales, neuroendocrinos e inmunológicos. La inflamación crónica o “*inflammaging*” implica elevación sostenida de citocinas como IL-6 y se asocia con inmunosenescencia, cambios en poblaciones de células T y mayor riesgo de enfermedades crónicas (Carrasco *et al.*, 2022; Hirata *et al.*, 2020). Esta inflamación está estrechamente vinculada a la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP), caracterizada por la expansión de clones hematopoyéticos con mutaciones en genes epigenéticos, como TET y DNMT3, que inducen un fenotipo proinflamatorio (Jaiswal *et al.*, 2017; Svensson *et al.*, 2022). Por último, la disbiosis intestinal, alteración de la composición microbiana del intestino, se asocia a enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurológicas y neoplásicas en el envejecimiento. El microbioma desempeña un papel clave en la regulación inmunológica, la inflamación y la homeostasis general (López-Otín & Kroemer, 2021; Gacesa *et al.*, 2022).

1.3 FRAGILIDAD, ENVEJECIMIENTO Y VULNERABILIDAD

1.3.1 Concepto de fragilidad.

El término de fragilidad es relativamente reciente, con menos de 25 años de historia se ha ido convirtiendo en un concepto fundamental de la geriatría (Bergman *et al.*, 2004). La fragilidad es un concepto muy empleado, pero no claramente definido (Ávila-Funes *et al.*, 2008). Las similitudes e interrelaciones entre los procesos biológicos del envejecimiento y la fragilidad hacen que una definición conceptual definitiva sea complicada (Fulop *et al.*, 2011).

La Unión Europea ha subrayado la importancia de establecer una definición clara y operativa del concepto de fragilidad, dada su estrecha relación con el elevado consumo de recursos comunitarios, residenciales y hospitalarios. Se parte de la premisa de que una intervención temprana en personas frágiles no solo podría mejorar significativamente su calidad de vida, sino también reducir los costes asociados a los cuidados sanitarios y sociales. Esta perspectiva ha sido respaldada por la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG, 2010), que señala la necesidad de actuar precozmente sobre la fragilidad para optimizar la eficiencia del sistema sociosanitario.

Muchas han sido las definiciones propuestas para el concepto de fragilidad, hasta llegar a la más reciente establecida por la OMS, que la define como “el deterioro progresivo relacionado con la edad de los sistemas fisiológicos que provoca una disminución de las reservas de la capacidad intrínseca, lo que confiere una mayor vulnerabilidad a los factores de estrés y aumenta el riesgo de una serie de resultados sanitarios adversos” (*World Health Organization*, 2020). Esta definición pone el foco en la funcionalidad global del individuo, más

que en la presencia de enfermedades específicas. Diversos estudios han demostrado que, en la población mayor, la fragilidad es uno de los mejores predictores de eventos adversos como caídas, hospitalización, discapacidad y muerte, incluso por encima de parámetros como la multimorbilidad. Además, su identificación resulta clave para el manejo adecuado de enfermedades crónicas y permite detectar grupos con mayor riesgo de dependencia o necesidad de apoyo social.

El síndrome de fragilidad es un estado clínico en el cual el paciente experimenta una disminución de la fuerza, resistencia, capacidad física y función cognitiva, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad a enfermedades, dependencia y mortalidad. Esta condición se asocia con un declive en la reserva fisiológica y funcional en múltiples sistemas orgánicos, incrementando el riesgo de resultados adversos en la salud. Independientemente del número y la gravedad de las comorbilidades, los adultos mayores frágiles hospitalizados por una enfermedad aguda presentan un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con adultos no frágiles (Clegg *et al.*, 2013). Estudios han demostrado que la mortalidad en individuos frágiles es 3,49 veces mayor que en aquellos no frágiles (Kojima *et al.*, 2015). No es una enfermedad específica, sino un estado de vulnerabilidad asociado al envejecimiento. (Morley *et al.*, 2013). Algunos de los signos más comunes incluyen, debilidad muscular, pérdida de peso no intencionada, fatiga, disminución de la actividad física y lentitud al caminar.

El síndrome de fragilidad suele estar relacionado con múltiples factores, como la inflamación crónica, la sarcopenia, el deterioro del sistema inmunológico y la presencia de enfermedades crónicas. Su manejo implica mejorar la actividad

física, la nutrición y el tratamiento de las enfermedades subyacentes. (Vermeiren *et al.*, 2016)

Según datos del Ministerio de Sanidad (2023), el coste sanitario anual de una persona mayor frágil duplica al de una persona no frágil. Representa una carga económica importante, tanto para el sistema sanitario como para las familias, requiriendo políticas públicas eficaces para promover el envejecimiento saludable y minimizar el impacto financiero a medida que la población envejece. Además, se proyecta que los costos seguirán aumentando debido a la creciente prevalencia del síndrome de fragilidad.

En 2013 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) aprobó la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS, con el objetivo de ganar salud y prevenir las enfermedades, las lesiones y la discapacidad. Una de las cinco actividades priorizadas fue prevenir el deterioro funcional y promover la salud y bienestar emocional en la población mayor, potenciando la coordinación de intervenciones integrales en los ámbitos sanitario, de servicios sociales y comunitario. Para cumplir este objetivo el Grupo de Trabajo de Prevención de Fragilidad y Caídas elaboró el “Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor” aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS en 2014. Este documento puso el foco en el abordaje de la fragilidad y la necesidad de realizar diagnóstico precoz e intervención sobre la misma desde el sistema sanitario, y en especial en atención primaria. Desde entonces la intervención propuesta se ha implementado en varias comunidades autónomas.

En España, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el síndrome de fragilidad debido a su relevancia en la población envejecida. Estos estudios abordan aspectos como la prevalencia, los factores de riesgo, el impacto en la

salud y el costo económico de la fragilidad en los ancianos. Dentro de ellos destaca el estudio Toledo de Envejecimiento Saludable (Rodríguez-Mañas *et al.*, 2013). Es uno de los estudios longitudinales más importantes realizados en España sobre envejecimiento para analizar la prevalencia de la fragilidad y sus factores asociados. Por otra parte, el estudio FRADEA (Fragilidad y Dependencia en Albacete), también encontró que la fragilidad aumentaba significativamente el riesgo de dependencia funcional, es decir, la necesidad de ayuda para realizar actividades cotidianas como bañarse, vestirse o comer (Romero-Ortuno *et al.*, 2013).

Diversos factores sociales y de salud han sido identificados como determinantes clave en el desarrollo del síndrome de fragilidad. Entre ellos destacan la soledad, la baja actividad física, la desnutrición y la falta de apoyo social, todos con un efecto acumulativo sobre la capacidad funcional de la persona mayor. El Ministerio de Sanidad de España en 2014 señalaba que estos elementos, especialmente el aislamiento social y la ausencia de redes de apoyo, aumentan la vulnerabilidad del anciano frente a eventos adversos de salud. La inactividad física ha demostrado estar directamente asociada con una mayor prevalencia de fragilidad, particularmente en personas institucionalizadas (Menéndez-González *et al.*, 2021). A esto se suma la desnutrición, frecuente en adultos mayores frágiles, que contribuye a la pérdida de masa muscular y funcionalidad. Desde la perspectiva psicosocial, se ha observado que la ausencia de apoyo familiar y social impacta negativamente en el estado nutricional y general del paciente geriátrico. Finalmente, se ha documentado que la fragilidad presenta una mayor prevalencia en mujeres y en personas con bajos niveles socioeconómicos, lo cual refuerza la necesidad de intervenciones

multidimensionales que integren aspectos clínicos y sociales (Alexandre *et al*, 2018).

España ha realizado avances significativos en la investigación del síndrome de fragilidad, destacando la importancia de la prevención, la identificación precoz y la intervención multidisciplinaria. La información obtenida de estos estudios es crucial para el diseño de políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir los costos asociados con el envejecimiento y la dependencia.

1.3.2 Prevalencia del síndrome de fragilidad

Hasta muy recientemente no existían datos de prevalencia de fragilidad en España y había que trabajar sobre datos internacionales. La mayoría de los datos disponibles se han obtenido utilizando el modelo del Fenotipo de Fragilidad de *Fried*. En ellos, la prevalencia aumenta de manera exponencial a medida que se envejece y es más frecuente en mujeres que en hombres, con una ratio aproximado de 2:1. (Fried *et al.*, 2001).

El estudio Toledo encontró que la prevalencia del síndrome de fragilidad en España era de aproximadamente un 10-15% en personas mayores de 65 años, mientras que un porcentaje mayor presentaba pre-fragilidad. También se identificaron factores como la sarcopenia, la desnutrición y las enfermedades crónicas como causas principales. (Rodríguez-Mañas *et al.*, 2013).

El estudio FRADEA, destacó que el 17% de los adultos mayores en la región de presentaban algún grado de fragilidad. (Abizanda *et al.*, 2010).

En España, la prevalencia de fragilidad es del 18% (IC 95% 15-21%), según un reciente metaanálisis que en su mayoría incluía individuos de 65 años o más, siendo algo más baja en estudios a nivel comunitario 12% (IC 95% 10-15%) y

mucho más alta en ámbitos no comunitarios 45% (IC 95% 27-63%) (O’Caoimh *et al.*, 2018). Estos datos unidos al progresivo envejecimiento de la población en España ponen de relevancia la importancia de la fragilidad, pues se asocia a la edad, lo que no significa que no se puede prevenir, identificar y revertir. Si tenemos en cuenta los datos de los estudios longitudinales realizados en España empleando el fenotipo de fragilidad, la prevalencia en la franja de 70-75 años es de un 2,5%-6%, entre los 75-80 años es del 6,5%-12%, entre los 80-85 años del 15%-26%, y por encima de los 85 años del 18%-38% (Abizanda *et al.*, 2020).

Dado el aumento de la prevalencia de la fragilidad se han desarrollado estrategias sanitarias gubernamentales. El programa ADVANTAJE (Acción Conjunta Europea sobre Prevención de Fragilidad, *Joint Action on Frailty Prevention*), ha sido la primera acción conjunta centrada en la fragilidad, cofinanciada a través del Tercer Programa Europeo de Salud de la Unión Europea 2014-2020, con participación de 22 Estados Miembros, 38 organizaciones y liderado por España.

El objetivo de ADVANTAJE fue definir una estrategia común para Europa que contribuyese a un abordaje más homogéneo de la fragilidad, mejorando su prevención, detección, evaluación y manejo, con el fin último de promocionar el envejecimiento saludable. Es, por tanto, un síndrome de elevada prevalencia y de consecuencias potencialmente relevantes, no solo en términos de calidad de vida individual, sino de utilización de recursos sanitarios y sociales, con potencial impacto en la sostenibilidad de dichos sistemas. A modo orientativo, en España hay cálculos que muestran un coste cercano a los 2.500€ por año por cada sujeto con fragilidad, el doble del coste imputable a una persona mayor sin fragilidad, según datos del estudio FRADEA (García -Nogueras *et al.*, 2017).

Respecto a su detección precoz, ADVANTAJE recomienda la Prueba Corta de Desempeño Físico, la Velocidad de la Marcha (VM) o la Escala FRAIL entre las más utilizadas en nuestro entorno, además de la Escala Clínica de Fragilidad, Escala de fragilidad *Edmonton*, *Inter-Frail*, *Prisma-7*, Cuestionario postal de Sherbrooke o el Índice de estudio de fracturas osteoporóticas.

Para el diagnóstico recomienda el Índice de Fragilidad basado en el modelo acumulativo de fragilidad, el Fenotipo de Fragilidad de *Fried* o la Escala de Rasgos de Fragilidad forma corta 0-5 ítems, desarrollada y validada en población española y con algunas ventajas respecto a las otras dos, incluyendo su mejor capacidad predictiva y la posibilidad de monitorizar la evolución del paciente (García-García *et al.*, 2020).

En ausencia de herramientas de cribado y diagnóstico definitivas, los instrumentos deben ser elegidos de acuerdo con las características de la población, los objetivos de la evaluación y el contexto clínico-asistencial (Oviedo-Briones *et al.*, 2021). ADVANTAGE propone aquellos que cumplen estas cuatro características: rápidos de realizar (menos de 10 minutos), que no requieran equipos especiales, que hayan sido validados y que estén destinados a la detección. La intervención sobre la fragilidad se ha demostrado efectiva y costo-efectiva para promover vidas más largas y saludables. Para su manejo se recomienda la Valoración Geriátrica Integral (VGI), que permite la elaboración de un plan terapéutico y de cuidados de forma participada con la persona, diseñando intervenciones dirigidas a sus necesidades individuales. Las intervenciones multifactoriales son más efectivas que las individuales y deben abordar la promoción de estilos de vida, ejercicio físico, nutrición, manejo de patología crónica y la revisión de polifarmacia para promover la independencia y prevenir eventos adversos. Además, es fundamental un abordaje integrado e

interdisciplinar con puerta de entrada en atención primaria y coordinada con servicios sociales, comunidad, cuidados intermedios y los centros hospitalarios. Este es el concepto con más margen de mejora, lo que la OMS denomina cuidados integrales (*Integrated Care for Older People-ICOPE*) (Guía de la Organización Panamericana de la Salud, 2020) que supone el abordaje global de las necesidades de cada paciente en riesgo de desarrollar fragilidad o de presentarla y, por supuesto, una vez que ha desarrollado discapacidad. Este modelo de organización precisa de dos factores esenciales, la coordinación entre agentes y niveles asistenciales y la continuidad de cuidados a lo largo de esos niveles, dando cauce así a la cobertura de las necesidades cambiantes de los pacientes con procesos crónicos y potencialmente discapacitantes, que requerirán de manera alternante atención en varios de los niveles asistenciales, tanto sociales como sanitarios. Especial atención merecen las transiciones dentro del sistema de salud y con otros entornos.

1.3.3 Impacto del estado funcional y comorbilidades en pacientes de edad avanzada

La comorbilidad en ancianos se refiere a la presencia simultánea de dos o más enfermedades crónicas o condiciones médicas en una misma persona. En las personas mayores, la comorbilidad es muy común debido al proceso natural de envejecimiento y la acumulación de factores de riesgo a lo largo del tiempo. La comorbilidad es un factor de riesgo para que se presenten diversos eventos adversos, como deterioro funcional, discapacidad, dependencia, institucionalización, hospitalización, mala calidad de vida y muerte.

El porcentaje de comorbilidad en pacientes mayores de 65 años es elevado, ya que con la edad aumenta la prevalencia de enfermedades crónicas. Los

estudios indican que la mayoría de las personas mayores de 65 años presentan al menos una comorbilidad, y una proporción significativa tiene dos o más enfermedades crónicas.

Entre el 60% y el 80% de los adultos mayores de 65 años tienen al menos dos condiciones crónicas. Un informe del INE en España y estudios en países desarrollados revelan que aproximadamente el 20% a 30% de los mayores de 65 años tienen tres o más comorbilidades. En los mayores de 75 años, la prevalencia de comorbilidad es aún mayor. En algunos estudios, se ha observado que alrededor del 50% de las personas mayores de 75 años viven con tres o más enfermedades crónicas, las más frecuentes son: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis, osteoporosis y depresión.

Los factores que contribuyen a la alta prevalencia son el envejecimiento natural, el estilo de vida como el sedentarismo, una alimentación inadecuada y el tabaquismo durante la vida influyen en la aparición de múltiples enfermedades (Barnett, *et al.*, 2012). Las mejoras en el tratamiento y control de enfermedades crónicas permiten que las personas vivan más tiempo, pero con múltiples enfermedades (Marengoni, *et al.*, 2011).

Las comorbilidades están presentes en más del 60% de los pacientes con cáncer mayores de 75 años, y se asocian a un pronóstico desfavorable. Estas comorbilidades pueden aumentar la toxicidad y la mortalidad relacionadas con el tratamiento, además de contribuir a la polifarmacia, definida como el uso de múltiples medicamentos. Por ello, es esencial evaluar las comorbilidades de cada paciente al diseñar un plan de tratamiento específico (Safarti *et al.*, 2016). Esto subraya la importancia de un enfoque de atención médica integral y

multidisciplinario para gestionar de manera adecuada las múltiples afecciones que suelen presentarse juntas en la vejez.

La polimedicación conlleva riesgos, como interacciones medicamentosas, efectos secundarios, y una mayor probabilidad de errores en la administración de los fármacos. Por otra parte, las personas ancianas tienen una mayor sensibilidad a los efectos secundarios de los medicamentos debido a cambios en el metabolismo y la función renal. El manejo de múltiples medicamentos puede ser confuso para los pacientes mayores, lo que lleva a errores en la toma de dosis o a la disminución de la adherencia. Los costos relacionados con los medicamentos y las visitas médicas frecuentes para ajustar las dosis son una carga económica para los pacientes y los sistemas de salud (Gutiérrez Valencia *et al.*, 2022).

La presencia de polifarmacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y mieloma múltiple (MM) se ha vinculado con desenlaces clínicos desfavorables, como un mayor riesgo de mortalidad y caídas (Dhakal *et al.*, 2020; Umut *et al.*, 2020). De manera consistente, un estudio reciente en pacientes mayores con cáncer que recibían tratamiento sistémico demostró que tanto la polifarmacia como el uso de medicamentos potencialmente inapropiados son altamente prevalentes y se correlacionan con un incremento significativo en la toxicidad del tratamiento, las hospitalizaciones y el deterioro funcional (Bandidwattanawong *et al.*, 2023). Estos hallazgos refuerzan la necesidad de una revisión sistemática de la medicación en esta población vulnerable.

En geriatría las recomendaciones en cuanto al manejo de la polimedicación se basan en la revisión periódica de la medicación siendo fundamental que los médicos revisen regularmente los tratamientos para evaluar la necesidad de estos. La deprescripción es el proceso que implica reducir o eliminar

medicamentos que no son necesarios o que representan un riesgo más alto que el beneficio. Las decisiones sobre los medicamentos deben considerar las preferencias del paciente, su calidad de vida y los objetivos generales del tratamiento. Los criterios *STOPP/START* son una herramienta útil para identificar medicamentos potencialmente inapropiados y guiar la desescalada en la prescripción en pacientes geriátricos polimedicados (Delgado-Silveira *et al.*, 2023). Si bien es necesaria en muchos casos, debe ser cuidadosamente gestionada para minimizar los riesgos y optimizar los beneficios terapéuticos. Las revisiones regulares de la medicación y la desescalada en la prescripción son enfoques esenciales para mejorar la seguridad y la calidad de vida de los ancianos polimedicados.

1.4 NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS EN EDAD AVANZADA

La Red Española de registro del cáncer (REDECAN) analizó las neoplasias hematológicas del periodo 2009-2018. Las neoplasias hematológicas representan el quinto cáncer más frecuente en España, siendo el 10% de todos los tumores diagnosticados.

Dentro de los tumores hematológicos, las neoplasias linfoides son las más frecuentes, representando el 71% del total de neoplasias hematológicas estimadas para 2025, con 18.357 nuevos casos. Las neoplasias linfoides con mayor incidencia serán las neoplasias de células B maduras, que representan el 78% del total, seguidas del linfoma de Hodgkin (LH) (9%), las neoplasias de células T y NK maduras (7%), las neoplasias de células linfoides precursoras (3%) y neoplasias linfoides inespecíficas (3%). Dentro de los linfomas no

Hodgkin (LNH), la mayor incidencia corresponderá al linfoma B difuso de células grandes ((LBDCG, 27%), seguido del MM (22%), el linfoma folicular (LF) (18%) y a la leucemia linfocítica crónica (LLC) (14%).

Según datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (*National Cancer Institute*, NCI), las tasas de incidencia de la mayoría de los cánceres, incluidas las neoplasias hematológicas, aumentan significativamente en personas mayores de 70 años. La mediana de edad al diagnóstico para la LMA es de 67 años, y para el LNH es de 68 años. Esto indica que la mayoría de las personas diagnosticadas con cánceres hematológicos son de edad avanzada, con una media de edad comprendida entre los 70 y 80 años.

La LLC es el tipo más común de leucemia en los países occidentales, representado alrededor del 30% de las leucemias. Afecta predominantemente a los pacientes ancianos, siendo 72 años la mediana de edad al diagnóstico (Eichhorst *et al.*, 2021).

La LLC es una neoplasia de curso indolente que suele mantenerse asintomática en sus fases iniciales. Por ello, el inicio del tratamiento suele reservarse para aquellos pacientes con enfermedad avanzada o sintomática. Como consecuencia, la mayoría de los pacientes reciben su primer tratamiento después de los 75 años, momento en el que suelen presentar múltiples comorbilidades (Kay *et al.*, 2022).

El tratamiento estándar, empleado hace varios años para el paciente con LLC con buen estado funcional, dirigido a alcanzar la mejor calidad de la respuesta, generalmente utilizaba una combinación de quimioterapia (QT) y anticuerpos monoclonales (AcMo) como fludarabina, ciclofosfamida y rituximab. Sin embargo, este régimen se asociaba con una alta incidencia de eventos

adversos, por lo que, de cara a mantener la eficacia terapéutica, pero reduciendo su toxicidad, se desarrollaron otros esquemas menos tóxicos como bendamustina más rituximab que fueron ampliamente utilizados para pacientes de edad avanzada con LLC hasta la aparición de las terapias dirigidas.

Actualmente, el conocimiento sobre el impacto pronóstico y predictivo de las mayorías de las alteraciones genéticas es limitado. La evaluación genómica que evalúa las alteraciones de p53 y la hipermutación de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGVH) ha reemplazado en gran medida las herramientas de estratificación de riesgo utilizadas previamente (Mansouri *et al.*, 2023). El índice pronóstico internacional de LLC (IPI-LLC) combina parámetros genéticos, bioquímicos y clínicos en un modelo de pronóstico que permite distinguir cuatro subgrupos de pronóstico (*International CLL-IPI Working Group*, 2016).

Actualmente, según las guías de tratamiento de pacientes con LLC, en prácticamente todos los supuestos clínicos, las terapias dirigidas se posicionan por delante de la inmunquimioterapia (IQT) (Burger *et al.*, 2015; Fischer *et al.*, 2019). Por este motivo actualmente no se recomienda el uso de la IQT como tratamiento de primera línea en nuestro medio (Guía del Grupo Español de LLC, 2024). Las terapias dirigidas han demostrado ser superiores en supervivencia libre de progresión (SLP) y en algunos estudios en supervivencia global (SG). El estudio *Alliance* fue un ensayo clínico de fase 3 que estableció la superioridad del inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (iTKB), ibrutinib, solo o en combinación con rituximab, sobre la IQT estándar para adultos mayores con LLC no tratada previamente (Woyach *et al.*, 2018).

El manejo de la LLC en pacientes de edad muy avanzada plantea desafíos particulares debido a la alta prevalencia de comorbilidades y fragilidad. En este

contexto, el estudio de Michallet et al. (2017) evaluó el uso de ibrutinib en 71 pacientes ≥ 80 años con LLC en recaída o refractaria, en un entorno de práctica clínica real. Los autores reportaron una tasa de respuesta global del 70,4%, lo que confirma la eficacia del fármaco en esta población. No obstante, se observó una tasa significativa de interrupciones del tratamiento (36,6%), principalmente por toxicidad o progresión, lo que resalta la necesidad de valorar cuidadosamente el estado funcional y la tolerancia al tratamiento en pacientes ancianos antes de iniciar terapias dirigidas.

El tratamiento con los iTKB de segunda generación, más selectivos, con menos inhibición sobre otras dianas *off-target* como acalabrutinib y zanubrutinib, ofrecen un mejor perfil de seguridad con menos porcentaje de efectos secundarios reportados, especialmente a nivel cardiovascular. Si bien es cierto que en primera línea no hay estudios comparativos directos, sí los hay en LLC en recaída. En este sentido, se han demostrado tasas más bajas de fibrilación auricular (FA) con acalabrutinib frente a ibrutinib (9% vs. 16%) (Byrd *et al.*, 2021; Seymour *et al.*, 2023).

Otro estudio que ha comparado zanubrutinib frente a ibrutinib, la tasa de FA de cualquier grado también fue menor para el brazo de zanubrutinib (6,8% vs. 16,4%) (Brown. *et al.*, 2023). Por el momento, no hay datos suficientes para priorizar un iTKB de 2ª generación por delante del otro en este supuesto clínico y la decisión deberá tomarse en base a otros factores (Guía del Grupo Español de LLC, 2024).

Las recomendaciones de tratamiento se basan en la presencia o no de factores pronósticos y predictivos adversos, tales como: del(17p), mutación de TP53 y ausencia de mutaciones en IGVH, así como del estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades, los tratamientos concomitantes y la

preferencia del paciente. Por todo ello, es imprescindible disponer de toda esta información antes de establecer cualquier indicación terapéutica.

Debido a este amplio abanico de opciones terapéuticas, la elección del tratamiento óptimo para un paciente concreto con el diagnóstico de LLC se ha convertido en una tarea que requiere experiencia, buen juicio clínico y un uso adecuado de herramientas pronósticas y diagnósticas disponibles. En la era de las terapias dirigidas, el perfil de toxicidad ha cambiado, pero persisten desafíos como las comorbilidades, la adherencia y las interacciones medicamentosas.

El LBDCG representa el subtipo más frecuente de LNH, con una edad media al diagnóstico superior a los 65 años, y con aproximadamente un tercio de los casos diagnosticados en personas mayores de 75 años (Morton *et al.*, 2006; Howlader *et al.*, 2017). Las proyecciones demográficas actuales anticipan un incremento considerable en la población de edad avanzada en las próximas décadas (*European Commission*), lo que conllevará un aumento paralelo en el número absoluto de pacientes diagnosticados con LBDCG. Si bien esta neoplasia es potencialmente curable incluso en edades avanzadas, el abordaje terapéutico en este grupo etario continúa siendo un desafío clínico relevante debido a factores como la comorbilidad, la fragilidad y la limitada tolerancia a los tratamientos convencionales.

Dentro de los LNH, el LBDCG es una enfermedad potencialmente curable con las terapias disponibles actualmente. Sin embargo, los regímenes de QT basados en antraciclinas que se consideran los tratamientos con mayor potencial de curación a menudo son una opción limitada en los ancianos, y las personas frágiles o con comorbilidades cardíacas. Esto se debe a una mayor susceptibilidad a la toxicidad del tratamiento, una fisiología diferente y la existencia de una mayor comorbilidad. El envejecimiento de la población hará

que en los próximos años veamos un aumento de pacientes de edad avanzada con LNH en las consultas de hematología y tengamos que adaptar el tratamiento no solo a la edad, sino también a las comorbilidades y fragilidad individual de cada paciente.

El esquema terapéutico que combina rituximab, doxorrubicina, clclofosfamida, vincristina, y prednisona (R-CHOP) continúa siendo el tratamiento estándar de primera línea para el LBDCG, con tasas de curación global que oscilan entre el 60 % y el 70 % (Coiffier *et al.*, 2010). Diversos estudios han intentado mejorar la eficacia de este régimen mediante la adición de nuevos agentes, tales como lenalidomida, ibrutinib y bortezomib; sin embargo, estos enfoques no han demostrado beneficios clínicamente significativos en términos de SG o SLP (Nowakowski *et al.*, 2015; Younes *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2019).

En los últimos años, el desarrollo de AcMo conjugados con fármacos ha generado expectativas en el tratamiento de primera línea. Prueba de ello son los resultados del ensayo clínico fase III POLARIX, en el que la combinación de polatuzumab vedotin con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (pola-R-CHP) logró mejorar la SLP en comparación con R-CHOP, sin comprometer la seguridad del tratamiento (Tilly *et al.*, 2022).

A pesar de estos avances, los regímenes que contienen antraciclinas a dosis completas siguen respaldados por la evidencia derivada de ensayos clínicos bien diseñados. No obstante, la mayoría de estos estudios han reclutado pacientes con un límite de edad inferior a los 80 años y han utilizado criterios de inclusión estrictos, lo que ha derivado en una subrepresentación de adultos mayores y limita la generalización de los resultados a esta población (Kanapuru *et al.*, 2020).

El desarrollo de terapias más eficaces para pacientes mayores con LBDCG se ha visto obstaculizado por múltiples factores. Entre ellos, destacan la edad avanzada como marcador pronóstico independiente, la mayor prevalencia de características biológicas desfavorables (Klapper *et al.*, 2012), la coexistencia de síndromes geriátricos y una menor tolerancia al tratamiento intensivo (Reddy *et al.*, 2017). Estos elementos, además de comprometer directamente la expectativa de vida, introducen una complejidad añadida en la toma de decisiones terapéuticas en este grupo de pacientes (Shewade *et al.*, 2020).

Ante este escenario, el principal reto clínico consiste en evaluar adecuadamente tanto al paciente como a la enfermedad neoplásica con el fin de determinar si la curación es un objetivo realista y cómo alcanzarlo con las opciones terapéuticas disponibles. Dada la dificultad de introducir en la práctica asistencial de herramientas objetivas y validadas que evalúen la condición clínica y funcional del paciente, las decisiones terapéuticas dependen en gran medida del juicio clínico individual, lo cual incrementa el riesgo de administrar tratamientos excesivamente tóxicos o, por el contrario, terapias insuficientes. Por ello, resulta fundamental incorporar herramientas de VG en la valoración inicial del paciente mayor con LBDCG, como mecanismo para predecir resultados clínicos y apoyar la toma de decisiones terapéuticas de forma personalizada y basada en la evidencia.

Morrison *et al.* llevaron a cabo una revisión exhaustiva en el marco de la Sociedad Internacional de Oncogeriatría (SIOG) centrada en los ensayos clínicos específicamente dirigidos a pacientes de edad avanzada con linfomas agresivos, en particular con LBDCG. En dicha revisión, se evaluaron diversas estrategias terapéuticas, entre ellas la comparación entre los regímenes ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) y R-CHOP, así

como entre las variantes R-CHOP21 y R-CHOP14. Los resultados evidenciaron que la incorporación de rituximab al esquema CHOP incrementa significativamente la SG. No obstante, la administración del régimen en intervalos acortados (R-CHOP14) no demostró beneficios adicionales en términos de eficacia frente al esquema estándar R-CHOP21, por lo que este último continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes robustos sin comorbilidades cardiovasculares relevantes, incluso cuando la administración de antraciclinas en dosis plenas esté limitada.

En pacientes mayores de 80 años, se recomienda el uso del esquema R-mini-CHOP, que ha mostrado mantener una eficacia comparable con una toxicidad reducida, posiblemente atribuible a alteraciones en la farmacocinética de las antraciclinas propias del envejecimiento, lo que justificaría la adecuación de dosis más bajas. Asimismo, se propone la utilización de una estrategia de "prefase", consistente en la administración de prednisona por vía oral durante siete días, sola o en combinación con ciclofosfamida o vincristina, previa al inicio de la quimioterapia. Esta intervención tiene como finalidad controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, reducir la toxicidad temprana y evaluar de forma preliminar la tolerancia del paciente al tratamiento definitivo. En aquellos casos en los que se observe una mala tolerancia a la prefase o un deterioro clínico durante la misma, se desaconseja proceder con esquemas intensivos debido al elevado riesgo de complicaciones asociadas (Morrison *et al.*, 2015).

En este contexto se han explorado esquemas terapéuticos adaptados que buscan equilibrar eficacia y tolerabilidad. Se evaluó la eficacia de la combinación de vinorelbina y prednisona en una cohorte de pacientes ancianos frágiles con LNH de grado intermedio-alto. El estudio mostró resultados prometedores en términos de control de la enfermedad, siendo bien tolerado incluso en pacientes

con comorbilidades significativas o limitada reserva funcional, lo cual lo convierte en una opción terapéutica viable en este subgrupo vulnerable (Monfardini *et al.*, 2005). Por otro lado, se investigó la eficacia y seguridad del esquema R-CVP en pacientes frágiles de edad muy avanzada. Aunque el estudio demostró que R-CVP (rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona) conserva actividad antitumoral en esta población, también puso de manifiesto la presencia de una toxicidad sustancial, particularmente de tipo hematológica, que debe ser cuidadosamente valorada al considerar este régimen en pacientes con fragilidad clínica (Laribi *et al.*, 2016). Estos hallazgos subrayan la importancia de una adecuada VGI para orientar la selección del tratamiento, ya que incluso esquemas considerados menos intensivos pueden conllevar riesgos significativos en este grupo etario.

El LF es el segundo linfoma de más frecuente en occidente (Kanas, *et al.*, 2022) y el subtipo de linfoma indolente más común en Europa. Alrededor del 80% de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados (III-IV). La mediana de SG es prolongada (alrededor de los 10 años). Aunque históricamente se ha considerado incurable, la SG media de los pacientes con LF ha mejorado significativamente en las últimas dos décadas (Friedberg *et al.*, 2009). Sin embargo, existe una variabilidad generalizada en el tratamiento tanto de la enfermedad al diagnosticada como de la recaída. Las herramientas del *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI, FLIPI-2) proporcionan de forma sencilla y fiable la discriminación pronóstica y se utilizan en las decisiones terapéuticas en la práctica clínica diaria (Solal-Céligny *et al.*, 2004; Federico *et al.*, 2009).

El enfoque inicial del tratamiento se basa en la presencia de sintomatología (Link *et al.*, 2019). Los pacientes con enfermedad localizada se tratan con

radioterapia local, los pacientes con carga tumoral baja son observados o tratados con rituximab, y los pacientes con carga tumoral alta se tratan con IQT. El grado IIIb de LF debe tratarse como un linfoma agresivo, mientras que los grados I, II y IIIa deben tratarse como una enfermedad indolente (Dreyling *et al.*, 2021).

Ningún régimen de QT ha demostrado ser superior a otros en términos de SG y la elección debe basarse en las condiciones del paciente, las prioridades y la prevención de la toxicidad a largo plazo. La QT con obinotuzumab demostró ser superior a la QT con rituximab en términos de SLP sin beneficio de SG. Con base en su beneficio en la SLP, generalmente se aplica un mantenimiento con rituximab durante 2 años después de la IQT. La monoterapia con rituximab y la combinación de rituximab y lenalidomida se consideran para casos seleccionados (Ladetto & Dreyling, 2021).

A pesar de la mayor eficacia de los regímenes de IQT, como R-CVP, rituximab con mitoxantrona, clorambucilo y prednisona (R-MCP), rituximab con fludarabina y mitoxantrona (R-FM), rituximab y la bendamustina (RB) y R-CHOP; aproximadamente el 20 % de los pacientes con LF experimentan una progresión de la enfermedad en los dos años siguientes al tratamiento de primera línea (Federico *et al.*, 2013). Esto sigue siendo el caso a pesar del beneficio de rituximab adicional en forma de mantenimiento, como se muestra en el estudio PRIMA (Rituximab y mantenimiento en pacientes con LNH) (Sales *et al.*, 2011).

La frecuencia notablemente consistente de recaída temprana en todos los estudios sugiere la existencia de un grupo de pacientes con diferente biología de la enfermedad que se encuentran en una situación de riesgo único y que pueden beneficiarse de terapias alternativas, ya sea de forma preventiva o en el momento de la recaída (Casulo *et al.*, 2015).

A partir de los datos del estudio *Nacional LymphoCare*, Casulo et al. evaluaron si los factores pronósticos convencionales del LF se correlacionan con recaídas precoces y determinaron que la progresión temprana se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. En particular, entre los pacientes tratados inicialmente con R-CHOP, la progresión en los dos años posteriores al diagnóstico se vinculó con un pronóstico desfavorable. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estudios prospectivos dirigidos a esta subpoblación de pacientes con LF de alto riesgo (Casulo et al., 2015).

En pacientes mayores con LF. avanzado, estrategias terapéuticas menos intensivas pueden ofrecer una buena eficacia con menor toxicidad. En este contexto, un esquema abreviado de rituximab, bendamustina y mitoxantrona, seguido de consolidación con rituximab, logró una tasa de respuesta completa del 81% y fue bien tolerado en adultos mayores, lo que respalda la utilidad de tratamientos adaptados a la fragilidad y comorbilidades de esta población (Boccomini et al., 2021)

El LH, afecta con menos frecuencia a los ancianos, pero puede ser difícil de tratar cuando lo hace, especialmente en los pacientes frágiles. Un estudio de fase 2 con brentuximab en primera línea para pacientes de 60 años o más encontró que el 81% tenía deterioro en al menos un dominio geriátrico. El tratamiento arrojó una tasa de respuesta del 92%, y el 73% logró respuesta completa (RC). Los autores concluyeron que el brentuximab es una opción terapéutica razonable para los pacientes mayores frágiles (Forero-Torres. et al., 2015).

El manejo terapéutico del linfoma de zona marginal (LZM) en pacientes de edad avanzada debe considerar la naturaleza indolente de la enfermedad, las comorbilidades asociadas y la tolerancia al tratamiento. En estos pacientes,

especialmente aquellos con enfermedad en estadio avanzado pero asintomática, la observación activa es una estrategia aceptada, dado que la iniciación temprana del tratamiento no ha demostrado mejorar la supervivencia global (Cheah *et al.*, 2023).

En caso de que se presenten síntomas, carga tumoral significativa o compromiso hematológico, el tratamiento debe individualizarse. En este grupo etario, rituximab en monoterapia se ha establecido como una opción eficaz y bien tolerada, con tasas de respuesta global superiores al 90% y un perfil de toxicidad favorable, lo cual lo convierte en una alternativa idónea para pacientes con fragilidad clínica o antecedentes médicos complejos (Kalpadakis *et al.*, 2014). Asimismo, la combinación de R-B ha mostrado resultados consistentes en cuanto a eficacia y tolerabilidad en pacientes mayores, con tasas de SLP y SG superiores al 80% a tres años (Salar *et al.*, 2017; Rummel *et al.*, 2013).

Respecto al uso de rituximab como terapia de mantenimiento, algunos estudios han demostrado una prolongación en la SLP, aunque sin impacto significativo en la SG. Por ello, su uso sistemático no se recomienda en la población de edad avanzada, en especial considerando los riesgos infecciosos asociados a la inmunosupresión prolongada (Rummel *et al.*, 2023).

En cuanto a terapias los iTKB, han demostrado actividad clínica en pacientes con LZM refractario o en recaída. Estos agentes orales han mostrado tasas de respuesta global entre el 50% y el 70%, con una eficacia comparable entre los distintos subtipos de LZM (Noy *et al.* 2017). Sin embargo, deben emplearse con precaución en adultos mayores debido a efectos adversos cardiovasculares, como FA e hipertensión arterial (HTA), así como mayor riesgo de hemorragia. De los iTKB disponibles, zanubrutinib y acalabrutinib presentan perfiles de

seguridad más favorables, lo que los posiciona como alternativas preferentes en este grupo poblacional (Tatarczuch. *et al.*, 2022).

1.5 VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

1.5.1 Concepto y utilidad de la Valoración Geriátrica Integral

El concepto de Valoración Geriátrica Integral (VGI) fue introducido en la década de los 80 por Rubenstein, como un “proceso de diagnóstico interdisciplinario, multidimensional, centrado en determinar la capacidad médica, psicológica y funcional de una persona mayor con el fin de desarrollar un plan coordinado e integrado para el tratamiento y seguimiento a largo plazo” (Rubenstein *et al.*, 1989).

La geriatría moderna nace con Marjory Warren, considerada una de las pioneras dentro de este campo y fue directamente responsable de incluir la geriatría dentro del *National Health Service* (NHS) británico en la mitad del siglo XX (Kong *et al.*, 2000). Aunque Warren no desarrolló directamente el concepto de la VGI, su enfoque en la evaluación y tratamiento integral de los pacientes ancianos en hospitales crónicos inspiró prácticas que luego formarían parte del enfoque de la VGI (Morley, 2004).

La VGI es una herramienta estandarizada y reproducible que se utiliza para evaluar el estado de fragilidad más allá de la observación clínica. La VGI es un proceso multidimensional y sistemático diseñado para evaluar la salud de los pacientes mayores de manera holística, con el fin de desarrollar un plan de atención individualizado. Los objetivos de la VGI se centran en identificar problemas médicos, funcionales, psicológicos y sociales en pacientes geriátricos

para mejorar su calidad de vida, funcionalidad y bienestar general (Pilotto *et al.*, 2018).

Se trata por tanto de la realización de una evaluación interdisciplinaria multidimensional que identifica necesidades médicas, sociales y funcionales para detectar problemas no identificados y potencialmente reversibles con la finalidad de desarrollar un plan de gestión coordinado e integrado para tratamiento y cuidados a largo plazo (Parker *et al.*, 2018; Rubenstein *et al.*, 2004).

La VGI emplea diversas escalas para evaluar múltiples dominios de salud en pacientes mayores, incluyendo aspectos funcionales, cognitivos, emocionales, nutricionales y sociales. Esta evaluación permite elaborar planes de atención individualizados. Valora la capacidad para realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, detecta trastornos cognitivos y emocionales como demencia o depresión, y permite identificar malnutrición o riesgo de esta, facilitando intervenciones adecuadas en cada área.

Para conocer todos los ámbitos previamente descritos es necesario la realización de una VGI que al incluir diferentes dominios nos permitirn tener una visión más holística del paciente. De esta forma, nos permite detectar problemas que no suelen ser evidentes en una exploración médica habitual con la intención de realizar intervenciones que mejoren la funcionalidad del paciente adulto mayor. Los estudios indican que las intervenciones basadas en la VGI, llevadas a cabo por equipos que incluyen geriatras, enfermeros y otros profesionales de la salud, mejoran diversos aspectos del cuidado de los pacientes mayores hospitalizados (Choi *et al.*, 2023). Por tanto, sería necesario un cambio de paradigma en la atención de estos pacientes con el desarrollo de protocolos estandarizados basados en la VGI para mantener la capacidad

funcional y aumentar la probabilidad de que los adultos mayores puedan regresar a sus hogares tras la hospitalización, tal y como se describe en la Figura 3.

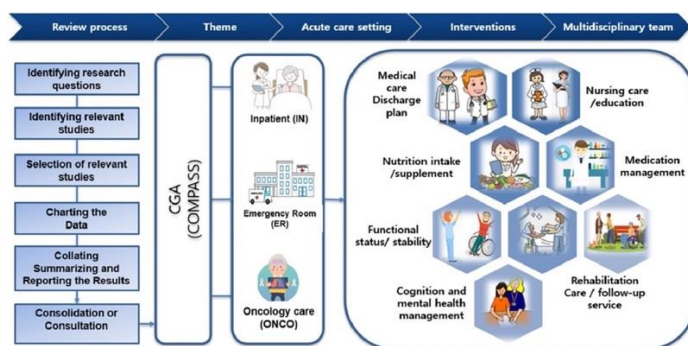


Figura 3. Representación del proceso de intervención multidisciplinaria para la mejora funcional del adulto mayor con cáncer. Adaptado de Choi *et al.*, 2023.

Las principales escalas utilizadas en la VGI en nuestro medio se describen a continuación:

1. Escalas para la evaluación funcional:

- Índice de Barthel: Mide la capacidad del paciente para realizar las ABVD, como vestirse, bañarse y alimentarse.
- Escala de Lawton y Brody: Evalúa las AIVD, como manejar dinero, hacer compras, y uso del teléfono, reflejando un nivel más alto de funcionalidad.

2. Escalas para la evaluación cognitiva:

- Mini examen del estado mental: Es una de las herramientas más utilizadas para evaluar el estado cognitivo y detectar deterioro cognitivo o demencia.

- Test del Reloj: Rápido y fácil de aplicar, esta prueba ayuda a evaluar funciones cognitivas relacionadas con la organización espacial y el pensamiento abstracto.
3. Escalas para la evaluación emocional:
- Escala de Depresión Geriátrica: Esta herramienta evalúa la presencia de síntomas depresivos en personas mayores.
 - Escala hospitalaria de ansiedad y depresión: Mide los síntomas de ansiedad y depresión, y es ampliamente usada en entornos clínicos geriátricos.
4. Escalas para la evaluación nutricional:
- Mini evaluación nutricional: Se utiliza para identificar malnutrición o riesgo de malnutrición en ancianos.
 - Índice de Masa Corporal (IMC): Calcula el peso en relación con la altura, proporcionando una medida indirecta del estado nutricional.
5. Escalas para la evaluación de la movilidad:
- Escala de Tinetti: Evalúa el equilibrio y la marcha para identificar el riesgo de caídas en personas mayores.
 - *Time Up and Go*: Mide el tiempo que una persona tarda en levantarse de una silla, caminar una corta distancia y volver a sentarse, ayudando a identificar problemas de movilidad.
6. Escalas para la evaluación social:
- Escala de Apoyo Social de Duke-UNC: Evalúa el nivel de apoyo social que recibe el paciente, lo cual es importante para determinar las redes de apoyo disponibles.

- Índice de Katz: Este índice también evalúa las actividades de la vida diaria y es útil para medir la funcionalidad en relación con el apoyo social.

1.5.2 Evaluación geriátrica en pacientes oncológicos

La edad avanzada es un factor de riesgo principal para el desarrollo de muchos tipos de cáncer. El cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento. Aproximadamente el 60% de todas las neoplasias y el 70% de la mortalidad del cáncer se da entre individuos de más de 65 años. (Smith *et al.*, 2009).

Los adultos mayores con cáncer presentan características significativamente diferentes respecto a los pacientes más jóvenes, lo que implica consideraciones particulares en la planificación terapéutica y en el proceso de toma de decisiones. Esta población es altamente heterogénea en términos de salud basal y red de apoyo social, por lo que el abordaje del tratamiento oncológico debe ser individualizado y adaptado a sus necesidades específicas (Balducci, 2000).

Durante décadas, los adultos mayores, así como los pacientes frágiles, con condiciones médicas comórbidas, ha sido excluidos de los ensayos clínicos en oncología. Como consecuencia, la mayoría de la evidencia se deriva de pacientes más jóvenes, lo que suele conducir a la administración de un tratamiento excesivo, insuficiente o resultados subóptimos (Hurria *et al.*, 2015).

El desarrollo de comorbilidades, la presencia de polifarmacia, mayor tasa de sarcopenia, desnutrición, deterioro cognitivo, cambios impredecibles en el apoyo social y alteraciones en la farmacodinámica y farmacocinética que acompañan al

envejecimiento deben considerarse en el tratamiento de los adultos mayores con cáncer. Desafortunadamente estos factores pueden no ser evidentes fácilmente para los equipos de oncología. (Hurria *et al.*, 2015). El concepto de *iceberg* en la atención de los adultos mayores con cáncer pone de manifiesto la importancia de realizar una evaluación sistemática e integral con un enfoque multidisciplinar en este grupo de pacientes (Jolly *et al.*, 2016; Outlaw *et al.*, 2022) (Figura 4).

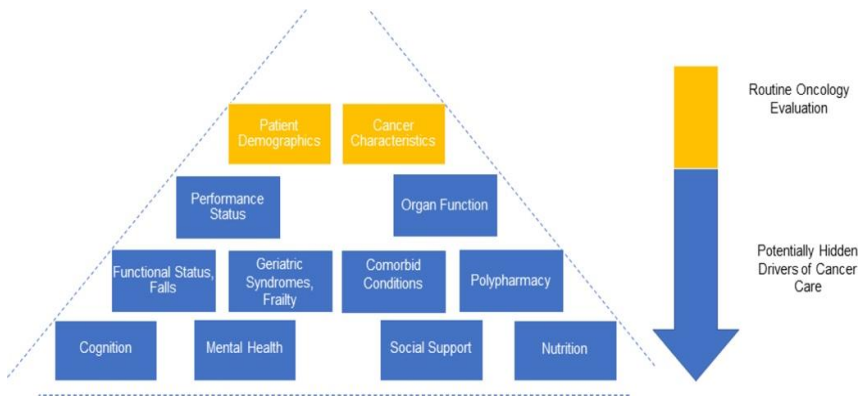


Figura 4. Concepto *iceberg* en la atención del cáncer a adultos mayores. Adaptado de Jolly *et al.*, 2016.

Actualmente la QT continúa siendo un tratamiento estándar en estos pacientes y son numerosos los estudios disponibles en la literatura que demuestran su eficacia en este grupo. Sin embargo, estos pacientes también presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se comparan con los de menor edad. Asimismo, es conocido que los pacientes ancianos tienen menos posibilidad de recibir quimioterapia por las dudas que se generan sobre su capacidad para soportar este tratamiento opciones

terapéuticas. En este sentido, al adaptar el tratamiento para reducir toxicidad, podemos ofrecer resultados similares con menor riesgo para el paciente. Sin embargo, para realizar una terapia personalizada es importante identificar a aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones.

Los pacientes con una edad superior a los 65 años constituyen la población más prevalente entre los pacientes oncológicos. Comparados con los pacientes más jóvenes, los enfermos de más edad tienen unas características particulares que normalmente complica el proceso de toma de decisiones del tratamiento y que puede llevar a que parte de este grupo de pacientes se encuentren “infratratados”. Sin embargo, la edad cronológica no siempre se correlaciona por completo con el estado biológico del paciente por lo que no debería emplearse como una variable discriminatoria única cuando se considera una opción terapéutica.

Tradicionalmente, la edad cronológica por si sola se ha utilizado para la estratificación de los pacientes en oncología, así como un criterio en los ensayos clínicos (Sedrak *et al.*, 2021). Sin embargo, la edad biológica y el estado funcional a menudo no se correlacionan con la edad cronológica por si sola (Soto-Pérez-de-Celis *et al.*, 2018). La aplicación de la valoración subjetiva junto con la valoración del estado funcional con el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y el índice Karnofsky (*Karnofsky Performance Scale*), pese a estar ampliamente utilizadas tiene una utilidad muy limitada para evaluar el estado de salud real o las vulnerabilidades en los adultos mayores (Jolly *et al.*, 2015).

Por tanto, no solo la edad sino principalmente el estado de salud global del paciente debería ser el parámetro elegido para diseñar un programa individualizado de tratamiento para los enfermos ancianos. Para ello se necesitan herramientas estandarizadas y eficaces que permitan evaluar la tolerancia de los pacientes a los distintos tratamientos tanto en el contexto de ensayos clínicos como en la vida real. Además, es ampliamente reconocido que incorporar una VGI en la evaluación del paciente permite identificar vulnerabilidad más allá de la edad cronológica, proporcionando una información del estado funcional, cognitivo, nutricional, soporte social, estado psicológico, comorbilidades y medicación (Jolly *et al.*, 2015).

Los parámetros que miden globalmente el estado general del individuo, como el Karnofsky o el ECOG, se utilizan ampliamente en los pacientes con cáncer para predecir la toxicidad y la supervivencia del tratamiento, independientemente de la edad. Sin embargo, no está claro que sean predictores de toxicidad en los ancianos, ya que estas herramientas se validaron en pacientes jóvenes y no abordan la diversidad en el estado de salud que presenta la población mayor con cáncer. Además, anciano y fragilidad no tienen por qué ser sinónimos. Así, la fragilidad es un síndrome clínico distinto a la discapacidad y las comorbilidades en el cual factores como de pérdida de peso involuntaria, cansancio fácil, debilidad, disminución de la velocidad de la marcha y/o baja actividad física confieren peor pronóstico cuando se presentan aislados. Una valoración adecuada del impacto de estos factores junto con la edad podría reducir la disparidad que existe cuando tratamos a pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas.

Existe pues la necesidad de evaluar el riesgo de toxicidad de la QT en pacientes ancianos con cáncer y se precisan para ello herramientas adecuadas, ya que pacientes de la misma edad pueden tener muy diferente condición física o cognitiva que deben ser evaluadas de cara a elegir la mejor opción terapéutica. Numerosos estudios recientes sugieren que el uso de la VGI supone una gran ayuda para la toma de decisiones clínicas en pacientes con cáncer. Se trata de un instrumento que puede usarse como predictivo de la toxicidad a la quimioterapia y supervivencia en pacientes con cáncer, sin embargo, existen muy pocos datos sobre la utilidad de la VGI en pacientes con hemopatías malignas. Por tanto, disponer de una herramienta que ayude a diferenciar entre los pacientes con buen estado funcional, capaces de recibir una terapia estándar, de aquellos pacientes que son vulnerables o frágiles permitirá ofrecer un tratamiento personalizado de tal forma que se minimizaría el riesgo de sobretratamiento a pacientes frágiles y se evitaría un exceso de toxicidad, a la vez que lograríamos evitar el reduccionismo terapéutico en pacientes capaces de soportar un tratamiento con intención curativa (Caserta *et al.*, 2024).

Existe pues la necesidad de evaluar el riesgo de la toxicidad del tratamiento en los pacientes ancianos con cáncer y se precisan para ello herramientas adecuadas. La integración de la VG en la atención oncológica y el desarrollo de una VGI específica para pacientes con cáncer no es tarea fácil. La VG es compleja y demanda recursos, por lo que se han realizado esfuerzos por desarrollar herramientas de detección de pacientes más vulnerables que se benefician de una VGI (Hurria *et al.*, 2005).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), el Grupo de Investigación sobre el Cáncer y el Envejecimiento (CARG) y la SIOG recomiendan la integración de la VG en la atención clínica oncológica (Mohile *et*

al., 2018). La VG utiliza medidas informadas por el paciente y objetivas para evaluar los dominios relacionados con el envejecimiento (p. ej., función, cognición, comorbilidad). Con base en estudios que demuestran que la VGI puede identificar a los adultos mayores con mayor riesgo de toxicidad grave por quimioterapia, ASCO recomienda que todos los adultos mayores que reciban quimioterapia se sometan a una VGI (Mohile *et al.*, 2021).

La SIOG y La ASCO recomiendan la utilización de herramientas de cribado que, aunque no sustituyen a una VGI exhaustiva, ayuda a identificar a los pacientes que la requieran. En caso de identificarse deficiencias, se debe realizar una evaluación general completa para guiar las intervenciones multidisciplinarias (Mohile *et al.*, 2018) (Wildiers *et al.*, 2014).

Los dominios que deben incluirse en una VGI son el estado funcional, comorbilidad, cognición, estado de salud mental, fatiga, apoyo social, nutrición y presencia de síndromes geriátricos. (Mohile *et al.*, 2018).

Las escalas de cribado de VG comúnmente utilizadas en práctica oncológica se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Escalas de cribado de VG utilizadas en oncología.

Encuesta Geriátrica 8 (G8) *
Encuesta de ancianos vulnerables (VES-13) *
Versión flamenca de herramienta de cribado de riesgo en triaje
Indicador de fragilidad de <i>Groningen</i>
Encuesta de Barber
Identificación de ancianos a riesgo
Programa de oncogeriatría para adultos mayores 2 (SAOP2)

*Recomendadas por la *American Society of Clinical Oncology*

Una adecuada evaluación de los adultos mayores debe incluir varios dominios para revelar potenciales vulnerabilidades a nivel físico, cognitivo, presencia de comorbilidades, polifarmacia, estado nutricional, estado psicológico, el apoyo social, fatiga y los síndromes geriátricos (Darryl *et al.*, 2022).

En la Tabla 3 se exponen las escalas de detección más utilizadas para evaluar los diferentes dominios en la VGI.

Tabla 3. Escalas de detección en la VGI.

Dominios de VG	Escalas de evaluación
Estado funcional	AVD-Índice <i>Katz</i> , Escala Nottingham. AIVD- Índice de Lawton Índice de Barthel Número de caídas en los 6 meses previos ECOG y Karnofsky performance status
Valoración física objetiva	<i>Time Up and Go</i> Velocidad de la marcha Batería Breve de rendimiento físico
Valoración mental	Mini Mental de Folstein Test de Blessed de orientación, memoria y concentración Mini-COG
Valoración social	Escala OARS de recursos sociales Escala de valoración sociofamiliar de Gijón Escala de Filadelfia
Valoración afectiva	Escala de Depresión Geriátrica Escala de Depresión de <i>Hamilton</i> Escala de Cornell de Depresión en la Demencia Escala de Depresión y Ansiedad de <i>Goldberg</i>
Valoración de estado nutricional	Pérdida de peso en los últimos 6 meses Peso Índice de masa corporal
Comorbilidades	Revisión exhaustiva de la Historia Clínica Índice de comorbilidad de <i>Charlson</i> CIRS-G OARS
Síndromes geriátricos	Sarcopenia Osteoporosis, fracturas espontaneas Incontinencia urinaria/fecal Demencia Delirium Abuso o descuido Ulceras de decúbito
Polifarmacia	Número total de medicamentos Uso potencial de medicamentos inapropiados <i>STOPP and STARS</i>
Valoración de fatiga	Escala de comorbilidad y fatiga
Predictores de toxicidad a la quimioterapia	Puntuación CARG, CRASH
Esperanza de vida	ePrognosis (índice Lee o índice Schonberg)

VG: valoración geriátrica, AVD: actividades vida diaria, AIVD: actividades instrumentales vida diaria, CIRS-G: *cumulative illness rating scale for geriatrics*, OARS: *older americans resources and services*, CARG: *cancer aging research group chemotherapy toxicity*, CRASH: *chemotherapy risk assessment scale for high-age patients*.

Un punto de especial interés en la VG es su posible capacidad de predecir los resultados del tratamiento y facilitar la toma de decisiones en los pacientes mayores con cáncer. Algunas de las herramientas que se han desarrollado con este fin son la *Chemo-Toxicity Calculator* (CARG) y la *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients* (CRASH) desarrolladas específicamente como herramientas para predecir la toxicidad a la quimioterapia en pacientes mayores con cáncer (Extermann. *et al.*, 2012; Hurria *et al.*, 2011). En la escala CARG, desarrollada en pacientes mayores con varios tipos de cáncer, principalmente de pulmón y gastrointestinal en estadios avanzados, los predictores de toxicidad fueron la edad mayor o igual a 72 años, el tipo de tumor, la administración de poliquimioterapia y la intensidad del tratamiento, disminución del filtrado glomerular y la hemoglobina, así como variables incluidas en la VG, pérdida de audición, caídas, necesidad de ayuda en la toma de medicamentos, limitaciones para caminar y una actividad social reducida (Hurria *et al.*, 2011).

La escala CRASH también demostró capacidad de predecir la toxicidad a la quimioterapia en pacientes con tumores sólidos. Las variables incluidas en la escala de puntuación fueron la dependencia en las AIVD, valor de la LDH, la presión arterial diastólica, el esquema de quimioterapia administrado, el ECOG, el estado nutricional y el estado mental (Extermann *et al* 2012).

Aunque la capacidad de las escalas CRAH y CARG para predecir toxicidad se ha confirmado en otros estudios (Ortland *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2019) tienen algunas limitaciones al ser desarrolladas en centros monográficos oncológicos y sobre diferentes tipos de neoplasias sólidas con variabilidad en el tratamiento administrado por lo que podría ser no tan predictiva en otros contextos (Chan *et al.*, 2021).

Además de la capacidad de predecir toxicidad a la QT de las escalas de VG también en varios estudios se ha demostrado la asociación entre la fragilidad detectada por las escalas de VGI y la supervivencia (Guerard *et al.*, 2017; Quinten *et al.*, 2020). En este sentido se observó que los pacientes con marcha lenta y un estado nutricional pobre eran predictivas de muerte temprana dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la QT en adultos mayores de 70 años (Soubeyran *et al.*, 2012).

La incorporación de la VG en la asistencia oncológica podría ayudar en la compleja decisión de la estrategia terapéutica más adecuada. Son varios los estudios que ha explorado el impacto de la VG en las decisiones de tratamiento del cáncer (Otlaw *et al.*, 2022). En todos ellos la intervención de la VG modificó el plan terapéutico en un porcentaje importante de pacientes (Aliamus *et al.*, 2011; Horgan *et al.*, 2012).

La VGI nos solo nos permite identificar a los pacientes más frágiles con mayor riesgo de sufrir toxicidad por el tratamiento oncológico si no que permitirá realizar intervenciones guiadas por la VGI. En este sentido son varios los estudios realizador para reducir la toxicidad de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes mayores con cáncer (Mohile *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2021; Soo *et al.*, 2022, Lund *et al.*, 2021).

En 2023, ASCO publicó una actualización de sus guías clínicas dirigidas a mejorar la atención de personas mayores de 65 años que reciben tratamiento sistémico para el cáncer. Esta revisión, basada en evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados recientes, como los estudios GAP-70 y GAIN, refuerza el papel fundamental de la VGI como herramienta clínica para detectar vulnerabilidades que no suelen identificarse en las evaluaciones oncológicas convencionales (Dale *et al.*, 2023). La guía recomienda que todos los pacientes

oncológicos mayores de 65 años con déficits detectados por la VGI sean incluidos en un plan de manejo guiado por los resultados de la evaluación. Este enfoque tiene como objetivo no solo orientar la toma de decisiones terapéuticas, sino también implementar intervenciones específicas orientadas a tratar las deficiencias detectadas. Estas pueden incluir intervenciones físicas, nutricionales, farmacológicas, sociales o psicológicas, así como derivaciones a profesionales especializados.

1.5.3 VGI en neoplasias linfoproliferativas crónicas

Durante la última década, se han producido avances significativos en el tratamiento de las neoplasias linfoproliferativas, gracias a una comprensión más profunda de la biología de la enfermedad, el desarrollo de técnicas diagnósticas más sensibles que permiten una detección precoz y la incorporación de terapias innovadoras y más eficaces. Sin embargo, no se produce la curación en todas las situaciones. La mayoría de los pacientes eventualmente experimentará recaídas y requerirá múltiples líneas terapéuticas a lo largo de su evolución. En el caso de los pacientes de edad avanzada, la mayor susceptibilidad a los efectos adversos de las combinaciones farmacológicas puede implicar ajustes en las dosis o la suspensión prematura del tratamiento, lo que repercute negativamente en los resultados clínicos. Ante este escenario, y considerando el continuo aumento de la población geriátrica, la evaluación sistemática del grado de fragilidad se ha convertido en una herramienta clave para optimizar el abordaje terapéutico en estos pacientes. Numerosos estudios recientes sugieren que el uso de la VG puede usarse como herramienta predictiva de la toxicidad a la quimioterapia y supervivencia en pacientes con cáncer. Sin embargo, existen muy pocos datos sobre la utilidad de la VG en pacientes con hemopatías malignas. En este sentido, la realización de una VG multidimensional, permite no

solo identificar la fragilidad y los riesgos asociados al tratamiento en pacientes mayores con neoplasias hematológicas, sino también optimizar el manejo terapéutico a través de intervenciones individualizadas. En linfomas, se ha demostrado que la integración de la VGI permite predecir toxicidades, ajustar las dosis de manera segura y seleccionar aquellos pacientes frágiles que aún pueden beneficiarse de tratamientos dirigidos, evitando el sobretratamiento y sus consecuencias (Caserta *et al.*, 2024)

Por tanto, disponer de un instrumento que ayude a diferenciar entre los pacientes aptos, capaces de recibir una terapia estándar, de aquellos que son vulnerables o frágiles permitiría ofrecer un tratamiento personalizado, minimizando el riesgo de toxicidad derivada del sobretratamiento en los pacientes frágiles, a la vez que lograríamos evitar el reduccionismo terapéutico en pacientes capaces de soportar un tratamiento con intención curativa.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) para el manejo de pacientes mayores con linfoma recomienda con nivel de evidencia IIIA la realización de la VGI para la identificación de pacientes frágiles y el tratamiento individualizado. Con un nivel de evidencia I y grado de recomendación A, los pacientes mayores robustos pueden ser elegibles para el tratamiento curativo en dosis completas. Por otra parte, los pacientes frágiles con comorbilidades se consideran apropiados para regímenes de IQT reducidos (Buske *et al.*, 2018).

La utilidad de herramientas como el índice de Charlson, la escala VES-13 y la G8, que permiten seleccionar pacientes con LNH que pueden beneficiarse de estrategias terapéuticas más intensivas, así como ajustar tratamientos en función del estado funcional y comorbilidades. Estos modelos han demostrado mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos severos sin comprometer la eficacia (Gordon *et al.*, 2024)

Se ha realizado algunos estudios sobre efecto de la fragilidad en el tratamiento del LNH, incluida la capacidad para completar la QT y el efecto negativo sobre la SG (Abel *et al.*, 2018).

En una cohorte de 43 pacientes mayores de 70 años, la mayoría con LBDCG (91%), se incorporó el Indicador de Fragilidad de Groningen a la VG, herramienta que aborda aspectos físicos, cognitivos, sociales y psicológicos de fragilidad. Los análisis multivariantes mostraron que un resultado anormal en dicho indicador se correlacionó con una mayor probabilidad de interrupción temprana de la QT y con una menor SG (Aaldriks *et al.*, 2015). Por otra parte, en un análisis realizado en 143 pacientes con neoplasias linfoproliferativas, se observó que la edad avanzada, un estado funcional deteriorado, la dependencia en AVD y AIVD y la presencia de comorbilidades graves se relacionaron significativamente con una menor supervivencia (Winkelmann *et al.*, 2011).

El estudio realizado por la *Fondazione Italiana Linfomi* (FIL) tuvo como propósito personalizar el tratamiento inicial en pacientes mayores con LBDCG mediante la VG. En total, 99 pacientes fueron clasificados como frágiles, con una edad media de 78 años. Aquellos considerados robustos fueron asignados aleatoriamente a recibir R-CHOP o R-miniCEOP, mientras que el tratamiento de los pacientes frágiles quedó a criterio del médico tratante. Los resultados mostraron que, en comparación con los pacientes robustos, los frágiles presentaron una menor SG, aunque con mejores resultados cuando los regímenes de QT incluían rituximab (Merli *et al.*, 2014).

Dado que los pacientes mayores con linfomas agresivos pueden tener una enfermedad potencialmente curable, es fundamental valorar adecuadamente si son candidatos a un tratamiento con intención curativa. En un estudio multicéntrico realizado en Italia, se evaluó a 173 pacientes de 70 años o más

con LBDCG, clasificándolos mediante una VGI en tres grupos: aptos (46%), no aptos (16%) y frágiles (38%). Los hallazgos revelaron que el tratamiento curativo mejoró significativamente la SG en los pacientes no aptos (75% frente a 45%), pero no mostró beneficios en el grupo de pacientes frágiles (44% frente a 39%). Estos resultados subrayan la utilidad de una evaluación funcional detallada para identificar a pacientes que, sin ser completamente robustos, aún podrían beneficiarse de un enfoque terapéutico con intención curativa (Tucci *et al.*, 2015).

El estudio prospectivo multicéntrico *Elderly Project*, impulsado por la FIL, incluyó a más de 1.200 pacientes mayores de 65 años con LBDCG, con el objetivo de validar una herramienta de VG simplificada y desarrollar un índice pronóstico que combinara variables clínicas y funcionales. La VG simplificada, basada en la edad, el nivel de funcionalidad y la carga de comorbilidades, permitió clasificar a los pacientes en tres grupos (apto, no apto y frágil), identificando diferencias significativas en la supervivencia global entre ellos. A partir de estos datos, se elaboró el *Elderly Prognostic Index* (EPI), una herramienta con valor pronóstico que facilita la estratificación del riesgo y respalda un enfoque terapéutico individualizado en adultos mayores con neoplasias hematológicas (Merli *et al.*, 2021).

Un estudio reciente evaluó la implementación de un protocolo de VGI en pacientes mayores diagnosticados de LNH, con el objetivo de clasificar a los pacientes según su grado de fragilidad y adaptar el tratamiento de forma individualizada. Se incluyeron 93 pacientes, categorizados como robustos, prefrágiles, frágiles o en situación de cuidados paliativos. Los resultados mostraron diferencias significativas en la SG, la respuesta al tratamiento y la progresión de la fragilidad, siendo los pacientes frágiles y aquellos en cuidados

paliativos quienes presentaron peores desenlaces clínicos (Hormigo-Sánchez et al., 2023).

En otro estudio desarrollado por la FIL, se evaluó un esquema de tratamiento abreviado de IQT (rituximab, bendamustina y mitoxantrona) en pacientes con LF. Se aplicó una VGI predefinida para clasificar a los pacientes en tres grupos: aptos para tratamiento estándar, no aptos y frágiles. Solo los pacientes considerados aptos fueron incluidos en el ensayo, lo que aseguró que los participantes mayores tuvieran una reserva funcional adecuada para tolerar la QT. El régimen, limitado a solo cuatro ciclos, logró altas tasas de RC con baja toxicidad, incluso en pacientes de edad avanzada (Boccomini *et al.*, 2021).

La VG debería considerarse una práctica obligatoria en el abordaje de pacientes mayores con LBDCG, ya que permite individualizar el tratamiento, optimizar la relación riesgo-beneficio y evitar toxicidades innecesarias. Asimismo, la aparición de nuevas estrategias terapéuticas como los tratamientos dirigidos, abre nuevas posibilidades para mejorar el pronóstico de esta población, históricamente subrepresentada en los ensayos clínicos (Merli *et al.*, 2023).

Las comorbilidades son frecuentes en la población con LLC, una población habitualmente de edad avanzada y se ha comunicado que hasta un 89% de los pacientes padecen al menos una comorbilidad asociada. La presencia de estas comorbilidades puede afectar a la decisión terapéutica (Thurmes *et al.*, 2008).

En el estudio CLL9 del grupo alemán de LLC, se evaluó la utilidad de la VG en pacientes mayores con LLC antes de recibir tratamiento con fludarabina en dosis bajas, con o sin darbepoetina alfa. En este estudio, se aplicaron pruebas como el *Time Up and Go* para la función física y la prueba *DEMTECT* para la

cognición, Los resultados mostraron que las alteraciones funcionales y cognitivas detectadas mediante la VG e asociaron significativamente con la SLP y la SG, subrayando la relevancia clínica de la fragilidad en este grupo de pacientes (Goede *et al.*, 2016).

Otro estudio se evaluó la relación entre los dominios geriátricos basales y los desenlaces clínicos en pacientes mayores de 65 años con LLC sin tratamiento previo. Entre los dominios analizados se incluyeron el estado funcional, psicológico, social, cognitivo, nutricional y el apoyo social. Los resultados revelaron que tanto la actividad social como el estado nutricional se asociaron de manera significativa con la SG y la SLP, independientemente del tipo de tratamiento administrado y de otros factores clínicos como la edad, el estadio Rai, el estado funcional según ECOG y el estado mutacional de TP53. Asimismo, se evidenció que la herramienta CARG no fue eficaz para predecir toxicidad grave en esta cohorte de pacientes. Estos hallazgos refuerzan la relevancia de incorporar la VGI en la práctica clínica y de individualizar las estrategias terapéuticas (PC Johnson *et al.*, 2023).

La SIOG publicó en 2017 un documento de posicionamiento con recomendaciones específicas para el manejo de la LLC en pacientes de edad avanzada, en ese momento la IQT era una opción junto con ibrutinib e idelalisib. Desde entonces se han incluido nuevos tratamientos como venetoclax y otros iTKB al arsenal terapéutico modificando el algoritmo de tratamiento en esta enfermedad (Stauder *et al.*, 2017).

En el estudio *CLL-FRAIL* diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con acalabrutinib en segunda línea para pacientes diagnosticados de LLC, mayores de 80 años y con importante carga de fragilidad, el tratamiento fue bien tolerado con perfil de seguridad aceptable y con una supervivencia global

del 93%. En dicho estudio se utilizó la escala FRAIL que evalúa aspectos como la fatiga, resistencia, deambulación, comorbilidades y pérdida de peso (Morley *et al.*, 2012). Es importante destacar que en dicho estudio se realizaron evaluaciones de fragilidad a los pacientes a los 6, 12 y 24 meses observándose que el estado de fragilidad es dinámico y que con medidas de actuación sobre ella puede mejorar durante el tratamiento (Simon *et al.*, 2023).

La VGI constituye una herramienta clave para detectar vulnerabilidades que suelen pasar desapercibidas en la práctica clínica habitual de los pacientes con LLC, permitiendo así una mayor individualización de las decisiones terapéuticas. En una revisión reciente, se aborda el papel de la fragilidad en la LLC a través de cinco dimensiones fundamentales (“*Who, What, Where, Why, and When*”), subrayando la importancia de realizar una evaluación sistemática en todos los pacientes mayores de 65 años antes del inicio del tratamiento. Asimismo, se destaca la necesidad de valorar múltiples dominios, como la función física, la cognición, el estado nutricional y el soporte social, cuya identificación y abordaje mediante la VGI pueden contribuir significativamente a optimizar tanto la calidad de vida como los resultados clínicos en esta población diversa (González-Gascón y Marín *et al.*, 2023).

1.6 ESCALA GAH (Geriatric Assessment in Hematology)

1.6.1 Desarrollo y componentes de la escala

La *Geriatric Assessment in Hematology* (GAH) es una herramienta diseñada por un grupo de hematólogos y geriatras españoles para ofrecer una evaluación geriátrica integral y específica en pacientes mayores con neoplasias hematológicas malignas. Su desarrollo respondió a la necesidad de contar con

un instrumento breve, fiable y fácilmente aplicable en la práctica clínica diaria, donde las limitaciones de tiempo dificultan la implementación de valoraciones geriátricas tradicionales (Bonanad *et al.*, 2015).

La escala GAH se desarrolló a partir de un estudio observacional prospectivo de 349 pacientes diagnosticados de diversas neoplasias hematológicas como síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple y LLC que no habían recibido tratamiento para su enfermedad hematológica. En ella se exploran los aspectos más relevantes de la evaluación geriátrica clásica: estado nutricional, cognitivo, funcional, emocional, comorbilidades, polifarmacia y percepción subjetiva de la salud, y está diseñada para una administración rápida, lo que resulta esencial en entornos clínicos con mucha actividad. Se trata de una escala de fácil uso en la práctica clínica ya que puede ser realizada en tan solo 10 -12 minutos.

En su versión original, cada dimensión era evaluada de manera binaria, asignando 1 punto si el paciente presentaba una alteración específica (por ejemplo, velocidad de marcha $<0,8$ m/s o ≥ 3 comorbilidades), generando un puntaje total de 0 a 8 puntos. Esta versión se validó psicométricamente, mostrando buena factibilidad (tiempo medio de aplicación: 11,9 minutos), adecuada consistencia interna ($\alpha = 0,610$) y alta estabilidad temporal (ICC: 0,695–0,928), consolidándose como una herramienta válida, eficaz y de fácil uso clínico (Bonanad *et al.*, 2015).

La escala GAH consta de 30 ítems distribuidos en ocho dominios clínicos clave, basados en herramientas validadas y adaptadas al contexto hematológico. Estos dominios incluyen: polifarmacia, VM, estado de ánimo (CES-D), AVD, salud autopercebida (VES-13), estado nutricional (MNA-SF), estado mental (SPMSQ) y comorbilidades (índice de Lee).

Posteriormente, en el estudio RETROGAH (De la Rubia et al., 2023) se propuso una versión ponderada de la escala con el objetivo de mejorar su capacidad predictiva de toxicidad al tratamiento. En una cohorte retrospectiva de 97 pacientes tratados con esquemas estándar, se realizó un análisis multivariante que permitió asignar pesos diferenciados a cada dominio según su valor predictivo. Los dominios con mayor peso fueron: estado nutricional (40 puntos), AVD (22 puntos) y VM (13 puntos), seguidos de comorbilidades (5), estado subjetivo de salud (6), estado de ánimo (4), estado mental (2) y número de fármacos (2). Así, el puntaje total osciló entre 0 y 94 puntos, y se estableció un punto de corte óptimo en 42, con sensibilidad del 68,5% y especificidad del 55,8% (AUC: 0,625; $p = 0,035$). Este enfoque ponderado permitió mejorar la discriminación de pacientes con mayor riesgo de toxicidad, adaptando la escala a un uso más preciso en la práctica clínica.

Esta escala evalúa los siguientes dominios específicos que son cruciales para comprender el estado de salud de los pacientes mayores con neoplasias hematológicas tal y como se describe a continuación.

- **Número de medicamentos:** Este dominio evalúa la polifarmacia, que es frecuente en pacientes mayores con cáncer y puede provocar efectos adversos como fragilidad y aumento de la mortalidad. La monitorización del número de medicamentos ayuda a identificar posibles problemas relacionados con la medicación.
- **VM:** Se evalúa la VM a un ritmo habitual, ya que es un fuerte predictor de resultados adversos para la salud, incluida la discapacidad y la mortalidad. Esta medida es especialmente relevante para los adultos mayores, ya que refleja su movilidad funcional.

- Estado de ánimo: La escala GAH incluye una evaluación de los síntomas depresivos mediante un único ítem de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). Esto es importante, ya que el estado de ánimo puede afectar significativamente a la salud en general y se ha relacionado con la mortalidad.
- AVD: Este dominio evalúa la capacidad de los pacientes para realizar las actividades cotidianas, que es un conocido predictor de hospitalización y mortalidad entre los ancianos. La escala GAH incorpora ítems de la Encuesta de Ancianos Vulnerables (VES-13) (Saliba *et al.*, 2001) para evaluar este aspecto.
- Estado de salud subjetivo: Las percepciones de los pacientes sobre su salud se evalúan a través de un único ítem del VES-13. Esta medida subjetiva puede proporcionar información sobre el bienestar general de los pacientes y la satisfacción con su estado de salud.
- Nutrición: El estado nutricional se evalúa mediante los ítems del cuestionario *Mini-Nutritional Assessment* (MNA-SF) (Kaiser *et al.*, 2009). Esto es fundamental, ya que los déficits nutricionales son frecuentes en los pacientes de edad avanzada y pueden aumentar la morbilidad y la mortalidad.
- Estado mental: La escala GAH evalúa la función cognitiva mediante el *Short Portable Mental Status Questionnaire* (SPMSQ) (Pfeiffer, 1975). El deterioro cognitivo es un factor importante en la salud de los adultos mayores, que influye en la adherencia al tratamiento y en los resultados.

- Comorbilidad: Este dominio implica la evaluación de diversas afecciones comórbidas, que se documentan a través de historias clínicas y autoinformes. La escala GAH calcula un índice pronóstico de mortalidad a 4 años basado en estas comorbilidades (Índice de Lee) (Lee et al., 2006). lo que pone de relieve la complejidad del estado de salud en los pacientes de edad avanzada.

Gracias a su estructura modular, aplicación rápida (aproximadamente 10 minutos) y validación clínica, la escala GAH se ha consolidado como una herramienta útil para la estratificación geriátrica de pacientes mayores con neoplasias hematológicas, facilitando la individualización del tratamiento y la identificación de sujetos con mayor vulnerabilidad o riesgo de toxicidad. La introducción de pesos específicos ha fortalecido su valor predictivo, especialmente en el contexto de decisiones terapéuticas complejas en oncogeriatría. (Tabla 4).

Es una herramienta válida, eficaz y consistente para evaluar el estado de salud en pacientes mayores con neoplasias hematológicas.

Tabla 4. Dimensiones, puntos de corte y coeficientes usados en la escala GAH.

Dimensión	0 puntos	1 puntos	2 puntos	Coeficiente
Nº de fármacos	<5	≥5		2
Velocidad marcha	≥0.8 m/s	<0.8 m/s		13
Depresión	Nunca, rara vez, de forma ocasional	Frecuente, la mayoría del tiempo, siempre		4
AVD	No necesita ayuda	Ayuda en al menos un área		22
Percepción subjetiva de salud	Buena, muy buena o excelente	Mala, frágil		6
Nutrición (IMC)	>8	≤8		40
Estado mental	<3 errores	≥3 errores		2
Comorbilidades	Ninguna	Diabetes	Cáncer, enfermedad cardíaca o pulmonar, fumador	5

ABVD, actividades básicas de la vida diaria; IMC, índice de masa corporal

La suma aritmética de la GAH varía de 0 a 94 puntos, con un punto de corte establecido en 42. Esto significa que los pacientes con una puntuación de 41 o menos tienen menor probabilidad de desarrollar toxicidades relacionadas con el tratamiento, por lo tanto, podría recibir un tratamiento de dosis completa, mientras que los pacientes con una puntuación ≥42 son de alto riesgo se les administra un tratamiento menos intensivo o atenuado (Figura 5).

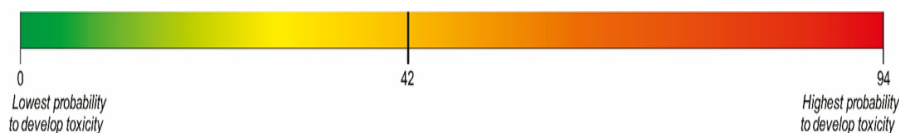


Figura 5. Representación de la valoración de la escala GAH.

Por tanto, mediante el uso de esta escala, los profesionales sanitarios pueden identificar a los pacientes frágiles que pueden beneficiarse de las evaluaciones geriátricas integrales, lo que puede conducir a mejores resultados de salud. Asimismo, esta escala también ha demostrado su validez psicométrica y fiabilidad interna y existe una correlación estadísticamente significativa con variables externas, como el ECOG, la evaluación subjetiva analógica y el estado general medido con el índice de Karnofsky.

1.6.2 Relevancia clínica de la escala GAH

En el contexto de la valoración geriátrica oncohematológica, existen múltiples herramientas diseñadas para identificar pacientes mayores vulnerables que puedan beneficiarse de una evaluación más exhaustiva. Entre las más utilizadas se encuentran las escalas G8, VES-13 y GAH, cada una con características particulares que condicionan su aplicabilidad clínica.

La escala G8, fue desarrollada como una herramienta de cribado para detectar pacientes geriátricos con cáncer que podrían requerir una VGI. Consta de 8 ítems, la mayoría derivados del cuestionario MNA, e incluye parámetros como estado nutricional, movilidad, estado cognitivo, y edad. Se ha demostrado que la G8 posee una alta sensibilidad (hasta el 85%), lo cual la convierte en una herramienta útil para no omitir pacientes frágiles; sin embargo, su especificidad

es limitada, lo que puede generar un número elevado de falsos positivos y derivaciones innecesarias a VGI completa (Bellera *et al.*, 2012; Decoster *et al.*, 2013).

Por su parte, la escala VES-13, compuesta por 13 ítems autoadministrados, valora aspectos funcionales, autoevaluación de salud, edad y limitaciones físicas. Se desarrolló inicialmente en poblaciones geriátricas generales y ha sido validada en pacientes oncológicos. Su especificidad es superior a la de G8, pero con menor sensibilidad, lo que implica que podría no detectar a algunos pacientes en riesgo. Además, requiere que el paciente tenga un nivel cognitivo suficiente para responder de forma autónoma, lo que limita su aplicabilidad en pacientes con deterioro cognitivo (Saliba *et al.*, 2001).

Ambas herramientas (G8 y VES-13) están diseñadas como instrumentos de cribado preliminar y no sustituyen una VGI completa. Además, no fueron concebidas específicamente para el ámbito hematológico, donde los pacientes presentan perfiles funcionales y comórbidos particulares.

En este sentido, la escala GAH surge como una alternativa más ajustada al perfil del paciente hematológico. Diseñada y validada específicamente para pacientes mayores con neoplasias hematológicas (incluyendo LLC, LMA y MM), la GAH incluye 30 ítems agrupados en 8 dimensiones clave: comorbilidades, polifarmacia, estado nutricional, estado funcional, estado cognitivo, salud autopercebida, estado emocional y VM. Su objetivo no es únicamente identificar fragilidad, sino estratificar pacientes como aptos o vulnerables para guiar decisiones terapéuticas concretas. A diferencia de la escala G8 y VES-13, la GAH ha mostrado ser sensible al cambio clínico, lo que la hace útil para el seguimiento a lo largo del tiempo como mejorías o empeoramientos en su

estado funcional, cognitivo, nutricional, etc. (Cruz-Jentoft *et al.*, 2017; de la Rubia *et al.*, 2023).

En términos comparativos, la GAH presenta una visión más global e integrada del estado geriátrico, con una mejor adecuación al contexto clínico del paciente hematológico. Aunque requiere más tiempo de aplicación que G8 o VES-13, su mayor capacidad predictiva respecto a toxicidad, hospitalización y necesidad de modificar tratamiento la convierte en una herramienta más robusta para la toma de decisiones en oncohematología geriátrica.

La escala GAH tiene el potencial de brindar orientación para la elección de regímenes de tratamiento individual en pacientes de edad avanzada con neoplasias hematológicas. Al identificar a los pacientes ancianos con alto riesgo de desarrollar toxicidad, ayuda a detectar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más intensivo y aquellos pacientes que necesitarán un enfoque terapéutico más suave.

La escala GAH emplea un cuestionario de fácil implementación realizando una VG abreviada. Está desarrollada para permitir una mejor identificación de los pacientes mayores diagnosticados de neoplasias hematológicas que estén en riesgo de desarrollar toxicidades relacionadas con el tratamiento. Estudios retrospectivos demuestran que el uso de la escala GAH al diagnóstico en este grupo de pacientes diferencia claramente dos poblaciones de pacientes: con buen estado funcional, es decir, aquellos que son capaces de recibir tratamiento estándar y pacientes "frágiles" que requieren un tratamiento más personalizado.

Esta escala se ha estudiado retrospectivamente en pacientes con varias neoplasias malignas hematológicas como LMA, MM, síndromes mielodisplásicos y LLC. Por tanto, Las limitaciones en el desarrollo deben tenerse en cuenta al

interpretar sus hallazgos, entre ellas, el diseño retrospectivo, el tamaño limitado de la muestra y el hecho de haber realizado el análisis en enfermedades muy distintas con diferentes tratamientos y posibles complicaciones. Este estudio tampoco describió los tratamientos administrados ni si fueron similares para todos los pacientes; además, dado el momento del estudio, ningún paciente recibió tratamiento con nuevos fármacos como anticuerpos monoclonales, lo que hace que esta población sea menos representativa de una cohorte contemporánea. Además, el bajo número de pacientes con LLC que se incluyeron en el estudio no permite sacar conclusiones con respecto a este trastorno (De la Rubia *et al.*, 2023).

En un estudio retrospectivo en pacientes con MM la escala GAH demostró utilidad en la predicción del riesgo de desarrollar toxicidades relacionadas con el tratamiento en práctica clínica habitual, lo que permite la identificación de un subgrupo de pacientes que requieren la interrupción o modificación del tratamiento convencional de primera línea (Cruz-Jentoft *et al.*, 2017)

En contraste, en un estudio realizado sobre pacientes mayores con diagnóstico de LMA, la puntuación obtenida mediante la escala GAH no se asoció con la mortalidad precoz ni con la tolerabilidad al tratamiento. Los resultados obtenidos de la escala GAH aplicados en este estudio, no respaldan su papel como factor predictivo de toxicidad al tratamiento por lo que no puede considerarse una herramienta adecuada en este grupo de pacientes (Ramos *et al.*, 2023).

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes mayores (65 años o más) son la población más prevalente con LLC y LNH. Se espera un aumento considerable en la prevalencia de estas enfermedades en las próximas décadas como resultado del incremento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población. Los pacientes mayores con cáncer, en comparación con sus contrapartes más jóvenes, comúnmente tienen características distintas (multimorbilidad, trastornos geriátricos, discapacidades físicas y cognitivas, problemas sociales y de atención, ...) que complicaron el proceso de toma de decisiones sobre el tratamiento. La Red Integral Nacional de Cáncer de los EE. UU. y la SIOG han recomendado que se realice algún tipo de evaluación geriátrica en el entorno de oncología para discriminar entre los pacientes de mayor edad que los que están en forma para una terapia intensiva de los que son frágiles.

La escala GAH es un instrumento factible, breve (<12 minutos) y fácil de usar que permite una evaluación exhaustiva para sujetos mayores con diferentes neoplasias hematológicas, dirigida a identificar adecuadamente a aquellos pacientes que requieren tratamiento activo y que tienen un alto riesgo de desarrollar toxicidades relacionadas con el tratamiento. Esta escala incluye la valoración de 30 elementos agrupados en ocho dimensiones predefinidas de herramientas clínicas estandarizadas y validadas individualmente. Con ella, se exploran los aspectos más relevantes de una VGI: estado nutricional, cognitivo, funcional y emocional, comorbilidades, polifarmacia y percepción subjetiva de la salud. La escala GAH ha demostrado su validez psicométrica y confiabilidad interna en pacientes con varias neoplasias malignas hematológicas.

El objetivo de este estudio es confirmar la utilidad de la escala GAH en la práctica clínica real en pacientes adultos mayores con neoplasias linfoproliferativas crónicas de nuevo diagnóstico.

Hipótesis

Por otra parte, en los estudios previos realizados, no se ha valorado la repercusión clínica de la puntuación de la escala GAH sobre aspectos fundamentales del curso evolutivo de los pacientes como pueden ser la respuesta al tratamiento o la SG y la SLP. Hemos considerado que podría ser de interés valorar estos aspectos que podrían servir de punto de partida para futuros estudios.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente proyecto de Tesis Doctoral es la validación de forma prospectiva de la aplicación de la escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*) como factor predictivo de tolerabilidad al tratamiento en una cohorte de pacientes adultos de 65 o más años, diagnosticados de neoplasias linfoproliferativas crónicas y que vayan a recibir una primera línea de tratamiento activo.

Además del objetivo principal se han planteado los siguientes objetivos secundarios para estimar la trascendencia clínica de la valoración de la escala GAH sobre el curso evolutivo de los pacientes, al margen de la tolerabilidad al tratamiento:

1. Analizar la repercusión sobre la respuesta al tratamiento.
2. Valorar el impacto sobre la supervivencia libre de progresión.
3. Estudiar su posible influencia pronóstica sobre la supervivencia global.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio prospectivo, destinado a validar el impacto de la escala de evaluación geriátrica GAH en el resultado clínico en un total de 106 pacientes adultos mayores (edad ≥ 65 años) con diferentes neoplasias linfoproliferativas. El estudio tiene un enfoque de dos pasos. En el primero, todos los pacientes que participan en el proyecto de investigación se sometieron a una evaluación geriátrica de referencia con la escala GAH antes del inicio de la terapia. La escala GAH se realizó por un investigador que no fuera el médico tratante del paciente. En el segundo paso, los pacientes recibieron tratamiento antitumoral según los criterios del médico responsable, independientemente de la puntuación obtenida en la escala de GAH.

La toxicidad relacionada con el tratamiento, incluida la necesidad de hospitalización debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento, las reducciones de la dosis y los retrasos de la dosis de la terapia administrada se recogieron de forma prospectiva. El objetivo era validar prospectivamente la utilidad de la escala como un instrumento de identificación de la fragilidad en estos pacientes.

Se trata, por tanto, de un estudio observacional, prospectivo, de ámbito hospitalario, destinado a validar el impacto de la escala GAH en la evolución clínica de pacientes con neoplasias linfoproliferativas crónicas de edad avanzada (≥ 65 años) que presentan criterios para iniciar tratamiento de su hemopatía.

El estudio comprende dos fases:

1. Valoración inicial antes del tratamiento. En el primer paso, todos los pacientes que participaron en el estudio se sometieron a una evaluación geriátrica de referencia con la escala GAH antes del inicio de la terapia. La escala GAH será realizada por un investigador que no sea el médico tratante. En el segundo paso, los pacientes recibirán tratamiento según criterios del médico responsable de su asistencia de acuerdo con los estándares establecidos en las guías clínicas en esas fechas, independientemente de la puntuación obtenida en la escala de GAH.
2. Seguimiento evolutivo durante la fase de tratamiento y tras su finalización. Durante el tratamiento se valorará la toxicidad inducida por el mismo, incluyendo los ingresos hospitalarios, mortalidad y ajustes de tratamiento como consecuencia de la toxicidad. Se valorará la relación de la puntuación de la escala GAH con estos eventos. Por últimos se estudiará la repercusión de estas modificaciones de tratamiento, así como de la propia escala GAH sobre la respuesta al tratamiento, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes del estudio.

4.2. PACIENTES

4.2.1. Población de estudio

La población del presente estudio han sido pacientes de 65 o más años de nuevo diagnóstico de neoplasia linfoproliferativa. Los pacientes fueron atendidos de forma ambulatoria o en sala de hospitalización en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia (96 pacientes) y en el Servicio

de Hematología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (10 pacientes) en el periodo entre abril de 2018 a junio de 2024.

4.2.2. Criterios de inclusión

- Edad ≥ 65 años.
- Pacientes con primer diagnóstico de neoplasia linfoproliferativa
- Requerimiento de terapia activa para su hemopatía.
- Comprender y firmar un formulario de consentimiento informado previo a la inclusión en el estudio por el paciente o por un familiar responsable.

4.2.3. Criterio de exclusión

- Edad < 65 años
- Pacientes que no requieren terapia activa para su neoplasia linfoproliferativa.
- No firmar el formulario de consentimiento informado.
- Pacientes que reciben algún fármaco en investigación.
- Pacientes inscritos en cualquier estudio clínico intervencionista con intención terapéutica.

4.3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva. Recibieron la información acerca del estudio por parte del hematólogo tras la información recibida sobre el diagnóstico. Los pacientes con diagnóstico de LLC se incluyeron cuando estos cumplían con los criterios establecidos de inicio de tratamiento. Se entregó la hoja informativa y se solicitó el consentimiento informado en todos los casos (anexo 2 y 3). Ese mismo día o en días

posteriores, máximo de 5 días, pero siempre antes del inicio del tratamiento, se realizó la valoración geriátrica a través de la escala GAH (anexo 4) por parte de la investigadora principal y/o un enfermero/a específicamente entrenado para ello. Los pacientes fueron seguidos hasta el 15 de julio de 2024 o hasta su fallecimiento. La información sobre las variables clínicas, analíticas y la evolución se obtuvo de los datos registrados en la historia clínica electrónica (*Orion Clinic®* y *Pangea®*).

Se diseñó específicamente un cuaderno de recogida de datos para este ensayo que incluyó las siguientes variables (Anexo 5).

Al diagnóstico se recopilaron las siguientes variables: número único de paciente, fecha de nacimiento, edad, fecha de diagnóstico, sexo, diagnóstico, hemograma completo (hemoglobina, cifra de glóbulos blancos y fórmula leucocitaria, cifra de plaquetas), valor sérico de la glucosa, urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, glutamato oxalacético transaminasa (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST) (UI/L), glutamato pirúvico transaminasa (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT) (UI/L), proteínas totales, albúmina, calcio, lactato deshidrogenasa (LDH) y beta-2-microglobulina. Se valoraron también las alteraciones de la citogenética y FISH referentes a la neoplasia linfoproliferativa, sistema de estratificación, y tipo de tratamiento administrado.

En el seguimiento de los pacientes, se recopiló prospectivamente el esquema de tratamiento de QT o IQT administrado, la incidencia de los datos y la gravedad de los eventos adversos relacionados con el tratamiento, los eventos adversos graves, las reducciones o retrasos de la dosis de los fármacos debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento y la interrupción del tratamiento debido a los eventos adversos. Finalmente, en los pacientes que requieren hospitalización, también se registró la fecha, la causa y la duración del ingreso.

4.4. VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

4.4.1. Datos recogidos al diagnóstico

4.4.1.1. Datos demográficos

- Edad en la fecha de inclusión.
- Sexo
- Fecha de nacimiento

4.4.1.2. Datos antropométricos

- Peso (Kg)
- Altura (cm)
- Índice de masa corporal (IMC)

4.4.1.3. Datos clínicos

- Fecha de diagnóstico
- Fecha de inclusión en el estudio
- Diagnóstico: Tipo de neoplasia linfoproliferativa
- Estadio de la neoplasia linfoproliferativa al diagnóstico
- Índices pronósticos

4.4.1.4. Comorbilidades.

Se recoge la presencia o no de las siguientes:

- Ángor/Infarto de miocardio
- Enfermedad tromboembólica
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia cardíaca
- Anticoagulación o antiagregación
- Otra patología cardiovascular
- Patología respiratoria

- Diabetes
- Hipotiroidismo
- Patología renal
- Patología hepática
- Patología neurológica
- Ictus
- Enfermedad autoinmune
- Otras neoplasias hematológicas
- Neoplasias no hematológicas

4.4.1.5. Datos biológicos y analíticos.

- Recuento en sangre periférica de:
 - Leucocitos ($\times 10^9/L$)
 - Hemoglobina (g/dL)
 - Plaquetas ($\times 10^9/L$)
- Niveles séricos de:
 - Glucosa (mg/dL)
 - Urea (mg/dL)
 - Creatinina (mg/dL)
 - Aclaramiento de creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)
 - GOT (AST) (UI/L)
 - GPT (ALT) (UI/L)
 - Calcio (mg/dL)
 - Albúmina (g/dL)
 - Proteínas totales (g/dL)
 - LDH (UI/L)
 - Beta 2 microglobulina (mg/L)
- Citogenética y alteraciones moleculares.

4.4.1.6. Índices pronósticos de los subtipos linfoproliferativos más frecuentes

- IPI LLC
- IPI LBDCG
- FLIPI LF

4.4.1.7. Índices de valoración geriátrica y estado funcional

- Índice escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*). Objetivo principal del estudio.
- Escala ECOG
- Índice de comorbilidad de Charlson.
- Tipo de tratamiento y esquema asignado al paciente, agrupados en:
 - Inhibidores de tirosinquinasa de Bruton (iTKB)
 - Esquema de inmunoterapia (IQT).
 - Anticuerpo monoclonal (AcMo)

4.4.2. Datos recogidos durante el seguimiento.

4.4.2.1. Toxicidad inducida por el tratamiento: frecuencia y tipo.

La toxicidad observada hematológica y no hematológica y su grado según los criterios de toxicidad de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5 (208).

4.4.2.2. Definición de la variable toxicidad en este estudio.

Se definió la variable toxicidad como la necesidad de ajuste terapéutico, definido como la presencia de una o más de las siguientes circunstancias:

- Reducción de dosis de uno o más fármacos.
- Retraso en la administración de la secuencia de tratamiento.
- Interrupción del tratamiento.
- Requerimiento de medidas adicionales de soporte (agentes hematopoyéticos, antibióticos).
- Ingreso hospitalario atribuido por toxicidad secundaria al tratamiento administrado antineoplásico.

4.4.2.3. *Ingresos hospitalarios por toxicidad.*

Los ingresos hospitalarios por toxicidad se referían a las hospitalizaciones ocurridas debido a los efectos adversos moderados y graves causados por los tratamientos de la neoplasia linfoproliferativa. Estos efectos adversos incluyeron las complicaciones hematológicas, infecciones, problemas gastrointestinales, entre otros.

4.4.2.4. *Respuesta al tratamiento.*

Se consideró respuesta completa o parcial siguiendo los criterios de Lugano (Cheson *et al.*, 2014), salvo en el caso de la LLC que se siguieron los criterios de respuesta del Grupo Español de Leucemia Linfática Crónica (GELLC 2024).

Se consideró respuesta global a la suma de respuesta completa más respuesta parcial.

4.4.2.5. *Supervivencia global.*

La SG, se calculó como el periodo comprendido entre la fecha de inclusión en el estudio y la fecha de última visita o muerte del paciente.

4.4.2.6. *Supervivencia libre de progresión.*

La SLP se calculó como el tiempo entre que se inició el tratamiento hasta la progresión o muerte del paciente incluido en el estudio.

4.4.2.7. *Mortalidad precoz.*

La mortalidad precoz fue considerada como la observada en las primeras ocho semanas desde la inclusión en el estudio.

4.5. ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA Y DE ESTADO FUNCIONAL

4.5.1. **Escala GAH**

Cada paciente fue sometido a una evaluación geriátrica completa a través de la escala GAH inmediatamente después del diagnóstico y antes de comenzar cualquier tratamiento (línea de base). Esta escala incluye los siguientes elementos:

1.- Número de fármacos. La polifarmacia se ha asociado con efectos adversos relacionados con la medicación en casos de debilidad, discapacidad, mortalidad y caídas en pacientes mayores, y puede ser más frecuente en pacientes mayores con cáncer.

2.- Velocidad de la marcha. Hay pruebas suficientes para considerar la velocidad de la marcha a un ritmo habitual como un predictor sólido y constante de resultados de salud adversos, como discapacidad, deterioro cognitivo, caídas o mortalidad en sujetos mayores.

3.- Estado de ánimo. Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando un solo ítem de la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) que se ha investigado para predecir la mortalidad durante 5 años en poblaciones cognitivamente intactas.

4.- Actividades de la vida diaria, son bien conocidas y se usan con frecuencia, como factores predictivos de hospitalización y mortalidad entre pacientes ancianos, y se siguen en la práctica actual en otros lugares. En la escala de GAH, se tomaron del ítem número 4 del Instrumento de la Encuesta de Ancianos Vulnerables (VES-13) de 13 ítems y dos preguntas adicionales.

5.- Autoevaluación. La autoevaluación del estado de salud ha demostrado ser un predictor consistente de deterioro funcional o muerte. El estado de salud subjetivo se evaluó basándose en un solo artículo del instrumento VES-13.

6.- Nutrición. El déficit nutricional es un problema frecuente y grave en pacientes de edad avanzada que contribuye significativamente a la morbilidad y la mortalidad en este grupo de personas. Para la dimensión nutricional, se seleccionaron algunos elementos de la versión corta del cuestionario completo de *Evaluación Mini-Nutricional* (MNA-SF).

7.- Estado mental. El estado mental se evaluó con el Cuestionario de estado mental portátil corto (SPMSQ) que se diseñó, probó, estandarizó y validó para detectar la presencia de deterioro cognitivo en adultos mayores que viven en la comunidad. El deterioro cognitivo también es un factor independiente para la mortalidad y la finalización de la quimioterapia.

8.- Comorbilidad. La comorbilidad se evaluó a partir de las enfermedades crónicas recogidas de la historia clínica o auto informadas por cada paciente y se usó esta información para calcular el Índice de pronóstico de la mortalidad a 4

años en adultos mayores. Se incluyeron las siguientes cinco condiciones: diabetes mellitus, cáncer, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca y hábito de fumar.

Tabla 5. Método de puntuación de la escala GAH.

Componentes de la escala GAH	0 puntos	1 punto	Coeficiente
Núm. de fármacos	< 5	≥ 5	2
Velocidad de la marcha	≥0,8 m/seg	<0,8 m/seg	13
Estado anímico depresivo la última semana	≤2 días	3-7 días	4
Dependencia para actividades de la vida diaria	Ninguna	Alguna	22
Estado subjetivo de salud	Excelente, muy bueno o bueno	Regular o malo	6
Estado nutricional (score)*	>8	≤8	40
Cuestionario de estado mental **	<3 errores	≥ 3errores	2
Comorbilidades ***	Ninguna	Diabetes: 1 punto. Cáncer, enfermedad cardíaca o pulmonar, fumador: 2 puntos	5

*según MNA-SF (Kaiser *et al.*, 2009) **según SPMSQ (Pfeiffer *et al.*, 1975) ***según *Prognostic Index for 4-year Mortality in Older Adults* (Lee *et al.*, 2006)

Tabla 6. Cálculo de puntuación para el score del estado nutricional.

	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
Nutrición: IMC *	IMC<19	19<IMC<20.99	21<IMC<22.99	IMC>23
Pérdida de peso	Pierde más de 3 kg	No sabe cuánto ha perdido	Pierde entre 1 y 3 Kg	No ha perdido peso
Comida	Come mucho menos	Comen algo menos	Come igual	
Estrés o enfermedad	Sí la ha tenido		No la ha tenido	

*IMC: índice de masa corporal.

Tabla 7. Preguntas del cuestionario de estado mental a valorar como correctas o incorrectas.

1. ¿Cuál es la fecha de hoy?
2. ¿Cuál es el día de la semana?
3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?
4. ¿Cuál es su número de teléfono?
5. ¿Cuál es su edad?
6. ¿Cuándo nació?
7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?
8. ¿Y cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?

4.5.2. Otros índices de estado funcional .

Se determinaron la escala ECOG y el índice de Charlson.

4.5.2.1. ESCALA ECOG.

Tabla 8. Puntuación de la escala ECOG.

Puntuación	Situación
0	Asintomático, totalmente activo.
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz de trabajar. Levantado más de 50% del tiempo despierto
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón, más del 50% despierto
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.
5	Muerto

4.5.2.2. INDICE DE CHARLSON.

El índice de Charlson es una herramienta que permite estimar el riesgo de mortalidad a 10 años en función de las comorbilidades del paciente. Está compuesto por 19 variables que se especifican en la Tabla 9. Cada condición tiene un puntaje asignado, y la suma total da una puntuación que se correlaciona con el riesgo de muerte. En general, se considera ausencia de comorbilidad 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta > 3 puntos (Charlson et al., 1987).

Tabla 9. Componentes del índice de Charlson.

Variables incluidas en el índice.	Puntuación
Infarto de miocardio:	1
Insuficiencia cardiaca congestiva:	1
Enfermedad vascular periférica:	1
Enfermedad cerebrovascular:	1
Demencia:	1
Enfermedad Pulmonar Crónica:	1
Patología del tejido Conectivo:	1
Enfermedad ulcerosa:	1
Patología hepática ligera:	1
Patología hepática moderada o grave:	3
Diabetes:	1
Diabetes con lesión orgánica:	2
Hemiplejía:	2
Patología renal moderada o grave:	2
Neoplasias:	2
Leucemias:	2
Linfomas malignos:	2
Metástasis sólida:	6
SIDA:	6

4.5.3. Descripción de índices pronósticos.

Se calcularon los índices pronósticos de los tres subtipos de síndromes linfoproliferativos más frecuentes.

4.5.3.1. INDICE LLC IPI.

Diseñado para pacientes con LLC (*International CLL-IPI Working Group*, 2016) se compone de 5 variables predictoras independientes de supervivencia global (Tabla 10).

Tabla 10. IPI-LLC.

Variable	Puntuación
Edad $\geq$ 65 años	1 punto
Estadio clínico > 0 de Rai o $> A$ de Binet	1 punto
Del(17p) y/o mutaciones en p53	4 puntos
IGHV no mutado	2 puntos
Beta 2 microglobulina $> 3,5$ mg/L	2 puntos

Con esto define 4 grupos de riesgo con su SG esperada. Tabla 11.

Tabla 11. Grupos de riesgo IPI-LLC.

Grupo de riesgo	Puntuación	SG a 5 años
Bajo	0-1	93%
Intermedio	2-3	79%
Alto	4-6	64%
Muy alto	7-10	23%

4.5.3.2. *ÍNDICE IPI LBDCG.*

El índice IPI diseñado para pacientes con LBDCG (*The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*, 1993), incluye 5 variables y clasifica a los pacientes en 4 grupos de riesgo. Se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12. Índice IPI para pacientes con LBDCG.

Variable: 1 punto cada una	Grupo de riesgo	Puntuación
Edad > 60 años	Bajo	0-1
LDH > normal	Intermedio-bajo	2
ECOG $\geq$ 2	Intermedio-alto	3
Estadio (<i>Ann Arbor</i>) III o IV	Alto	4-5
Territorio extranodal > 1		

4.5.3.3. *ÍNDICE FLIPI Linfoma Folicular.*

El índice FLIPI diseñado para pacientes con LF (Solal-Celigny, 2004). Compuesto por 5 variables agrupando a los pacientes en 3 grupos de riesgo que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Índice FLIPI.

Variable: 1 punto cada una	Grupo de riesgo	Puntuación
Edad $\geq$ 60 años	Bajo	0-1
Estadio (<i>Ann Arbor</i>) III o IV	Intermedio	2
Hemoglobina < 12 g/dL	Alto	$\geq$ 3
LDH > normal		
Áreas ganglionares afectas $\geq$ 5		

4.5.4. Descripción de los esquemas de tratamiento administrado.

El tratamiento administrado a cada paciente se decidió por el médico responsable de su asistencia, teniendo en cuenta el tipo de neoplasia linfoproliferativa, el estadio clínico y las recomendaciones de tratamiento en práctica clínica habitual. De esta manera la puntuación de la escala GAH, que fue recogida por un investigador distinto, no influyó en la decisión del tratamiento.

Los esquemas de tratamiento que recibieron los pacientes eran los vigentes en la fecha de inclusión en el estudio entre los que se utilizaron con más frecuencia se incluyen:

- Inhibidores de tirosinquinasa de Bruton (iTKB): mayoritariamente ibrutinib en pacientes con LLC a dosis inicial de 420 mg/día de forma indefinida.
- Esquemas de inmunquimioterapia (IQT). Los esquemas más utilizados en el estudio son los siguientes.
- Esquema R-CHOP: administrado con frecuencia cada 21 días, hasta 6 ciclos
 - Rituximab 675 mg/m²; IV día 1
 - Ciclofosfamida 750 mg/m²; IV da 1
 - Doxorrubicina 50 mg/m²; IV día 1
 - Vincristina 1,4 mg/m² (máximo 2 mg); IV día
 - Prednisona 60 mg/m²; oral, días 1 a 5.
- Esquema R-COMP: igual a R-CHOP salvo sustitución de doxorrubicina por doxorrubicina liposomal.

- Esquema R-Bendamustina (R-B): con frecuencia cada 28 días, hasta 6 ciclos.
 - Rituximab 675 mg/m²: día 1
 - Bendamustina 90 mg/m²: días 1 y 2 del ciclo
 -
- Esquema R-mini-COMP: frecuencia de administración cada 21 días hasta 6 ciclos.
 - Rituximab 375 mg/m² IV; día 1
 - Doxorrubicina liposomal 25 mg/m² IV; día 1
 - Vincristina 1mg IV; día 1
 - Ciclofosfamida: 400 mg/m² IV; día 1
 - Prednisona 40 mg/m²; días 1 -5 v/o oral.

4.6. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Considerando el objetivo del estudio, valorar la influencia de la escala GAH sobre los requerimientos del ajuste de dosis por toxicidad, hemos considerado dos aspectos para el cálculo del tamaño muestral.

En primer lugar, para valorar diferencias en la frecuencia de toxicidad entre pacientes con niveles superiores o inferiores de la escala GAH nos hemos basado en un estudio previo en el que se observó una frecuencia de toxicidad cercana al 70% para pacientes con escala GAH más elevada y del 40% para pacientes con niveles más bajos. Utilizando la calculadora de tamaño muestral GRANMO (GRANMO versión 8.0) (<http://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>) y asumiendo un riesgo alfa de 0,05, un tipo de contraste

bilateral, poder estadístico de 0,8 y una proporción de pacientes 1 a 1, se precisarían 42 pacientes en cada grupo.

Por otro lado, para valorar si la escala GAH muestra un valor predictivo independiente de otros factores sobre la toxicidad del tratamiento precisaríamos realizar una regresión logística multivariante. Realizamos el cálculo del tamaño muestral para esta prueba mediante el método de *Freeman* (Freeman DH, 1987) como ha sido sugerido por otros autores (Ortega, 2002).

Freeman sugirió que el número de sujetos para utilizar una regresión logística binaria sin problemas debía de ser superior a:

$10 \times (k + 1)$, donde k expresa el número de covariables.

Es decir, el tamaño muestral debe de ser diez veces el número de parámetros a estimar más uno. Otros autores han recomendado una muestra de 10-15 pacientes por variable (Peduzzi, P, 1996, Núñez, E, 2011). Considerando que como máximo precisaríamos introducir entre 6 y 7 variables en el estudio multivariante una muestra de 90 pacientes sería suficiente.

4.7. ESTADÍSTICA

Los datos cuantitativos se describen como mediana e intervalo o rango, mientras que las variables categóricas como frecuencia absoluta y porcentaje.

La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de U de Mann-Whitney en el caso de dos grupos o con el test de Kruskal Wallis si más de dos grupos, previa comprobación de ausencia de distribución normal de los datos mediante la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov Smirnov frente

a distribución normal. Las diferencias en la distribución de variables cualitativas se estudiaron mediante el test de Fisher o la prueba de Chi-cuadrado.

La relación entre variables cuantitativas y/o ordinales se estudió mediante la correlación de Spearman.

El método de curva ROC se empleó para determinar el punto de corte o índice de *Youden* de la escala GAH que permitiera la mejor discriminación entre pacientes que iban o no a presentar toxicidad. El índice de *Youden* maximiza la combinación de sensibilidad y especificidad.

El valor pronóstico de las diferentes variables para predecir toxicidad por el tratamiento se estudió mediante la regresión logística bivariada tanto univariable como multivariable, con determinación del *odds ratio*.

La SLP y la SG se estudiaron mediante el método de Kaplan y Meier y las diferencias en la supervivencia entre grupos se valoró mediante la prueba de Log-Rank. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales o Regresión de Cox, tanto univariable como multivariable para determinar la razón de riesgo o *hazard ratio*.

Se consideró como estadísticamente significativo en las diferentes pruebas un valor de $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se empleó el programa SPSS versión 21 y la versión EZR 1.30 del programa R.

4.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue evaluado y autorizado por el comité ético de investigación clínica del Departamento de Salud de Valencia Doctor Peset en enero de 2018 (código CEIc: 5/18) (ver anexo 1) y cumple con los preceptos de la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre 2008), que define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

Todos los pacientes recibieron información sobre el estudio, y aquellos dispuestos a participar en el mismo firmaron el consentimiento informado (se adjunta el documento en el apartado de anexos).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento (Unión Europea) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos.

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA SERIE

Se incluyeron 106 pacientes, 58 hombres y 46 mujeres, diagnosticados de neoplasia linfoproliferativa crónica con criterios de progresión de enfermedad que requieren tratamiento. Todos los pacientes incluidos en el estudio han sido de nuevo diagnóstico. Los pacientes se han incluido de forma prospectiva. El periodo de inclusión de pacientes se extendió entre abril de 2018 y junio de 2024. La mediana de edad de la serie es de 76 años con un intervalo entre 65 y 93.

Los tipos diagnósticos se reflejan en la Tabla 14, siendo los 3 más frecuentes LLC, LBDCG y LF, que conjuntamente suponen el 72,6% de la serie.

Tabla 14. Tipos diagnósticos de neoplasia linfoproliferativa.

Tipo de S. linfoproliferativo	Núm. pacientes	%
LLC	32	30,2
LBDCG	26	24,5
LF	19	17,9
L. LINFOPLASMOCITICO	5	4,7
LZM	5	4,7
L. ALTO GRADO	7	6,6
LCM	3	2,8
L. HODGKIN	2	1,9
LINFOMA T	2	1,9
OTROS	5	4,7
Total	106	100,0

LLC: Leucemia linfoide crónica, LBDCG: Linfoma B difuso de célula grande, LF: Linfoma folicular LZM: Linfoma de la zona marginal, LCM: Linfoma de células del manto.

Resultados

Las características biológicas de los pacientes se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Datos analíticos de la serie.

	Mediana	Extremos	Valores Normales
Edad (años)	76	65-93	
Hemoglobina (g/dl)	11,85	6,8-16	12-16
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8,4	0,2-196	4,0-10,5
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	109	36-721	150-400
Glucosa (mg/dL)	102	59-260	70-105
Urea (mg/dL)	42	20-137	15-45
Creatinina (mg/dL)	0,89	0.42-3,71	0,6-1
Aclaramiento Creatinina (mL/min)	74	14-121	>60
GOT (U/L)	20,5	9-106	5-34
GPT (U/L)	14	6-211	1-55
Proteínas totales (g/dL)	6,5	4,2-10,4	6,4-8,3
Albumina(g/dL)	4	2,3-5,8	3,5-5,2
Calcio (mg/dL)	9,2	7-17	8,4-10,2
LDH (U/L)	268	120-2823	125-243
Beta-2 microglobulina (mg/L)	4	1,5-20,6	0,7-3,4

5.2. APLICACIÓN DE INDICES PRONÓSTICOS

Se aplicaron los índices pronósticos mayoritariamente utilizados en los tres grupos diagnósticos más frecuentes, mostrando un perfil de pacientes de alto riesgo.

En la LLC destaca que el 93,7% de los pacientes mostraban un índice pronóstico de riesgo alto o muy alto. En el caso de los pacientes con LBDCG, el 73,1% presentaban un riesgo intermedio-alto o alto y el FLIPI de alto riesgo se observó en el 78,9% de los pacientes con LF.

5.2.1. Aplicación de índices pronósticos en los pacientes con LLC

En la Tabla 16, se describen los factores pronósticos que muestran una alta frecuencia de estadios avanzados y de pacientes sin reordenamiento del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, como corresponde a pacientes presentan progresión de enfermedad con criterios de requerir tratamiento. En la Tabla 17 se muestran los pacientes con diagnóstico de LLC clasificados por grupo de riesgo según el IPI-LLC.

Tabla 16. Descripción de factores pronósticos incluidos en el IPI- LLC.

Factor pronóstico		Núm. pacientes	%
Estadio de Rai	0	2	6,5
	1	3	9,7
	2	17	54,8
	3	8	25,8
	4	1	3,1
Estadio de Binet	A	9	30,0
	B	17	56,7
	C	4	13,3
Beta-2 microglobulina	>3,5 mg/L	20	65,5
Estado mutacional de IGHV	No mutado	25	83,3
	Mutado	5	16,7
	No determinado	2	
Estado de Tp53	No mutado	5	83,3
	Mutado	25	16,7
	No determinado	2	

Tabla 17. LLC-IPI: Clasificación por grupo de riesgo.

Grupo de Riesgo	Frecuencia	%
Bajo	0	0,0
Intermedio	2	6,3
Alto	22	68,8
Muy alto	5	15,6
No valorable	3	9,4
Total	32	100,0

5.2.2. Aplicación de los índices pronósticos en los pacientes con LBDCG

Se observa una frecuencia elevada de factores de mal pronóstico lo que junto con la edad mayor a 65 años en todos los pacientes conlleva que la mayoría de los casos se encuadren en grupos pronóstico de riesgo intermedio alto o alto (Tablas 18 y 19). En la Tabla 20 se muestran los pacientes clasificados según el R-IPI.

Tabla 18. Descripción de factores pronósticos que componen el IPI en pacientes con LBDCG.

Factor pronóstico		Núm. pacientes	%
Estadio de Ann Arbor	≥ 3	22	84,6
ECOG	≥ 2	7	31,8
LDH	elevada	18	69,2
Territorios extra ganglionares afectados	>1	5	19,2
Edad (años)	Mediana (extremos)	77 (95-63)	

Tabla 19. Clasificación de los pacientes con LBDCG según IPI.

Grupo de riesgo	Núm. pacientes	%
Alto	11	42,3
Bajo	1	3,8
Intermedio alto	8	30,8
Intermedio bajo	6	23,1
Total	26	100,0

Tabla 20. Estratificación por grupos de riesgo de acuerdo el R-IPI en los pacientes con LBDCG.

R- IPI	Núm. pacientes	%
Bueno	7	26,9
Pobre	19	73,1
Total	26	100

5.2.3. Aplicación de los índices pronósticos en pacientes con Linfomas foliculares: FLIPI

En la Tabla 21 se observa como la mayoría de los pacientes se clasifican como de alto riesgo según el índice FLIPI.

Tabla 21. Grupos de riesgo según índice FLIPI.

Grupo de Riesgo	Núm. Pacientes	%
Bajo	2	10,5
Intermedio	2	10,5
Alto	15	79

5.3. TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS

La mayoría de los pacientes fueron tratados con esquemas de IQT, seguidos en frecuencia por los iTKB y los Ac. Mo, como se describe en la tabla 22.

En total, 29 pacientes (27 con LLC) recibieron tratamiento con iTKB distribuidos de la siguiente forma: ibrutinib 26, acalabrutinib 2 y zanubrutinib 1.

El tratamiento IQT se administró a 64 pacientes, 17 (26,5%) de ellos con esquemas de intensidad reducida. La mayoría de los pacientes fueron tratados

con esquema tipo R-CHOP con sustitución en algo más de la mitad de los casos de doxorubicina por doxorubicina liposomal (R-COMP), como se refleja en la Tabla 23. Once pacientes fueron tratados solo con AcMo.

Tabla 22. Distribución de los pacientes según tipo de tratamiento administrado.

	Número de pacientes	%	Edad (mediana y extremos)
iTKB*	29	27,4	79 (65-91)
IQT**	64	60,4	75 (65-93)
AcMo***	11	10,4	80 (68-89)
OTROS	2	1,9	73,5 (71-76)

*Inhibidor tirosinquinasa *Bruton*. **Inmunoquimioterapia. ***Anticuerpo monoclonal

Tabla 23. Esquemas de inmunoquimioterapia administrados.

Quimioterapia	Esquema	Nº de pacientes
Dosis plenas	R-CHOP	14
	R-COMP	18
	R-Bendamustina	6
	R-DA-EPOCH	2
	Otros esquemas	7
	Total dosis plenas	47
Dosis atenuadas	R-mini-COMP	14
	Otros esquemas	3
	Total dosis atenuadas	17

5.4. COMORBILIDADES Y ESTADO FUNCIONAL

5.4.1. Comorbilidades.

Noventa y ocho pacientes (92,8%) presentaban algún tipo de comorbilidad. Entre éstas destacaban las alteraciones cardiovasculares con la presencia de hipertensión arterial en 73 pacientes. Otras comorbilidades asociadas fueron las alteraciones endocrinas (37 pacientes), neurológicas (21 pacientes), respiratorias (19 pacientes) y renales (13 pacientes). Once de los pacientes (8,5%) presentaban más de 3 comorbilidades a la entrada en el estudio.

Comparados con la frecuencia publicada por el INE sobre la aplicación en la población española de la Encuesta Europea de Salud (EES) del año 2020, con pacientes en las 3 franjas de edad que comprenden este estudio (65-74, 74-85 y >85 años), se observan resultados bastante similares en las variables recogidas en ambos estudios.

Únicamente destaca una mayor incidencia de enfermedades neoplásicas no hematológicas asociadas en nuestra serie en comparación con la población general. Estos resultados se reflejan en la Tabla 24.

Tabla 24. Frecuencia de comorbilidades en los pacientes de este estudio y en la población general de España recogida en la Encuesta Europea 2020.

Tipos de Comorbilidad	Núm. de pacientes en el estudio (%)	Datos de la EES >65 años (%) (2020)
Ángor/Infarto de miocardio	9 (8,5)	1,6-5,8
Enfermedad tromboembólica	7 (6,6)	ND
Hipertensión arterial	73 (68,9)	45,9-59,9
Insuficiencia cardiaca	4 (3,8)	ND
Anticoagulación o antiagregación	30 (28,3)	ND
Otras alteraciones cardiovasculares	14 (13,2)	8-20
Alteraciones respiratorias	19 (17,9)	9,2-14,4
Diabetes	30 (28,3)	18,7-21,7
Hipotiroidismo	7 (6,6)	6,7-8
Enfermedades renales	13 (12,4)	3,8-7,7
Alteraciones hepáticas	3 (2,8)	0,39-1,66
Alteraciones neurológicas	14 (13,2)	ND
Ictus	7 (6,6)	1,1-4,1
Enfermedad autoinmune	6 (5,7)	ND
Otras neoplasias hematológicas	2 (1,9)	3,4-4,4
Neoplasias no hematológicas	13 (12,3)	

ND, no disponible, EES: Encuesta europea de salud.

5.4.2. Estado funcional: escala ECOG

En cuanto a la escala ECOG los datos se muestran en la Tabla 25, destacando que la mayoría de los pacientes mostraban una situación funcional buena o aceptable con un 81,9% de los pacientes con un ECOG < 2.

Tabla 25. Distribución de los pacientes según escala ECOG.

ECOG	Núm. de pacientes	%
0	20	19
1	67	63,2
2	14	13,2
3	3	2,8
4	2	1,8
Total	106	100

5.4.3. Índice de Charlson

Aplicamos el índice de Charlson a nuestra serie por ser uno de los índices de comorbilidad más empleado en la población anciana, mostrando que un 41,6% de los pacientes presentaban una comorbilidad >3 considerada como alta (Tabla 26).

Tabla 26. Aplicación del índice de comorbilidad de Charlson a la serie completa de pacientes.

Puntuación	Núm. de pacientes	%
2	31	29,2
3	31	29,2
4	25	23,6
5	10	9,4
6	6	5,7
7	3	2,8
Total	106	100

5.5. APLICACIÓN DE LA ESCALA GAH

5.5.1. Distribución de los valores de la escala GAH en la serie

En la Tabla 27 se muestra la distribución en la serie del estudio de los ocho componentes de la escala GAH. Globalmente, los resultados muestran una polimedicación en la mitad de los pacientes, una velocidad de la marcha reducida en casi un 40% de los pacientes y ánimo depresivo evidente en un 36%. Finalmente, un 25% de los pacientes mostraron alguna dependencia para las actividades de la vida diaria. La mayoría de los casos, presentaban buen estado subjetivo de salud, estado nutricional aceptable, buen estado cognitivo y baja frecuencia de comorbilidades.

Tabla 27. Frecuencia de distribución de los ocho componentes de la escala GAH en la serie de pacientes del estudio.

Componentes de la escala GAH		Nº de pacientes	%
Núm. de fármacos	<5	54	50,9
	≥5	52	49,1
Velocidad de la marcha	≥0,8 m/seg	65	61,3
	<0,8 m/seg	41	38,7
Estado anímico depresivo la última semana	≤ 2 días	70	66
	3-7 días	36	34
Dependencia para actividades de la vida diaria	Ninguna	80	75,5
	Alguna	26	24,5
Estado subjetivo de salud	Excelente, muy bueno o bueno	74	69,8
	Regular o malo	32	30,2
Estado nutricional (score)	>8	32	30,2
	≤8	74	60,9
Cuestionario de estado mental	<3 errores	82	77,4
	≥3 errores	24	22,6
Comorbilidades	<3	87	82,1
	≥3	19	17,9

En la Tabla 28, se describen los resultados de los 3 estudios en los 8 ítems de la escala.

Tabla 28. Comparación de las puntuaciones adversas en la escala GAH entre la serie de este estudio y las observadas en 2 estudios previos, De la Rubia *et al.*, 2023 y Ramos *et al.*, 2023.

Componente de la escala GAH	Num. pacientes (%)		
	De la Rubia <i>et al.</i>	Ramos <i>et al.</i>	Nuestro estudio
Toma de ≥ 5 fármacos	48(49,5)	60(45,8)	52(49,1)
Velocidad de la marcha $< 0,8$ m/seg	71(73,2)	77(67,0)	41(38,7)
Estado anímico depresivo ≥ 3 días la última semana	29(29,9)	43(32,3)	36(34)
Alguna dependencia para AVD	39(40)	50(37,6)	26(24,5)
Estado subjetivo de salud regular o malo	43(44,3)	51(38,1)	32(30,2)
Estado nutricional con score ≤ 8	59(60,8)	92(66,7)	74(60,9)
Cuestionario de salud mental con ≥ 3 errores	20(20,6)	10(8,3)	24(22,6)
Comorbilidades ≥ 3	20(20,6)	23(18,1)	19(17,9)

5.5.2. Puntuación de la escala GAH en la serie

La aplicación de la escala GAH a la serie muestra una mediana de 45,5 puntos con un intervalo entre 0 y 94, con una distribución significativamente diferente a la normal. La distribución de la puntuación de la escala queda reflejada en la Figura 6.

Los pacientes tratados con ITKB presentaban niveles de escala GAH superiores a los pacientes tratados con IQT o anticuerpos monoclonales, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 29).

Tabla 29. Puntuación de la escala GAH en la serie global de pacientes y en las diferentes opciones terapéuticas.

Grupo de pacientes		Mediana*	Extremos
Serie global		45,5	0-94
Según tipo de tratamiento	iTKB*	55	0-89
	IQT**	44	0-94
	Ac.	42	0-89
	Mo***		

Test de Kruskal-Wallis $p = 0,288$

*Inhibidor tirosinquinasa Bruton. **Inmunoquimioterapia. ***Anticuerpo monoclonal.

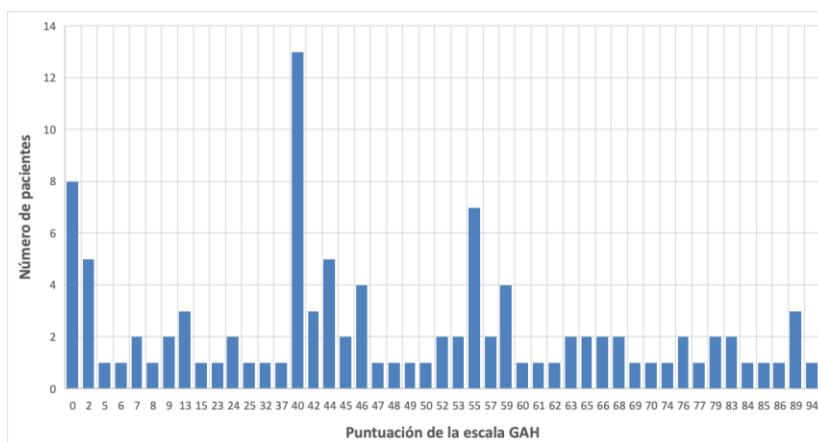


Figura 6. Puntuación de la escala GAH en la serie completa de pacientes.

5.5.3. Relación de la escala GAH con otros índices de estado funcional.

La correlación de la escala GAH con otros parámetros que pueden estar relacionados con la fragilidad como la edad, el índice de Charlson o el estado funcional valorado mediante la escala ECOG, muestra que hay una correlación significativa y positiva mediante el método de Spearman, aunque el grado de correlación es más bien bajo, con coeficientes que no alcanzan el 0,5 (Tabla 30).

Tabla 30. Correlación entre la puntuación de la escala GAH y la del ECOG e índice de Charlson.

	Coeficiente de correlación de Spearman	Valor de p
Edad	0,265	0,006
ECOG	0,404	<0,001
Índice de Charlson	0,263	0,006

5.6. TOXICIDAD

5.6.1. Frecuencia de toxicidad

Se observó toxicidad, que tal y como se describe en material y métodos, implicaba alguna modificación en el esquema terapéutico inicial y/o necesidad de hospitalización en 73 de los pacientes (68,9%). No se observan diferencias en la incidencia de esta toxicidad con los diferentes tipos de tratamiento administrado como se muestra en la Tabla 31.

Tabla 31. Incidencia de toxicidad en la serie completa y según los tratamientos administrados.

Núm. pacientes (%)			
	Con toxicidad	Sin toxicidad	
Serie completa	73 (68,9%)	33 (31,1%)	
Tratados con iTKB*	18 (64,3%)	10 (35,7%)	Chi-Cuadrado valor de p=0,77
Tratados con IQT*	47 (72,3%)	18 (27,7%)	
Tratados con AcMo**	7 (63,6%)	4 (36,4%)	

*Inhibidor de tirosinquinasa Bruton **Inmunoquimioterapia ***Anticuerpo monoclonal.

5.6.2. Tipos de modificación del esquema terapéutico

El retraso de ciclos fue el ajuste de tratamiento más frecuentemente observado (54,7% de los pacientes), seguido por incremento en las medidas de soporte, reducción de ciclos y reducción de dosis (Tabla 32). Es de destacar que 56 pacientes (52,8%) requirieron ingreso por toxicidad del tratamiento.

Tabla 32. Tipo de ajuste por toxicidad en el esquema terapéuticos: número de pacientes y porcentaje.

Modificación del esquema original	Serie global	Tipo de Tratamiento		
		iTKB*	IQT**	AcMo***
Reducción de dosis	23 (21,7%)	7 (25%)	12 (18,5%)	3 (27,3%)
Reducción de ciclos	26 (24,5%)	7 (25%)	16 (24,6%)	2 (18,2%)
Retraso de ciclos	58 (54,7%)	13 (46,4%)	40 (61,5%)	4 (36,4%)
Necesidad de soporte	27 (25,5%)	9 (32,1%)	15 (23,1%)	2 (18,2%)
Ingreso por toxicidad	56 (52,8%)	15 (53,6%)	35 (53,8%)	5 (45,5%)

*iTKB: Inhibidor de tirosinquinasa Bruton, **IQT: Inmunoquimioterapia, AcMo: Anticuerpo monoclonal

5.6.3. Tipo de toxicidad en la serie global

En cuanto al tipo de toxicidad, las hematológicas junto con las gastrointestinales e infecciones fueron las más frecuentemente observadas, afectando en torno a la mitad de los pacientes (Tabla 33).

Tabla 33. Tipos de toxicidad.

Tipo de Toxicidad	Núm. de pacientes	%
Trombosis	6	5,7
Hemorragia	8	7,6
Anemia	56	52,8
Trombocitopenia	14	13,2
Neutropenia	48	45,3
Infección	52	49,1
Gastrointestinal	54	50,9
Renal	16	15,1
Hepática	7	6,6
Otras	32	30,2

5.7. RELACION DE ESCALA GAH Y TOXICIDAD

5.7.1. Diferencias en la escala GAH en función de la toxicidad.

Los pacientes que presentaron toxicidad mostraban puntuación de la escala GAH significativamente superior a los que no sufrieron toxicidad con valores de 50 (intervalo 0-94) y 40 (intervalo 0-83), respectivamente (U de Mann Whitney $p=0,018$).

Al analizar la frecuencia de toxicidad distribuyendo a los pacientes en los cuatro cuartiles según su puntuación en la escala GAH, se observa que, en el último cuartil, correspondiente a puntuaciones superiores a 60, la necesidad de reducir la intensidad del tratamiento debido al desarrollo de toxicidad es especialmente elevada, afectando al 88,9% de los pacientes, una proporción significativamente mayor en comparación con los demás cuartiles (Tabla 34).

Tabla 34. Frecuencia de toxicidad distribuyendo a los pacientes en los cuatro cuartiles tras aplicación de la escala GAH.

Cuartil	Núm. pacientes	Puntuación de la escala, mediana (extremos)	Pacientes con toxicidad
1º	26	3,5 (0-24)	16 (61,5%)
2º	27	40 (24-45)	15 (56,6%)
3º	26	55 (46-60)	18 (69,2%)
4º	27	76 (61-94)	24 (88,9%)

Chi-cuadrado $p=0,047$

5.7.2. Aplicación de curva ROC a la escala GAH para predecir toxicidad.

Se aplicó la metodología de curva ROC para analizar la eficacia de la escala GAH para predecir toxicidad tal como se ha definido en el estudio, y determinar el punto de corte con mayor combinación de sensibilidad y especificidad (índice de Youden).

El test mostró un nivel de puntuación de la escala GAH de 55 como el punto de corte que mostraba el mayor índice de Youden con un área bajo la curva de 0,644 (IC 95%: 0,536 – 0,752; $p=0,018$), una especificidad del 81,8% y una sensibilidad del 47,9%. En la Figura 7 se muestra la curva ROC resultante.

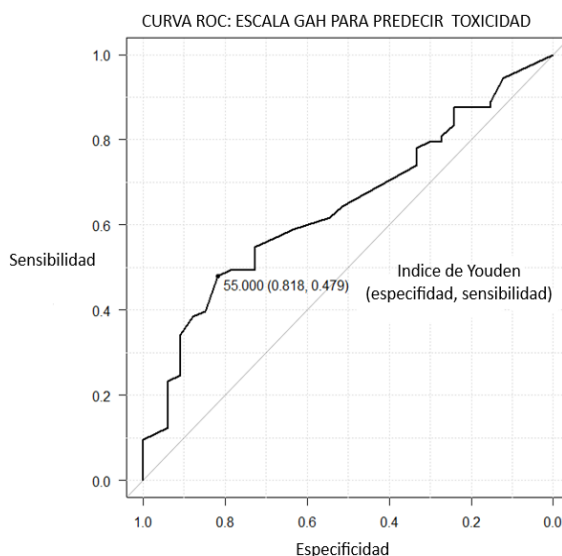


Figura 7. Curva ROC, capacidad de la escala GAH para discriminar toxicidad.

5.7.3. Desarrollo de toxicidad según el punto de corte de la escala GAH

Se observa una frecuencia significativamente superior de toxicidad en pacientes con una escala GAH superior a 55 frente a los pacientes con niveles inferiores (85,4% vs 58,5%), mientras que la frecuencia de pacientes que no requirieron ajuste de tratamiento por toxicidad fue superior entre pacientes con escala GAH ≤ 55 , 41,5% frente a 14,6% (Test de Fisher $p=0,005$) (Tabla 35).

Esta misma tendencia se observa cuando se analizan de forma separada los pacientes con las dos opciones terapéuticas más frecuentes, iTKB e IQT, aunque en el caso de los tratados con iTKB no se alcanza la significancia requerida ($p=0,064$), posiblemente por el número más reducido de casos.

Tabla 35. Toxicidad en la serie global y en pacientes tratados con iTKB e IQT, según la escala GAH con punto de corte en 55.

Puntuación de escala	Con toxicidad	Sin toxicidad	Valor de p (Test de Fisher)
SERIE COMPLETA			
GAH > 55	35 (85,4%)	6 (14,8%)	0,005
GAH ≤ 55	38 (58,5%)	27 (41,5%)	
TRATADOS CON iTKB*			
GAH > 55	13 (81,3%)	3 (18,8%)	0,064
GAH ≤ 55	6 (46,2%)	7 (53,8%)	
TRATADOS CON IQT**			
GAH > 55	18 (90%)	2 (10%)	0,037
GAH ≤ 55	28 (63,6%)	16 (36,4%)	

*iTKB: Inhibidor de tirosinquinasa Bruton, **IQT: Inmunoquimioterapia,

Cuando estudiamos la distribución de la incidencia de toxicidad eligiendo el punto de corte de la escala GAH en 42, como utilizado en estudios previos con otras hemopatías, si bien se observa una tendencia a más frecuencia de toxicidad con niveles bajos de puntuación, no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 36).

Tabla 36. Toxicidad en la serie global según la escala GAH con punto de corte en 42.

Puntuación de escala	Con toxicidad	Sin toxicidad
GAH > 42	47 (74,6%)	16 (25,4%)
GAH ≤ 42	26 (60,5%)	17 (39,5%)

Test de Fisher p= 0,139

5.7.4. Impacto de la escala GAH sobre los tipos de ajuste de tratamiento por toxicidad

Dada la evidencia de mayor incidencia de necesidad de ajuste terapéutico por toxicidad en pacientes con puntuación de la escala GAH igual o mayor de 55, valoramos el impacto de esta puntuación sobre la frecuencia de cada uno de los tipos de ajustes terapéuticos. Se observa que la frecuencia en la reducción de ciclos es el tipo de ajuste que muestra diferencia más evidente entre los pacientes con puntuación de la escala por encima y por debajo de 55. El retraso de ciclos también es más frecuente entre pacientes con puntuación mayor a 55 pero la diferencia no alcanza la significancia estadística. Los resultados se muestran en la Tabla 37.

Tabla 37. Tipos de ajuste de tratamiento en pacientes con punto de corte de 55.

Tipo de ajuste	GAH ≤55 (65 pacientes)	GAH >55 (41 pacientes)	p (Test de Fisher)
Reducción de dosis	11 (16,9%)	12 (29,3%)	0,152
Reducción de ciclos	8 (12,3%)	18 (43,9%)	<0,001
Retraso de ciclos	31 (47,7%)	27 (65,9%)	0,075
Soporte adicional	17 (26,6%)	10 (24,4%)	1

5.7.5. Regresión logística para predecir ajustes del esquema terapéutico por toxicidad

La regresión logística bivariada confirmó que la escala GAH mostraba un valor predictivo significativo sobre toxicidad con reajuste de tratamiento, tanto como variable continua como con el punto de corte de 55. Sin embargo, y a diferencia de estudios previos en otros diagnósticos, el punto de corte de 42 no identificó pacientes con mayor probabilidad de requerir ajustes de tratamiento.

Con respecto al resto de parámetros valorados mediante regresión logística, en los que se incluyeron las escalas ECOG y Charlson, el tipo de neoplasia linfoproliferativa, el tratamiento administrado y las variables clínico-biológicas al diagnóstico, solo la puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55, el nivel de proteínas totales y de LDH mostraron un valor predictivo significativo, por lo que junto con la escala GAH como variable continua, la edad en el momento de inclusión en el estudio y los niveles de urea que mostraron un nivel de significación $<0,1$, fueron incluidas en la regresión logística multivariante (Tabla 38).

En el análisis multivariante, solo la escala GAH y los niveles de LDH como variable continua, mostraron un valor pronóstico significativo independiente sobre el desarrollo de toxicidad con necesidad de ajustes en el tratamiento (Tabla 38). Los pacientes con escala GAH >55 mostraban un riesgo de toxicidad 4,8 veces mayor y por cada incremento de 10 unidades/L de LDH se incrementa el riesgo de toxicidad en un 3%.

Tabla 38. Regresión logística univariante y multivariante del impacto pronóstico sobre la toxicidad con ajuste del esquema de tratamiento.

Análisis univariante		Análisis multivariante	
Variable estudiada	p	p	Odds ratio (IC 95%)
GAH	0,063		
GAH >55*	0,005	0,020	4,811 (1,281-18,067)
GAH >42*	0,123		
Edad	0,083		
Escala ECOG	0,193		
Índice de Charlson	0,284		
Hemoglobina	0,838		
Plaquetas	0,954		
Leucocitos	0,946		
Glucemia	0,575		
Urea	0,038		
Creatinina	0,815		
Aclaramiento de creatinina	0,764		
GOT	0,234		
GPT	0,478		
Calcio	0,366		
Albumina	0,100		
Proteínas totales	0,036		
LDH	0,021	0,038	1,003 (1,001-1,010)
Tipo de S. Linfoproliferativo*	0,817		
Tipo de tratamiento*	0,754		

*Analizadas como variable categórica.

5.7.6. Relación de la escala GAH con la necesidad de ingreso por toxicidad del tratamiento

Analizamos la frecuencia de ingresos hospitalarios en relación con la puntuación de la escala GAH. Al igual que ocurre con respecto a la necesidad de ajuste de tratamiento por toxicidad, los pacientes que requirieron ingreso presentaban una puntuación de la escala GAH superior a los que no lo precisaron, con medianas de 55 y 41, respectivamente, diferencia que fue estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney $p=0,004$).

En esa misma línea se observa que la frecuencia de pacientes que requirieron ingreso por toxicidad fue significativamente mayor en los pacientes con una puntuación >55 , con un 70,7% frente a un 41,5% en los que presentaban puntuación inferior (Tabla 39).

Tabla 39. Frecuencia de ingresos por toxicidad en función de la puntuación de la escala GAH.

Puntuación de escala	Con ingreso	Sin ingreso
GAH > 55	29 (70,7%)	12 (29,3%)
GAH ≤ 55	27 (41,5%)	38 (41,5%)
Test de Fisher $p= 0,005$		
GAH > 42	38 (60,3%)	25 (39,7%)
GAH ≤ 42	18 (41,9%)	25 (58,1%)
Test de Fisher $p= 0,076$		

La regresión logística mostró que tanto la escala GAH como variable continua como con punto de corte en 55 mostraban valor pronóstico significativo sobre el riesgo de requerir ingreso por toxicidad (Tabla 40). Por el contrario, el punto de corte de la escala GAH en 42 no alcanzaba una significación estadística para predecir ingreso por toxicidad.

Tabla 40. Aplicación de la regresión logística de la escala GAH sobre el riesgo de ingreso hospitalario por toxicidad.

	Regresión logística	
Variable estudiada	Valor de p	Odds ratio (IC 95%)
GAH (variable continua)	0,007	1,022 (1,006-1,039)
GAH punto de corte 55	0,004	3,401 (1,477-7,833)
GAH punto de corte 42	0,063	

5.8. IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

5.8.1. Valoración de la respuesta

De los 106 pacientes de la serie, 83 (78,3%) alcanzaron respuesta global (completa más parcial) al tratamiento que fue completa en 55 pacientes (51,9%). No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta, tanto global como completa, entre pacientes tratados con iTKB y con IQT (Tabla 41).

Tabla 41. Tasa de respuesta global y respuesta completa entre pacientes tratados con iTKB y IQT.

	Núm. pacientes	
	Respuesta global	Respuesta completa
Serie completa	83 (78,3%)	55 (51,9%)
Tratamiento con iTKB*	26 (86,7%)	14 (46,7%)
Tratamiento con IQT**	50 (76,9%)	38 (58,8%)
iTKB versus IQT: Valor de p***	0,408	0,376

*iTKB: Inhibidor de tirosinquinasa Bruton, **IQT: Inmunoquimioterapia, ***Test de Fisher

5.8.2. Puntuación de la escala GAH entre pacientes con o sin respuesta al tratamiento

Los pacientes que no alcanzaron respuesta global (completa más parcial) presentaban niveles de puntuación superiores con respecto a los que sí la

alcanzaron, con medianas de 55 y 44, respectivamente. Igualmente, la puntuación de la escala GAH fue significativamente superior para los pacientes que no alcanzaron respuesta completa frente a los que sí la obtuvieron (Tabla 42).

Tabla 42. Puntuación de la escala GAH según respuesta al tratamiento.

Tipo de respuesta	Puntuación de la escala GAH: mediana y extremos	p*
Global		
Sí	44 (0-94)	0,044
No	55 (0-89)	
Completa		
Sí	42 (0-86)	0,036
No	55 (0-94)	

*U de Mann-Whitney

5.8.3. Respuesta en pacientes con escala GAH con punto de corte en 55 y 42

Los pacientes con GAH >55 muestran tasas de respuesta global y completa significativamente inferiores a los pacientes con GAH ≤55 (66% vs 86% para las globales y 37% vs 61% para las completas) (Tabla 43).

Asimismo, aunque se observa una tendencia a menor frecuencia de respuestas globales y completas con niveles >42, éstas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 44).

Tabla 43. Frecuencia de respuestas tanto globales como completas en pacientes con puntuación de la escala GAH > 0 o ≤ 55 .

Tipo de respuesta	Puntuación de la escala GAH: núm. de pacientes y %		p*
	≤ 55	> 55	
Global			
Si	56 (86,2%)	27 (65,9%)	0,017
No	9 (13,8%)	14 (34,1%)	
Completa			
Si	40 (61,5%)	15 (36,6%)	0,017
No	25 (38,5%)	26 (63,4%)	

*Test de Fisher

Tabla 44. Frecuencia de respuestas tanto globales como completas en pacientes con puntuación de la escala GAH > 0 o ≤ 42 .

Tipo de respuesta	Puntuación de la escala GAH: núm. de pacientes y %		p*
	≤ 42	> 42	
Global			
Si	37 (86,0%)	46 (73,0%)	0,151
No	6 (13,0%)	17 (27,0%)	
Completa			
Si	26 (60,5%)	29 (46,0%)	0,169
No	17 (39,5%)	34 (54,0%)	

*Test de Fisher

5.8.4. Regresión logística sobre probabilidad de respuesta global al tratamiento

Los parámetros valorados mediante regresión logística fueron las escalas ECOG y Charlson, el tipo de síndrome linfoproliferativo, el tipo de tratamiento administrado y las variables clínico-biológicas al diagnóstico. Las variables que mostraron un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante.

La escala GAH con punto de corte en 55, los niveles de urea y los niveles de GPT, estas dos últimas como variable continua, mostraron un valor pronóstico significativo independiente sobre la obtención de respuesta al tratamiento en el análisis multivariante. Los pacientes con escala GAH >55 tienen 0,334 veces menos probabilidad de responder (Tabla 45).

Tabla 45. Regresión logística de respuesta global al tratamiento. Análisis univariante y multivariante.

Análisis univariante		Análisis multivariante	
Variable estudiada	p	p	Odds ratio (IC 95%)
GAH	0,080		
GAH >55*	0,016	0,045	0,334 (0,114-0,974)
GAH >42*	0,111		
Edad	0,373		
Escala ECOG	0,013		
Índice de Charlson	0,182		
Hemoglobina	0,968		
Plaquetas	0,862		
Leucocitos	0,976		
Glucemia	0,365		
Urea	0,022	0,028	0,978 (0,959-0,998)
Creatinina	0,051		
Aclaramiento de creatinina	0,114		
GOT	0,043		
GPT	0,027	0,016	0,981 (0,965-0,996)
Calcio	0,972		
Albumina	0,030		
Proteínas totales	0,043		
LDH	0,055		
Beta2 microglobulina	0,034		
Tipo de S. Linfoproliferativo*	0,410		
Tipo de tratamiento*	0,155		

*Analizadas como variable categórica

5.9. IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE SUPERVIVENCIA GLOBAL

En octubre de 2024 tras una mediana de seguimiento de 23 meses, 37 pacientes han muerto, 11 por progresión de enfermedad, 17 por infecciones, 1 por hemorragia y 8 por causas no relacionadas con la enfermedad hematológica.

La mediana de supervivencia de la serie global es de 60 meses (IC 95%: 37- no alcanzado). La probabilidad de supervivencia a 2 años es de 69,7% (IC 95% 59,2-78) y a 4 años de 58,4% (IC 95% 45,8-69). En la Figura 8 se muestra la probabilidad de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

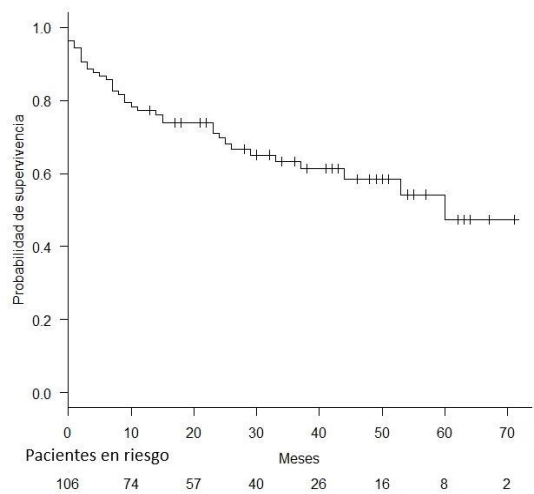


Figura 8. Supervivencia global de la serie completa.

5.10. VALOR PRONÓSTICO DE LA ESCALA GAH SOBRE SUPERVIVENCIA GLOBAL

La SG en los pacientes que obtuvieron una puntuación de la escala GAH >55 fue significativamente inferior a la que mostraron los pacientes con niveles ≤ 55 , con medianas de 23 meses en los primeros y no alcanzada en los pacientes con puntuación de la escala GAH más baja (Tabla 46 y Figura 9).

Con un punto de corte de 42 también se constata la misma tendencia con una supervivencia significativamente inferior en pacientes con puntuación >42 con una mediana de 33 meses y no alcanzada en pacientes con puntuación ≤ 42 (Tabla 46 y Figura 10)

Tabla 46. Supervivencia global según punto de corte de la escala GAH.

	Mediana en meses (IC 95%)	SG a 2 años (IC 95%)	p
GAH > 55	23 (0-46,59)	48,4% (31,8-63,1)	$<0,001$
GAH ≤ 55	NA	83,5% (70,3-91,2)	
GAH > 42	33 (4,13-61,87)	59,6% (45,4-71,2)	0,002
GAH ≤ 42	NA	83,9% (67,2-92,5)	

SG: supervivencia global

La regresión de Cox muestra un HR significativo tanto en su aplicación a la escala GAH como variable continua como a los puntos de corte en 55 y 42.

Concretamente la regresión de Cox calcula un incremento en el riesgo de mortalidad 3,7 veces superiores en los pacientes con puntuación en la escala GAH superior a 55 con respecto a los que presentan una puntuación inferior (Tabla 47).

Tabla 47. Regresión de Cox sobre supervivencia global.

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	p
GAH continuo	1,028	1,013 - 1,043	<0,001
GAH > 55	3,719	1,890 - 7,316	<0,001
GAH > 42	3,265	1,488 - 7,167	0,003

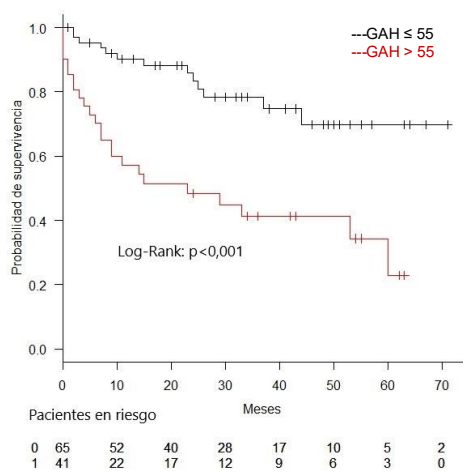


Figura 9. Curva de supervivencia global de la serie según puntuación de escala GAH con punto de corte en 55.

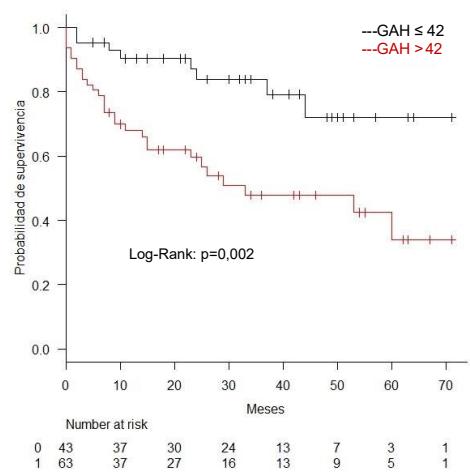


Figura 10. Supervivencia global de la serie según puntuación de escala GAH con punto de corte en 42.

5.11. SG SEGÚN ESCALA GAH Y TIPO DE TRATAMIENTO ADMINISTRADO

Valoramos la SG según puntuación de la escala GAH de forma independiente para los dos tipos de tratamientos administrados con mayor frecuencia iTKB e IQT.

5.11.1. Pacientes tratados con iTKB

Con respecto a los pacientes tratados con iTKB se observa al igual que en la serie global una SG significativamente mayor en los pacientes con niveles de escala GAH en niveles inferiores, tanto con un punto de corte de la escala en 55 como en 42. La mediana de supervivencia en pacientes con escala GAH >55 fue de 60 meses y no se alcanzó en los pacientes con niveles ≤55 y la probabilidad de supervivencia a 2 años fue de 69% y 100%, respectivamente (Tabla 48 y Figura 11). Considerando un punto de corte en 42 igualmente los pacientes por encima de ese valor mostraron una supervivencia global significativamente inferior (Tabla 48 y Figura 12).

Tabla 48. Supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con iTKB.

Puntuación	Núm. pacientes	Mediana en meses (IC 95%)	SG a 2 años (IC 95%)	p*
GAH > 55	16	60 (9-NA)	69% (40-85)	0,006
GAH ≤ 55	13	NA	100%	
GAH > 42	19	60 (15-NA)	72% (46-87)	0,014
GAH ≤ 42	10	NA	100%	

NA: no alcanzada. *Log-Rank. iTKB: inhibidor de tirosinquinasa Bruton.

Resultados

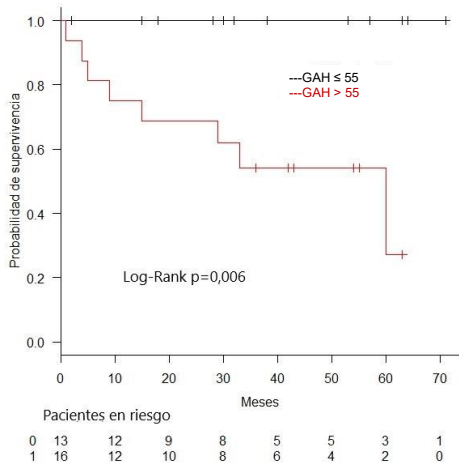


Figura 11. Supervivencia global de pacientes tratados con iTKB según escala GAH con punto de corte en 55.

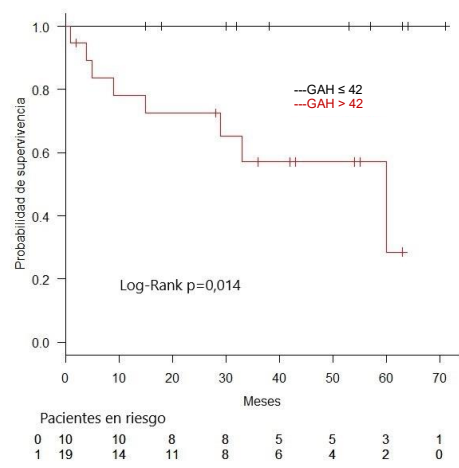


Figura 12. Supervivencia global de pacientes tratados con iTKB según escala GAH con punto de corte en 42.

5.11.2. Pacientes tratados con IQT

Al igual que se observa en el grupo global y en los pacientes tratados con iTKB, los tratados con IQT mostraban una peor supervivencia con puntuaciones elevadas de la escala GAH. Esto se constata tanto con un punto de corte de la escala en 55 como en 42. Los pacientes con puntuación mayor de 55 mostraban una mediana de supervivencia de 14 meses que no era alcanzada en los pacientes con puntuación ≤ 55 (Tabla 49 y Figura 13).

De modo semejante los pacientes con puntuación > 42 mostraban una mediana de supervivencia de 25 meses que no era alcanzada con niveles ≤ 42 (Tabla 49 y Figura 14).

Tabla 49. Supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con IQT.

Puntuación	Núm. pacientes	Mediana en meses (IC 95%)	SG a 2 años (IC 95%)	p*
GAH > 55	20	14 (5,3-22,6)	37% (61-89)	0,006
GAH ≤ 55	44	NA	78% (15-59)	
GAH > 42	36	25 (11-NA)	53% (33-69)	0,035
GAH ≤ 42	28	NA	79% (57-91)	

NA: no alcanzada. *Log-Rank, SG: Supervivencia global.

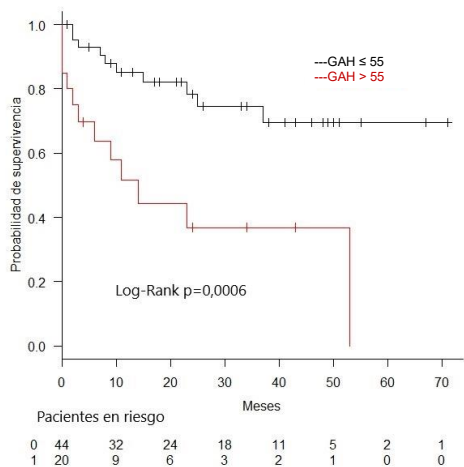


Figura 13. Supervivencia global de pacientes tratados con IQT según escala GAH con punto de corte en 55.

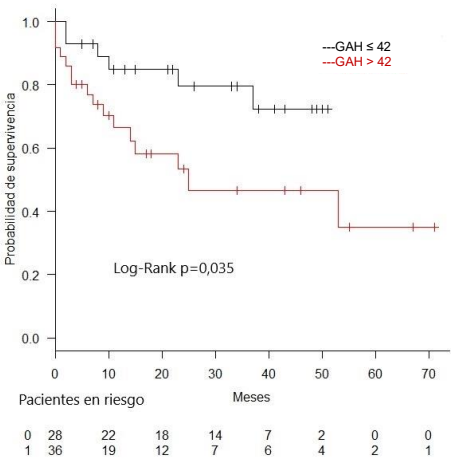


Figura 14. Supervivencia global de pacientes tratados con IQT según escala con punto de corte en 42.

5.11.3. Regresión de Cox para estudio de factores con valor pronóstico sobre SG

Valoramos la influencia pronóstica de la escala GAH tanto como variable continua como con puntos de corte en 42 y 55, el índice de Charlson y ECOG, el tipo de neoplasia linfoproliferativa, el tipo de tratamiento administrado y las diferentes variables clínico-biológicas sobre la supervivencia global mediante regresión de Cox. Las variables que mostraron un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariante fueron introducidas en el multivariante.

Las variables que mostraron un valor pronóstico independiente en la regresión de Cox multivariante fueron la escala GAH con punto de corte en 55, la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la escala ECOG y los niveles de GPT en suero, como se muestra en la Tabla 50.

Tabla 50. Regresión de Cox univariante y multivariante de las variables pronósticas sobre la supervivencia global.

Análisis univariante		Análisis multivariante	
Variable estudiada	p	p	Hazard Ratio con IC 95%
GAH	<0,001		
GAH >55*	<0,001	0,045	2,119 (1,016-4,422)
GAH >42*	0,003		
Edad	0,005	0,004	1,083 (1,025-1,144)
Sexo	0,724		
Escala ECOG	<0,001	<0,001	2,349 (1,537-3.589)
Índice de Charlson	0,001	0,004	1,444 (1,124-1,855)
Hemoglobina	0,046		
Plaquetas	0,310		
Leucocitos	0,383		
Glucemia	0,244		
Urea	<0,001		
Creatinina	0,014		
Aclaramiento de creatinina	0,015		
GOT	0,010		
GPT	0,007	0,001	1,014 (1,006-1,023)
Calcio	0,394		
Albumina	<0,001		
Proteínas totales	0,003		
LDH	0,041		
Beta-2 microglobulina	<0,001		
Tipo de S. Linfoproliferativo*	0,251		
Tipo de tratamiento*	0,265		

*Analizadas como variables categóricas.

5.12. MORTALIDAD PRECOZ

La mortalidad precoz considerada como la observada en las primeras 8 semanas desde la inclusión en el estudio, era significativamente más frecuente en los pacientes con una puntuación de la escala GAH superior a 55 produciéndose en 6 de 41 pacientes (14,6%) frente a ningún caso en los 65 pacientes con puntuación ≤ 55 ($p=0,003$).

Con un punto de corte de la escala GAH en 42 los pacientes con niveles superiores presentaron una tendencia a más mortalidad precoz, 6 entre 41 frente a 0 entre 65 con puntuación ≤ 42 , que no llegó a alcanzar la significación estadística ($p=0,079$).

5.13. SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DE TOXICIDAD

Dada la asociación entre niveles elevados en la puntuación de la escala GAH y mayor frecuencia de ajuste de tratamiento por toxicidad, hemos analizado también la repercusión de esta reducción en la intensidad del tratamiento sobre la SG de la serie de pacientes.

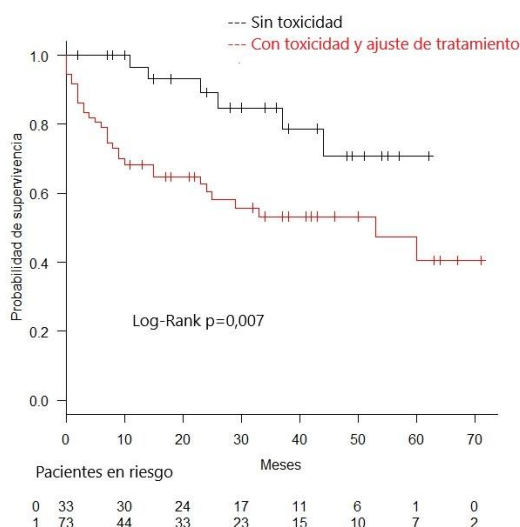
Constatamos una disminución de la supervivencia en pacientes que requirieron ajuste de tratamiento por toxicidad frente a aquellos que siguieron el esquema de tratamiento planificado al inicio.

Los pacientes con toxicidad mostraron una mediana de supervivencia de 53 meses y no fue alcanzada en los pacientes sin toxicidad. La regresión de Cox mostró un incremento del riesgo de muerte para los pacientes cuya toxicidad requirió ajuste de tratamiento con un *hazard* ratio de 3,1 (Tabla 51 y Figura 15).

Tabla 51. Supervivencia global según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.

Ajuste del tratamiento por toxicidad	Mediana en meses (IC 95%)	Supervivencia a 2 años (IC 95%)	p*
Sí	53 (20,3-85,7)	60,4% (47,1-71,4)	0,007
No	NA	89,2% (70,1-96,4)	

Hazard Ratio 3,117 (IC 95% 1,286-7,498) p=0,004. * Log-Rank

**Figura 15.** Curva de supervivencia global según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.

5.14. SUPERVIVENCIA EN FUNCION DE RESPUESTA

Dadas las diferencias en la tasa de respuesta en función de los niveles de la escala GAH y la influencia pronóstica de esta última sobre la SG, analizamos también las posibles diferencias en la supervivencia sobre la respuesta al tratamiento.

Comprobamos que tanto los pacientes con respuesta global como los que alcanzan respuesta completa muestran supervivencias significativamente más duraderas que los pacientes que no obtienen respuesta. En las Tablas 52 y 53 se muestran los datos sobre supervivencia tanto global como completa y en las Figuras 16 y 17 se muestran las gráficas de supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

Tabla 52. Supervivencia global según respuesta global (completa+parcial) al tratamiento.

Respuesta global	Mediana en meses (IC 95%)	Supervivencia a 2 años (IC 95%)	p*
Si	NA	86,5% (76,2-92,6)	<0,0001
No	7 (3-14)	15,7% (4,2-33,8)	

Hazard Ratio 8,26 (IC 95% 4.25-16,04); p < 0,001. * Log-Rank

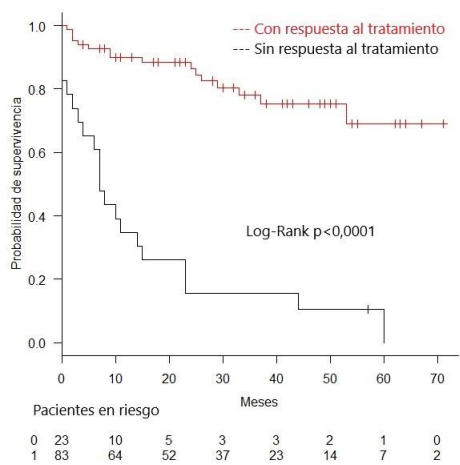


Figura 16. Supervivencia global según respuesta global (completa+parcial) al tratamiento.

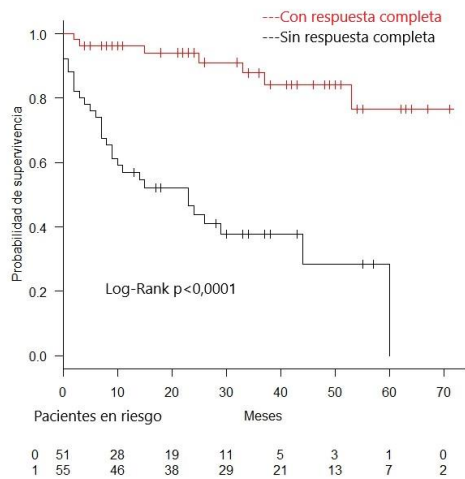


Figura 17. Supervivencia global según respuesta completa al tratamiento.

Tabla 53. Supervivencia global según respuesta completa al tratamiento.

Respuesta completa	Mediana en meses (IC 95%)	Supervivencia a 2 años (IC 95%)	p*
Si	NA	94,1% (82,7-98,1)	<0,0001
No	23 (9-44)	43,9% (29,0-57,9)	

Hazard Ratio 7,59 (IC 95% 3,27-17,49); $p < 0,001$. * Log-Rank

5.15. PRONÓSTICO DE LA ESCALA GAH SOBRE SG, TOXICIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Dado que tanto la reducción de la intensidad por toxicidad, como la obtención de respuesta, se muestran relacionados con el nivel de puntuación de la escala GAH y que muestran valor pronóstico significativo sobre la supervivencia global, realizamos un análisis multivariable sobre supervivencia global mediante la regresión de Cox para valorar si la influencia pronóstica sobre la supervivencia de estas tres variables es independiente de las demás.

El resultado obtenido muestra que las tres variables muestran una influencia pronóstica independiente sobre la supervivencia global. En la Tabla 54 se muestra los valores de *hazard* ratio y el nivel de significación de los tres factores sobre la supervivencia.

Tabla 54. Regresión de Cox multivariante sobre la supervivencia global.

Factor pronóstico	Hazard ratio	Intervalo confianza del 95%	p
Puntuación de escala GAH >55	2,14	1,04-4,42	0,038
Obtención de respuesta global	7,17	3,59-14,34	<0,001
Ajuste de tratamiento por toxicidad	2,64	1,06-6,57	0,037

5.16. IMPACTO DE LA ESCALA GAH SOBRE SLP

5.16.1. Supervivencia libre de progresión de la serie completa

La mediana de SLP de la serie global es de 53 meses (IC 95%: 26-no alcanzado). La probabilidad de SLP a 2 años es de 63,3% (IC 95% 52,8-72,1) y a 4 años de 51,4% (IC 95% 39,4-62,1). En la Figura 18 se muestra la probabilidad de SLP con el método de Kaplan-Meier.

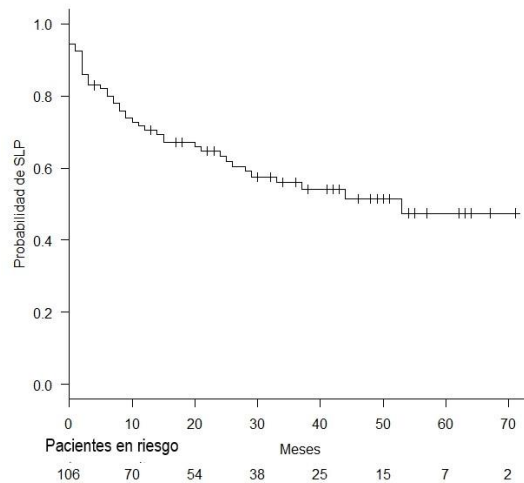


Figura 18. SLP de la serie global.

5.16.2. Valor pronóstico de la escala GAH sobre SLP

La SLP en los pacientes que obtuvieron una puntuación de la escala GAH >42 fue significativamente inferior a la que mostraron los pacientes con niveles ≤42, con medianas de 25 meses en los primeros y no alcanzada en los segundos (Tabla 55 y Figura 19).

Con un punto de corte de 55 también se constata la misma tendencia con una supervivencia significativamente inferior en pacientes con puntuación >55 con una mediana de 14 meses y no alcanzada en pacientes con puntuación ≤55 (Tabla 55 y Figura 20).

Tabla 55. Supervivencia libre de progresión según punto de corte de la escala GAH.

Puntuación de la escala GAH	Mediana en meses (IC 95%)	SLP a 2 años (IC 95%)	p*
GAH > 55	14 (2,33-25,66)	46% (28-58)	<0,001
GAH ≤ 55	NA	75% (62-85)	
GAH > 42	25 (11,15-38,84)	52,3% (0,386-0,643)	0,001
GAH ≤ 42	NA	79% (0,623-0,891)	

NA: no alcanzada. *Log-Rank.

La regresión de Cox muestra un *hazard ratio* significativo tanto en su aplicación a la escala GAH como variable continua como a los puntos de corte en 55 y 42. Concretamente la regresión de Cox calcula un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte casi de 3 veces superiores en

los pacientes con puntuación en la escala GAH superior a 55 con respecto a los que presentan una puntuación inferior (Tabla 56).

Tabla 56. Regresión de Cox sobre supervivencia libre de progresión.

Variable	Hazard Ratio	IC 95%	p
GAH > 55	2,905	1,590-5,306	0,001
GAH > 42	3,119	1,537-6,332	0,001
GAH continua	1,024	1,011-1,038	<0,001

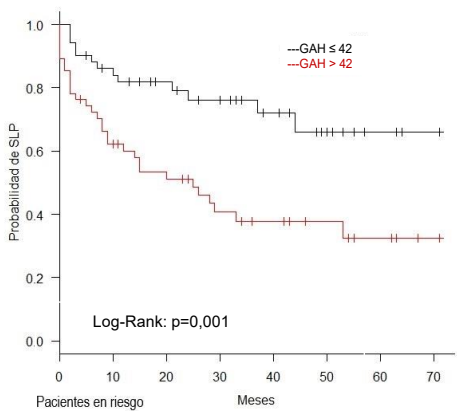


Figura 19. SLP serie global según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

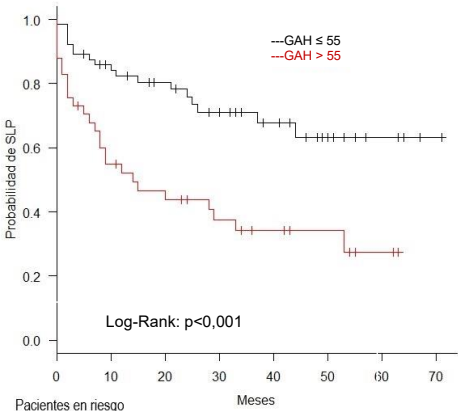


Figura 20. SLP serie global según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

5.17. SLP SEGÚN ESCALA GAH Y TIPO DE TRATAMIENTO

Valoramos además la SLP de forma independiente para los dos tipos de tratamientos administrados con mayor frecuencia iTKB e IQT.

5.17.1. Pacientes tratados con iTKB

Con respecto a los pacientes tratados con iTKB se observa al igual que en la serie global una SLP significativamente mayor en los pacientes con niveles de escala GAH inferiores, tanto con un punto de corte de la escala en 42 como en 55. La mediana de supervivencia en pacientes con escala GAH >55 fue de 31 meses y no se alcanzó en los pacientes con niveles ≤55 y la probabilidad de supervivencia a 2 años fue de 62% y 100%, respectivamente (Tabla 57 y Figura 21). Considerando un punto de corte en 42 igualmente los pacientes por encima de ese valor mostraron una supervivencia global significativamente inferior (Tabla 57 y Figura 22).

Tabla 57. Supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes tratados con iTKB.

Puntuación	Núm. pacientes	Mediana en meses (IC 95%)	SLP a 2 años (IC 95%)	p*
GAH > 55	16	31 (9-NA)	62,5% (34-81,1)	0,02
GAH ≤ 55	13	NA	91,67% (53,9-98,8)	
GAH > 42	19	29 (9-NA)	61,5% (35,7-79,5)	0,08
GAH ≤ 42	10	NA	100%	

iTKB: inhibidor tirosinquinasa Bruton. NA: no alcanzada. *Log-Rank. SLP: supervivencia libre de progresión.

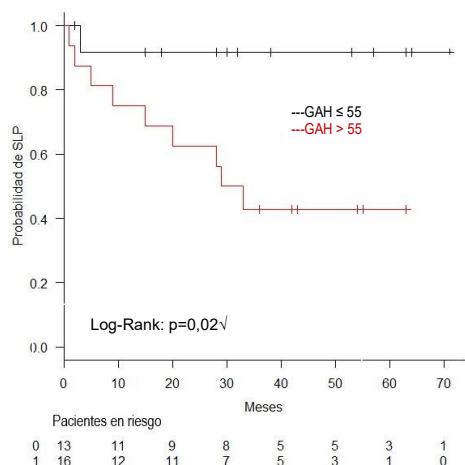


Figura 21. SLP de pacientes tratados con iTKB según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

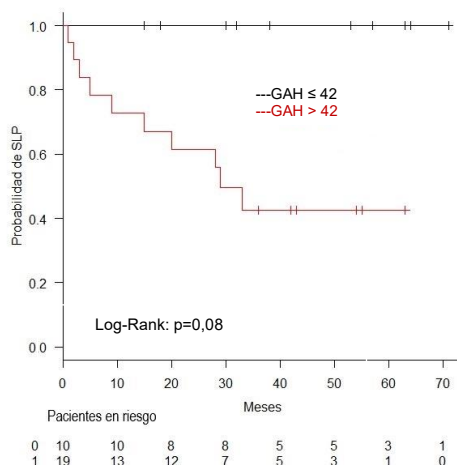


Figura 22. SLP de pacientes tratados con iTKB según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 42.

5.17.2. Pacientes tratados con IQT

Al igual que se observa en el grupo global y en los pacientes tratados con iTKB, los tratados con IQT mostraban una peor SLP con puntuaciones elevadas de la escala GAH. Esto se constata tanto con un punto de corte de la escala en 55 como en 42. Los pacientes con puntuación mayor de 55 mostraban una mediana de SLP de 9 meses que no era alcanzada en los pacientes con puntuación ≤ 55 (Tabla 58 y Figura 23).

De modo semejante los pacientes con puntuación > 42 mostraban una mediana de supervivencia de 25 meses que no era alcanzada con niveles ≤ 42 (Tabla 58 y Figura 24).

Tabla 58. Supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes tratados con IQT.

Puntuación	Núm. pacientes	Mediana en meses (IC 95%)	SLP a 2 años (IC 95%)	p*
GAH > 55	20	9 (2-NA)	33.2% (12,9-55,1)	0,0005
GAH ≤ 55	44	NA (37-NA)	78% (-)	
GAH > 42	36	25 (8-NA)	50% (31,6-66,5)	0,021
GAH ≤ 42	28	NA (37-NA)	81% (60,7-91,8)	

IQT inmunquimioterapia. NA: no alcanzada. *Log-Rank, SLP: supervivencia libre de progresión.

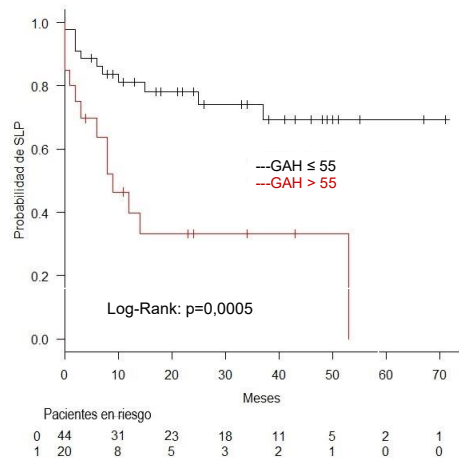


Figura 23. SLP de pacientes tratados con IQT según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55

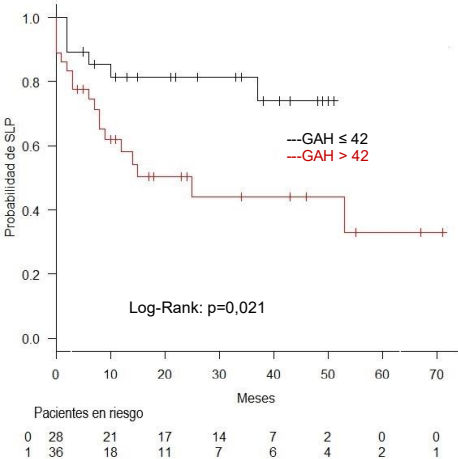


Figura 24. SLP de pacientes tratados con IQT según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 42.

5.17.3. Regresión de Cox para estudio de factores con valor pronóstico sobre la SLP

En primer lugar, se valoró mediante regresión logística univariante, la escala GAH tanto como continua como con puntos de corte en 42 y 55, las escalas ECOG y Charlson, el tipo de SLPC, el tipo de tratamiento administrado y las variables clínico-biológicas al diagnóstico. La escala GAH tanto continua como con puntos de corte, las escalas de ECOG y Charlson, el valor de urea, creatinina, GOT, GPT, albumina, proteínas totales y beta2microglobulina, mostraron un valor predictivo significativo. Por ello estas variables, junto con los niveles de LDH que mostraron una significación $<0,1$, fueron incluidas en la regresión logística multivariante (Tabla 59).

En el análisis multivariante, la escala GAH como variable continua, el valor de la urea y de GPT, mostraron un valor pronostico significativo independiente sobre la SLP (Tabla 59).

Tabla 59. Regresión de Cox univariante y multivariante sobre la supervivencia libre de progresión.

Análisis univariante		Análisis multivariante	
Variable estudiada	p	p	Hazard Ratio con IC 95%
GAH	<0,001	0,008	1,018 (1,005-1,031)
GAH >55*	0,001		
GAH >42*	0,002		
Edad	0,030		
Sexo	0,751		
Escala ECOG	0,000		
Índice de Charlson	0,006		
Hemoglobina	0,010		
Plaquetas	0,252		
Leucocitos	0,566		
Glucemia	0,375		
Urea	<0,001	<0,001	1,029 (1,017-1,041)
Creatinina	0,015		
Aclaramiento de creatinina	0,006		
GOT	0,028		
GPT	0,025	0,004	1,011 (1,004-1,019)
Calcio	0,474		
Albumina	<0,001		
Proteínas totales	0,049		
LDH	0,068		
Beta-2 microglobulina	<0,001		
Tipo de S. Linfoproliferativo*	0,092		
Tipo de tratamiento*	0,077		

*Analizadas como variables categóricas.

5.18. SLP EN FUNCIÓN DEL AJUSTE DEL TRATAMIENTO POR TOXICIDAD

Dada la asociación entre niveles elevados en la puntuación de la escala GAH y mayor frecuencia de ajuste de tratamiento por toxicidad, hemos analizado también la repercusión de esta reducción en la intensidad del tratamiento sobre la supervivencia libre de progresión en la serie global de pacientes.

Observamos una tendencia a una SLP más prolongada en paciente que no presentaron toxicidad.

Los pacientes con toxicidad mostraron una mediana de SLP de 53 meses y no fue alcanzada en los pacientes sin toxicidad, pero a diferencia con la SG no hay significación estadística (Tabla 60 y Figura 25).

Tabla 60. Supervivencia libre de progresión según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.

Ajuste del tratamiento por toxicidad	Mediana en meses (IC 95%)	Supervivencia a 2 años (IC 95%)	p*
Si	53 (21-NA)	75,9% (51,1-89,3)	0,355
No	NA (26-NA)	59,7% (47,7-69,9)	

NA: no alcanzada. *Log-Rank.

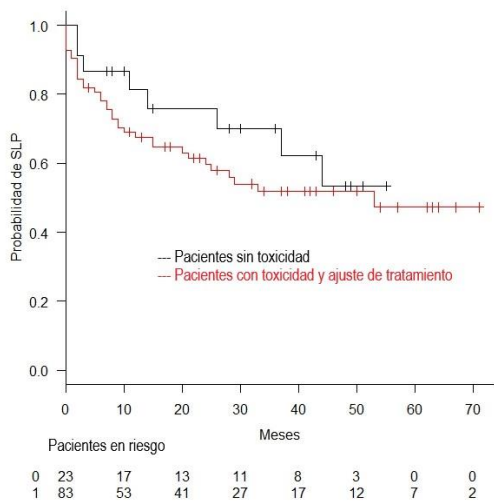


Figura 25. SLP serie global según desarrollo o no de toxicidad que requirió ajuste de tratamiento.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio aborda la validación prospectiva de la escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*) como predictor de tolerabilidad al tratamiento en una cohorte de pacientes con edad ≥ 65 años diagnosticados de neoplasias linfoproliferativas crónicas, todos ellos candidatos a iniciar una primera línea de tratamiento. Este enfoque es de gran relevancia clínica, dado el envejecimiento progresivo de la población y la alta prevalencia de estas enfermedades en individuos de edad avanzada.

La VGI ha emergido como una herramienta fundamental en el abordaje de pacientes mayores con neoplasias hematológicas, permitiendo una aproximación individualizada y más segura del tratamiento. En este contexto, la escala GAH se presenta como una herramienta de VG viable, ágil y fácilmente integrable en la práctica clínica habitual. Su diseño específico para el ámbito oncohematológico permite la evaluación de pacientes de edad avanzada, con el objetivo de identificar a aquellos candidatos a recibir tratamiento activo y que presenten un mayor riesgo de desarrollar toxicidades relacionadas con la terapia.

La escala GAH incluye la evaluación de 30 ítems distribuidos en ocho dimensiones clave, las cuales recogen los aspectos más relevantes de una VGI: estado nutricional, cognitivo, funcional y emocional, así como comorbilidades, polifarmacia y percepción subjetiva de la salud. Cada uno de estos dominios se apoya en herramientas clínicas estandarizadas y previamente validadas, lo que confiere a la GAH una sólida base metodológica.

A diferencia de otros estudios realizados, nuestro estudio incluye una amplia cohorte de pacientes con neoplasia linfoproliferativas crónicas que van a recibir tratamiento de primera línea para su enfermedad (de la Rubia *et al.*, 2023)

Se han validado otras herramientas de detección geriátrica rápida para identificar a los pacientes en riesgo que se beneficiarían de una VGI. Las más utilizadas han sido la escala G8 y la VES-13. La primera de ellas se ha utilizado de forma más amplia en ensayos clínicos y estudios de pacientes con linfoma. Pese a ser rápida, sencilla y con alta sensibilidad es poco específica, pudiendo dar falsos positivos. La escala GAH se diseñó específicamente para valoración en oncohematología, concebida como una VGI abreviada. Al tener un perfil geriátrico integral proporciona una visión completa y contextualizada del paciente hematológico.

En la escala GAH los dominios como la velocidad de la marcha, las AVD y estado nutricional fueron los únicos que alcanzaron significancia estadística en la predicción de toxicidad, aunque se decidió mantener los ocho dominios del GAH para futuros análisis con muestras mayores (de la Rubia *et al.*, 2023). La escala GAH cubre todos los aspectos esenciales recomendados en la valoración geriátrica oncológica y por ello se ha planteado como una herramienta útil para orientar el tratamiento en pacientes mayores.

En nuestro estudio destaca la elevada frecuencia de pacientes con índices pronósticos desfavorables, lo cual puede atribuirse en gran medida al hecho que la edad constituye un componente en estos índices y todos los pacientes incluidos son mayores de 65 años. Por otro lado, en el caso de pacientes con LLC el caso de requerir tratamiento es una prueba de que no se trata de cuadros indolentes si no que muestran factores de pronóstico evolutivo adverso y eso conlleva un encuadre en grupos de riesgo alto.

Con respecto a la incidencia de comorbilidades hay que señalar que no difiere de los pacientes de la población general en ese rango de edad.

Sobre el tratamiento administrado en nuestro estudio, los pacientes con LLC fueron tratados con iTKB y el resto de los pacientes, al tratarse de linfomas, en su mayoría con IQT. A pesar de la edad elevada con mediana de 76 años más del 70% de los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia a dosis estándar.

Observamos una frecuencia de requerimiento de modificación de tratamiento por toxicidad bastante alta (68,9%), que puede estar justificada por la edad de los pacientes, más aún, teniendo en cuenta que la mayoría de ellos recibieron el tratamiento con esquemas y dosis convencionales y no adaptados a la edad.

Cabe señalar que, entre las modificaciones del tratamiento, el retraso en la administración de los ciclos fue la más frecuente, siendo necesario en aproximadamente la mitad de los pacientes (53%).

Respecto a la aplicación de la escala GAH en nuestra cohorte de pacientes. Hay que comentar que la distribución de frecuencias en los 8 ítems que componen la escala no difiere del estudio previo con otras neoplasias hematológicas lo que sugiere que los resultados son reproducibles para pacientes en el mismo rango de edad independiente de la enfermedad hematológica subyacente. En nuestro estudio tampoco se observan diferencias significativas en la puntuación de la escala GAH entre los diferentes tipos de tratamiento.

Si bien los pacientes en tratamiento con iTKB presentan una puntuación de escala superior a los de IQT esta diferencia no es significativa, pero podría estar justificada por la mediana de edad algo más elevada, teniendo en cuenta que existe una correlación positiva entre incremento de la puntuación de la escala con el incremento de la edad.

En la Tabla 27, se muestra la distribución en la serie del estudio de los 8 ítems que componen la escala GAH que muestra una polimedicación en la mitad de los pacientes, una VM lenta en casi un 40% de los pacientes y ánimo depresivo evidente en un tercio de ellos. Una cuarta parte de los pacientes mostraron alguna dependencia. La mayoría de los casos, presentaban buen estado subjetivo de salud, estado nutricional aceptable, buen estado cognitivo y baja frecuencia de comorbilidades.

La frecuencia de distribución de los valores de la escala GAH en este estudio es bastante similar a la descrita por de la Rubia *et al.*, en pacientes con MM y SMD/LMA y a los de la serie de Ramos *et al.*, en la que se incluyen solo pacientes con LMA como se puede ver en la Tabla 28.

Respecto a la escala GAH y la necesidad de ajuste terapéutico por toxicidad, nuestro estudio demuestra una clara relación entre escala GAH y necesidad de disminuir la intensidad de dosis del tratamiento. Esto se hace evidente por un lado al observarse una puntuación de la escala GAH significativamente superior en los pacientes que requieren una disminución de la intensidad de tratamiento y por otro al objetivarse una mayor frecuencia de ajuste de tratamiento por toxicidad en pacientes con puntuación elevada en la escala GAH.

Los resultados obtenidos en esta tesis difieren de los publicados en el estudio ya mencionado, realizado por de la Rubia *et al.* en una cohorte con pacientes diagnosticados de SMD, LMA y MM. En este trabajo, los autores identificaron un punto de corte de 42 en la escala GAH como óptimo para predecir toxicidad, utilizando el índice de Youden derivado de curvas ROC. En nuestra cohorte prospectiva de pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas crónicas, dicho umbral no resultó discriminativo. En cambio, un punto de corte de 55 mostró una mayor capacidad para predecir toxicidad (AUC 0,644; $p = 0,018$),

con una especificidad destacada del 81,8 %. No obstante, cabe señalar que el grado de discriminación fue moderado en ambos estudios, con un porcentaje de pacientes correctamente clasificados del 62 % en el estudio previo y del 64 % en el nuestro.

Estos hallazgos apoyan la necesidad de ajustar y validar los modelos geriátricos en función del tipo de neoplasia y tratamiento administrado, especialmente en poblaciones con características clínicas diferenciadas.

En la presente tesis se han aplicado los dos puntos de corte de la escala, 42 y 55, tanto para valorar las diferencias en la frecuencia de necesidad de reducción de intensidad de tratamiento, como para valorar el valor predictivo de la puntuación de la escala GAH sobre la modificación de tratamiento mediante regresión logística.

En primer lugar, en cuanto a la frecuencia de ajuste de tratamiento esta es clara y estadísticamente significativa superior en pacientes con un punto de corte de la escala superior a 55 con un 85% de pacientes, frente a un 58% en pacientes con puntuación menor o igual a 55. Sin embargo, el punto de corte en 42, las diferencias en la necesidad de ajuste terapéutico no fueron estadísticamente significativas.

Es de destacar que esta mayor necesidad de reducción de la intensidad de dosis en pacientes con niveles de escala GAH mayor de 55 se observa en los dos grupos terapéuticos mayoritarios, tanto en pacientes que recibieron iTKB como en el grupo de pacientes que fueron tratados con esquemas de IQT.

En la aplicación de la regresión logística, tanto la escala GAH en sí misma como su categorización con un punto de corte en 55 muestran un valor

predictivo significativo sobre el riesgo de requerir reducción de la intensidad de dosis de los esquemas terapéuticos.

Con respecto al punto de corte de la escala en 42, no mostró valor predictivo significativo sobre el desarrollo de toxicidad con requerimiento de ajuste de tratamiento. Este resultado es similar al obtenido por Ramos *et al.*, en el estudio sobre pacientes con LMA, mayoritariamente *de novo*, tratados de forma heterogénea con quimioterapia intensiva, citarabina a dosis bajas, agentes hipometilantes o soporte. En este estudio no se valoró la utilidad de la escala GAH con otros puntos de corte.

En definitiva, en nuestro estudio, la escala GAH se muestra como un buen predictor de toxicidad, pero el nivel de puntuación que pueda permitir discernir mejor el riesgo de toxicidad parece diferir según la enfermedad hematológica subyacente, sin que podamos descartar que el tipo de tratamiento administrado pueda influir también.

En este sentido, se observó una frecuencia significativamente mayor de toxicidad en los pacientes con puntuaciones superiores a 55, una tendencia que se mantuvo al analizar los subgrupos de tratamiento con iTKB e IQT, alcanzando significación estadística en este último grupo.

Por otro lado, dentro de los pacientes que presentaron toxicidad, se evidenció que aquellos tratados con IQT mostraban puntuaciones GAH inferiores en comparación con los tratados con iTKB, si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Este hallazgo apoya que la aparición de toxicidad no depende exclusivamente del diagnóstico, sino también de la intensidad del tratamiento administrado, lo que refuerza la necesidad de considerar tanto las

características del paciente como del esquema terapéutico en la toma de decisiones clínicas (Mateos *et al.*, 2023)

Al igual a lo observado con respecto al riesgo de reducción de intensidad de tratamiento la escala GAH muestra un valor predictivo también sobre el riesgo de ingreso por toxicidad. Los pacientes que requieren ingreso presentaban niveles más altos de la escala GAH y a su vez los pacientes con puntuación de la escala por encima de 55 requerían ingreso en el 71% de los casos claramente menor que la incidencia del 41% en pacientes con niveles más bajos. Así, la regresión logística mostró un riesgo de ingreso más de 3 veces superior en los pacientes con puntuación superior a 55 con respecto a pacientes con niveles más bajos de la escala. En cuanto al empleo de un punto de corte en 42 no mostró valor predictivo significativo, lo que subraya la necesidad de ajustar el punto de corte de la escala en función de la patología hematológica a la que se aplica.

Aunque las escalas de valoración geriátrica no están diseñadas para predecir la respuesta al tratamiento, este es un aspecto que no había sido valorado en estudios previos y es de gran importancia dado su trascendencia clínica. En nuestro estudio se objetiva la influencia de las puntuaciones más bajas de la escala GAH en la respuesta al tratamiento, posiblemente por una mayor adherencia al mismo. De hecho, los pacientes con puntuación por debajo de 55 muestran unas tasas de respuesta tanto global como completa claramente superior a los pacientes con niveles superiores de la escala.

Evidentemente, otros factores como la sensibilidad al tratamiento también influyen en la frecuencia de respuesta en estos pacientes. Sin embargo, la reducción de la intensidad terapéutica asociada a puntuaciones elevadas en la escala GAH puede repercutir en la efectividad del tratamiento.

Aunque no era el objetivo principal de la tesis, hemos querido estudiar si como ya se apuntaba en una comunicación previa con otro tipo de neoplasias hematológicas (de la Rubia *et al.*, 15th *International Myeloma Workshop*, September 23-26, 2015) los niveles elevados de la escala GAH tenían un impacto pronóstico adverso en los pacientes adultos mayores con neoplasias linfoproliferativas crónicas que requieran iniciar tratamiento.

Hemos podido comprobar que pacientes con puntuaciones elevadas de la escala GAH mostraron una SG claramente inferior al resto de pacientes. Este factor pronóstico adverso de la escala GAH se evidencia tanto cuando se emplea como variables continuas como cuando se categoriza con los puntos de corte de la escala en 42 y 55, aunque es este último valor el que muestra mayores diferencias.

El análisis de SG en esta cohorte de pacientes con neoplasias linfoproliferativas crónicas evidencia una clara asociación entre la puntuación obtenida en la escala GAH y la evolución a largo plazo. Así, los pacientes con una puntuación >55 presentaron una mediana de SG de 23 meses frente a no alcanzada en aquellos con puntuaciones ≤55.

De forma paralela, también se exploró el impacto de utilizar como umbral el punto de corte 42 propuesto en estudios previos. En este caso, se mantuvo la tendencia de una supervivencia inferior en los pacientes con puntuación >42, con una mediana de SG de 33 meses frente a mediana no alcanzada en el grupo ≤42.

Estos resultados respaldan la utilidad pronóstica de la escala GAH en esta población, y sugieren que, si bien ambos puntos de corte permiten estratificar el riesgo de mortalidad, el umbral de 55 puntos parece ofrecer mayor especificidad

para identificar a los pacientes con evolución desfavorable. Esto coincide con lo observado en el análisis de toxicidad y refuerza la aplicabilidad clínica de este punto de corte en el contexto de neoplasias linfoproliferativas crónicas.

Hay que destacar que estas diferencias en SG en función de la puntuación de la escala GAH se observaron en los dos grupos mayoritarios de tratamiento, iTKB e IQT.

En el subgrupo de pacientes tratados con iTKB, se observó una relación significativa entre los niveles de la escala GAH y SG, en línea con los resultados obtenidos en la cohorte global. Tanto utilizando el punto de corte en 55 como en 42, los pacientes con puntuaciones más elevadas presentaron una supervivencia significativamente inferior.

Estos hallazgos refuerzan la utilidad de la escala GAH como herramienta pronóstica también en pacientes tratados con terapias dirigidas, y sugieren que su aplicación podría ser útil para orientar decisiones clínicas incluso en esquemas considerados más seguros, como los iTKB.

En el grupo de pacientes tratados con esquemas de IQT, también se confirmó el valor pronóstico de la escala en la duración de la SG y, al igual que en la serie completa y en los pacientes tratados con iTKB, las puntuaciones más elevadas se asociaron a una SG más corta.

Aunque son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos, nuestros resultados refuerzan la utilidad clínica de la escala GAH no solo como herramienta predictiva de toxicidad, sino también como marcador de pronóstico de supervivencia, y sugieren que su implementación podría ayudar a optimizar la estratificación de riesgos y la individualización del tratamiento en esta población vulnerable.

Además, estos resultados refuerzan el impacto negativo que una puntuación elevada en la escala GAH puede tener en pacientes tratados con esquemas más intensivos como la IQT, y subrayan, una vez más, la importancia de incorporar la evaluación geriátrica en la toma de decisiones terapéuticas para adecuar la intensidad del tratamiento al perfil de fragilidad del paciente.

Con el objetivo de identificar factores con impacto independiente sobre SG, se realizó un análisis de regresión de Cox que incluyó variables clínicas y biológicas relevantes. En el modelo multivariante, se identificaron como predictores independientes de menor SG: una puntuación GAH >55 que demostró ser el punto de corte más robusto en cuanto a valor predictivo, la edad avanzada, un índice de comorbilidad de Charlson elevado, un estado funcional deteriorado según la escala ECOG, y niveles séricos elevados de GPT. Estos resultados respaldan el valor pronóstico independiente de la escala GAH y consolidan esta escala como una herramienta útil para la estratificación del riesgo en esta población de pacientes mayor con neoplasias linfoproliferativas crónicas.

Los hallazgos obtenidos en nuestro estudio se alinean con los resultados reportados por Merli *et al.*, donde se validó una herramienta de VG simplificada para estratificar el pronóstico en pacientes con LBDCG. En dicho trabajo, la clasificación funcional en grupos apto, no apto y frágil mostró una asociación significativa con la SG a tres años, lo que respalda la utilidad clínica de la VGI más allá de la edad cronológica o el ECOG.

Hay que destacar, no obstante, que el tamaño muestral de nuestro estudio fue calculado para valorar el impacto pronóstico de la escala GAH sobre tolerabilidad al tratamiento. Esto supone una limitación para la valoración del impacto pronóstico de la escala GAH sobre SG. Si bien hemos evidenciado

claramente que niveles elevados de escala GAH se asocian a una SG más corta y que este pronóstico adverso se muestra como independiente de otros factores con influencia pronóstica común a muchos procesos linfoproliferativos, no hemos podido valorar esta influencia en relación con algunas variables con valor predictivo para tipos concretos de hemopatías linfoides. De hecho, cada una de estas enfermedades (LLC, LBDCG y LF) dispone de su índice pronóstico específico, por lo que realizar un análisis multivariante para cada una de las neoplasias linfoproliferativas incluidas en el estudio, requeriría un número más elevado de pacientes. Por tanto, no podemos concluir de forma definitiva si la escala GAH puede aportar una mayor potencia predictiva sobre SG a cada uno de los índices pronósticos ya establecidos, pero consideramos que es un área de gran interés que podría ser objetos de estudios futuros.

La evaluación del impacto de la escala GAH sobre la SLP en esta cohorte confirma su valor como herramienta pronóstica más allá de la SG. Se analizaron los dos umbrales de corte con el objetivo de determinar cuál presenta una mejor capacidad para discriminar el riesgo de progresión o muerte.

En primer lugar, al aplicar el punto de corte en 42 puntos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en SLP. Los pacientes con una puntuación GAH >42 presentaron una mediana de SLP de 25 meses, mientras que aquellos con puntuaciones ≤42 no alcanzaron la mediana (*HR* de 3,12).

Por otro lado, al utilizar el punto de corte en 55 puntos, las diferencias fueron aún más marcadas, con una SLP de tan solo 14 meses en los pacientes con puntuación >55 frente a una SLP no alcanzada en los pacientes con ≤55 puntos (*HR* de 2,90).

En conjunto, ambos puntos de corte permiten estratificar a los pacientes según su riesgo de progresión. No obstante, el punto de corte de 55 mostró una mayor capacidad discriminativa, con una diferencia más acusada en la mediana de SLP y mayor significación estadística. Estos datos coinciden con los obtenidos previamente para SG, apoyando el uso del umbral de 55 puntos como referencia más adecuada para la población estudiada.

El análisis por subgrupos terapéuticos refuerza el valor de la escala GAH como marcador pronóstico de SLP, permitiendo identificar perfiles de pacientes con riesgo diferenciado de progresión según su nivel de fragilidad. Así, en los pacientes tratados con iTKB o IQT, la escala GAH permitió identificar diferencias en la SLP, siendo el punto de corte de 55 puntos el que mostró mejor capacidad discriminativa. En el grupo con ITK, GAH >55 se asoció a una menor mediana de SLP, con diferencias estadísticamente significativas frente a GAH ≤55. En el grupo con IQT, este punto de corte también mostró una mayor capacidad para predecir peor evolución clínica.

Nuestros resultados respaldan la utilidad de la escala GAH previamente observada en estudios con pacientes con MM de nuevo diagnóstico, donde se ha propuesto su valor en la predicción de la SLP. Si bien el objetivo principal de la escala GAH como herramienta de valoración geriátrica simplificada no es la predicción pronóstica, sino la estimación del riesgo de toxicidad, el análisis exploratorio de la SG y la SLP en nuestra cohorte sugiere un posible valor pronóstico adicional, que merece ser validado en estudios con un mayor número de pacientes.

No resulta sorprendente que los pacientes con puntuaciones elevadas en la escala GAH, que con mayor frecuencia requieren reducciones en la intensidad del tratamiento y presentan menores tasas de respuesta, muestren una SG

inferior en comparación con aquellos con puntuaciones más bajas. En nuestra serie, se observó una menor SG tanto en los pacientes que necesitaron ajustes de dosis por toxicidad como en aquellos que no lograron una respuesta al tratamiento. Con el fin de determinar si el impacto negativo de una puntuación GAH elevada era atribuible exclusivamente a estos dos factores, se realizó un análisis multivariante mediante regresión de Cox. Este análisis incluyó de forma simultánea la puntuación en la escala GAH, la reducción de la intensidad del tratamiento y la respuesta terapéutica alcanzada, y demostró que una puntuación superior a 55 se asocia de forma independiente con un pronóstico adverso. Estos hallazgos refuerzan el potencial de la escala GAH no solo como herramienta para predecir toxicidad, sino también como marcador pronóstico en pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas crónicas.

Nuestros resultados coinciden con los hallazgos del estudio de Hormigo-Sánchez *et al.*, (2023), que también mostró la utilidad de la VGI en pacientes mayores con linfoma para orientar decisiones terapéuticas. Mientras dicho estudio aplicó una VGI multidimensional, realizada por geriatras, para clasificar a los pacientes en distintos niveles de fragilidad y adaptar el tratamiento en función de esta clasificación, nuestro trabajo se centró en la validación de una herramienta simplificada como la escala GAH, útil para predecir toxicidad al tratamiento. En ambos casos, se observó que los pacientes frágiles presentan peores desenlaces clínicos. Sin embargo, nuestro modelo, al definir un punto de corte objetivo ($GAH \leq 55$), aporta una herramienta práctica con alta especificidad para su aplicación en entornos clínicos con recursos limitados. En contraste, el estudio de Hormigo-Sánchez demuestra que la implementación de un protocolo completo de VGI permite no solo adaptar el tratamiento, sino también mejorar la supervivencia y reducir el deterioro funcional, sin aumentar la toxicidad ni el uso

de recursos. En conjunto, todos estos resultados refuerzan la necesidad de incorporar la VG, bien con modelos simplificados o más complejos, como parte esencial del manejo de los pacientes mayores con neoplasias linfoproliferativas.

Por otro lado, el ensayo clínico GAP70+ (Mohile *et al.*, 2021) demostró que la implementación de una estrategia basada en una VG individualizada permitió reducir de forma significativa la incidencia de toxicidades de grado 3 a 5 en pacientes mayores con cáncer avanzado, entre los cuales el 6 % presentaba diagnóstico de linfoma, sin afectar negativamente la SG. Esta intervención consistió en proporcionar a los oncólogos un resumen estructurado de la valoración geriátrica acompañado de recomendaciones específicas para el manejo clínico.

Los hallazgos del presente estudio coinciden con la evidencia descrita por Abel y Klepin (2018), quienes destacan el valor de la evaluación de la fragilidad como elemento clave en el manejo de pacientes mayores con neoplasias hematológicas. En su revisión, los autores concluyen que la fragilidad, entendida como una condición fisiológica distinta de la comorbilidad o el estado funcional tradicional, se asocia consistentemente con peores desenlaces clínicos, incluyendo menor tolerancia al tratamiento, mayor incidencia de toxicidad y reducción de la supervivencia.

Un aspecto importante señalado en otro estudio realizado en pacientes con MM es que el concepto de fragilidad es dinámico y no estático, es decir, puede mejorar o empeorar en el tiempo. La fragilidad en un momento determinado de la evolución de la enfermedad puede predecir mejor la supervivencia que realizar la valoración solo en el momento del diagnóstico (Mateos *et al.*, 2023). Por este motivo, recientemente, algunos autores aconsejan la re-evaluación

periódica de la fragilidad durante el tratamiento, para un mejor ajuste de la estrategia terapéutica (Mian *et al.*, 2023).

Estos hallazgos coinciden con los planteamientos recientes de Hernández Rivas *et al.*, quienes también destacan la relevancia de incorporar la VGI en el manejo de pacientes mayores con LLC, especialmente en el contexto actual de las terapias dirigidas. En dicha revisión se subraya que la fragilidad no debe ser entendida únicamente como una consecuencia de la edad o la comorbilidad, sino como una condición multifactorial que requiere una valoración sistemática y multidimensional para su adecuada detección. El trabajo citado refuerza la necesidad de adaptar el tratamiento oncológico a las características funcionales y sociales del paciente, enfatizando que la aplicación de la VGI permite optimizar la toma de decisiones clínicas, predecir toxicidades, reducir hospitalizaciones y mejorar la adherencia al tratamiento. Los autores también hacen hincapié en que la fragilidad es un fenómeno dinámico, y que su reevaluación periódica durante el curso terapéutico podría guiar adecuadamente los ajustes en la intensidad del tratamiento (Hernández Ribas *et al.*, 2023) ya que la respuesta de la enfermedad hematológica al tratamiento podría asociarse a un cambio de puntuación de la escala de VG y serviría para adaptar el tratamiento en consecuencia. En este sentido la escala GAH también es una herramienta muy adecuada para esta adaptación según el “cambio” experimentado por el paciente. Así si, por ejemplo, si el paciente mejorase su estado nutricional o movilidad, esto permitiría recalcular al alza la puntuación de la escala GAH, aumentando la intensidad de la terapia y mejorando la respuesta al tratamiento y, al contrario, si se observa un aumento de la puntuación.

Asimismo, se respalda el uso de escalas específicas, como la GAH, dentro del proceso de valoración geriátrica, por su capacidad para reflejar de forma

integrada los distintos dominios relevantes para la práctica clínica oncohematológica. Esta perspectiva fortalece la interpretación de nuestros resultados y respalda la propuesta de que la escala GAH, además de ser predictiva de toxicidad y supervivencia, constituye una herramienta práctica y flexible para el seguimiento del paciente frágil.

Estudios futuros deben explorar cómo estos cambios en fragilidad pueden guiar decisiones clínicas personalizadas.

En conjunto, nuestros hallazgos, en concordancia con la literatura disponible, refuerzan el papel de la escala GAH como herramienta práctica, predictiva y adaptable para una VG del paciente con neoplasias linfoproliferativas y edad avanzada. Su integración sistemática en la evaluación inicial de estos pacientes puede contribuir significativamente a la toma de decisiones terapéuticas más seguras, personalizadas y centradas en el paciente.

6. CONCLUSIONES

A partir del presente estudio, se pueden establecer las siguientes conclusiones relevantes:

1. La escala GAH (*Geriatric Assessment in Hematology*) se demuestra como una herramienta útil, válida y específica para la evaluación geriátrica en pacientes mayores de 65 años con neoplasias linfoproliferativas, permitiendo anticipar la tolerabilidad al tratamiento y facilitando una adecuada estratificación del riesgo.
2. Nuestro estudio ha identificado que una puntuación superior a 55 en la escala GAH se asocia de forma significativa con un mayor riesgo de toxicidad, necesidad de reducción de la intensidad de tratamiento, mayor tasa de hospitalización y menor respuesta terapéutica.
3. Los resultados obtenidos en este estudio confirman que una puntuación elevada en la escala GAH se asocia de manera significativa con un peor pronóstico clínico, evidenciado por una disminución tanto en SG como en SLP.
4. El umbral de 55 puntos presentó en nuestra serie un mayor valor discriminativo que el previamente establecido de 42, demostrando una mayor utilidad clínica para predecir eventos adversos y desenlaces desfavorables en esta población. En particular, el punto de corte de 55 puntos se mostró más robusto que el tradicional de 42 en la predicción de toxicidad, hospitalización y desenlaces clínicos adversos, tanto en el análisis global como en los subgrupos tratados con iTKB e IQT.

5. La escala GAH mostró un valor pronóstico sobre la SG y muestra por sí misma un valor pronóstico independiente lo que resalta su importancia como herramienta integral en el abordaje del paciente geriátrico hematológico.
6. El impacto pronóstico negativo de una puntuación elevada en la escala GAH también se evidenció en las diferentes opciones terapéuticas administradas en el estudio. En pacientes tratados con IQT, el efecto de la fragilidad sobre la evolución fue especialmente marcado, mientras que incluso en terapias consideradas menos agresivas como los iTKB, la escala mantuvo su capacidad discriminativa.
7. La variabilidad observada en el punto de corte de la escala GAH para la identificación de fragilidad, en comparación con lo comunicado en estudios previos, sugiere que dicho umbral se ve influido por las características clínicas de la población evaluada y el tipo de tratamiento recibido. Esto respalda la necesidad de una adaptación contextualizada de la escala, permitiendo una calibración más precisa en función del perfil del paciente y del abordaje terapéutico empleado.
8. La escala GAH identifica pacientes frágiles, facilitando decisiones de terapia adaptada y mejorando la individualización del tratamiento en función del riesgo de toxicidad.
9. La aplicación sistemática de la escala GAH en la práctica clínica podría contribuir significativamente a optimizar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes de edad avanzada con neoplasias linfoproliferativas, favoreciendo una medicina más personalizada, segura

y basada en las condiciones reales del paciente. Futuros estudios deben explorar su utilidad en estrategias de reevaluación periódica, considerando la fragilidad como un estado dinámico, susceptible de mejora o empeoramiento a lo largo del tratamiento.

7. REFERENCIAS

- Abel GA and Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018;131(5):515–524.
- Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging* 2014;18(6):622-7.
- Abizanda P, Rodríguez Mañas L. Fragilidad en el anciano. Barcelona: Elsevier España; 2020.
- Alexandre TS, Corona LP, Nunes DP, Santos JLF, Duarte YAO, Lebrão ML. Gender differences in incidence and determinants of frailty in older adults: Longitudinal study of SABE cohort. *J Aging Health*. 2018;30(5):739-761.
- Aliamus V, Adam C, Druet- Cabanac M, Dantoine T, Vergnenegre A. Geriatric assessment contribution to treatment decision-making in thoracic oncology. *Rev Mal Respir*. 2011;28(9):1124-1130.
- Amorim JA, Coppotelli G, Rolo AP, Palmeira CM, Ross JM, Sinclair DA. Mitochondrial and metabolic dysfunction in aging and age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(4):243–258.
- Balducci L., Berghe C., The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000;35(3):147-54.
- Bandidwattanawong C, Rattanaserikulchai P, Jetsadavanit N. Polypharmacy and potentially inappropriate medications are prevalent in the elderly cancer patients receiving systemic cancer therapy and they co-relate with adverse outcomes. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):775.

Referencias

- Barnett K, Mercer W S, Norbury M. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43.
- Beard J.R., Officer A., Araujo de Carvalho I., Sadana R., Pot AM., Michel J-P, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016; 387:2145-2154.
- Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166–72.
- Boccomini C, Ladetto M, Rigacci L, Puccini B, Rattotti S, et al. A brief rituximab, bendamustine, mitoxantrone (R-BM) induction followed by rituximab consolidation in elderly patients with advanced follicular lymphoma: a phase II study by the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2021 Apr; 193(2):280-289.
- Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, Pérez Persona E, González B, Fernández Lago C, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J of Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-61.
- Bonanad S, González B, Cruz-Jentoft, AJ, García Iglesias L, Jarque I, Pérez Persona E, et al. GAH scale predicts treatment tolerability in older patients with hematological malignancies. *22nd Congress of the European Hematology Association*; 2017 June 22-25 Madrid, Spain. Abstract 376.
- Buske C, Hutchings M, Ladetto M, d'Amore F, Ferreri AJM, Molina TJ. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and

recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):544–562.

Carey EC, Walter LC, Lindquist K, Covinsky KE. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders. *J Gen Intern Med*. 2004;19(10):1027–1033.

Carrasco P, Bouillon C, Soria-Valles C, Pernas O, Muñoz-Lorente MA, de Frutos CA, et al. Inflammaging and stem cells: the dual face of inflammation in aging. *Ageing Res Rev*. 2022; 78:101617.

Caserta S, Cancemi G, Loreta S, Allegra A, Stagno F. Hematological Malignancies in Older Patients: Focus on the Potential Role of a Geriatric Assessment Management. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(13):1390.

Chan WL, Ma T, Cheung KL, Lee A, Wong S, Ho C. The predictive value of G8 and the Cancer and aging research group chemotherapy toxicity toolin treatment-related toxicity in older Chinese patients with cancer. *J Geriatric Oncol*. 2021;12(4):557-562.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.

Cheah CY, Seymour JF. Marginal zone lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2023;98(10):1645–1657.

Cheson B, Fisher R, Barrington S, Cavalli F, Schwartz L, Zucca E. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3068.

Referencias

- Choi JY, Rajaguru V, Shin J, Kim KI, Lee J, Park S. Comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary team interventions for hospitalized older adults: A scoping review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;106: 104878.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K, Smith M. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-762.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–2045.
- Cruz-Jentoft AJ, González B, De la Rubia J, Hernández Rivas JA, Soler JA, Fernández Lago C, et al. Further Psychometric Validation of the GAH Scale: Responsiveness and effect size. *J Geriatr Oncol*. 2017; 8: 211-215.
- Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszc 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):4293-4312.
- Davies A, Cummin TE, Barrans SL, Maishman T, Mamot C, Novak U, et al. A phase II study of bortezomib in combination with R-CHOP for patients with newly diagnosed DLBCL and high-risk features. *Haematologica*. 2019;104(2):347–355.
- De la Rubia J, Bonanad S, Hernández Rivas J.A, Valcárcel D, Soler A, Fernández Lago C, et al. GAH Scale is a Simple, Comprehensive Assessment Tool in Older Patients With Hematological Malignancies That

- Shows Mortality Prediction Capacities. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(Suppl 3):PO-032.
- De la Rubia, González B, Cruz-Jentoft C, Iglesias L, Jarque I, Pérez Persona E, *et al.* Geriatric Assessment in Hematology scale predicts treatment tolerability in older patients diagnosed with hematological malignances: The RETROGAH study. *J of Geriatr Oncol*. 2023; 14:101401.
- Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, De Greve J, Debruyne PR, De Mey J, *et al.* Geriatric screening tools are useful in the prediction of altered chemotherapy treatment plans and overall survival in older cancer patients: results of a prospective study. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(3):281–90.
- Delgado-Silveira, E, Molina Mendoza MD, Montero-Errasquín B, Muñoz García M, Rodríguez Espeso EA, Vélez-Díaz-Pallarés M, *et al.* Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2023;58(5): 101407.
- Dong X, Milhollnad B., Vijg J. Evidence for a limit to human lifespan. *Nature*. 2016; 538: 257-259.
- Eichhorst B, Robak T, Monserrat E, Guia P, Niemann CU, Kater AP, *et al.* on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Chronic. Lymphocytic leukemias: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23–33.
- Eurostat. Population age structure by major age groups, 2011, 2020 and 2021 [Internet].disponible en : https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/images/b/b7/Population_a

ge_structure_by_major_age_groups%2C_2011%2C_2020_and_2021_%28%25_of_the_total_population%29_rev.png[cited 2023 Jan 31]

Eurostat. Population structure and ageing [Internet]. Luxembourg: European Commission; 2023. Disponible: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population structure and ageing](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing)

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):3377-3386.

Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, *et al.* Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-52.

Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009 jun 20;27(27): 4555-62.

Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, *et al.* Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood*. 2015;126(26):2798-2804.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–M156.

- Frailty Prevention Approach (FPA) [Internet]. ADVANTAGE JA; 20 19. <https://www.advantageja.eu/images/FPA-Core-ADVANTAGE-doc.pdf>
- Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
- Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, Sinha T, Klaassen MAY, Bolte LA, et al. The Dutch Microbiome Project defines factors that shape the gut microbiome. *Nature*. 2022;604(7907):732–9.
- García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of Health Resources and Healthcare Costs associated with Frailty: The FRADEA Study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(2):207-14.
- García-García FJ, Carnicero JA, Losa-Reyna J, Alfaro-Acha A, Castillo-Gallego C, Rosado-Artalejo C, et al. Frailty Trait Scale-Short Form: A Frailty Instrument for Clinical Practice. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(9):1260-1266.e2.
- GELLC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfática crónica y linfoma linfocítico de célula pequeña. 2024, ISBN: 978-84-09-58591-5.
- González-Gascón-y-Marín I, Ballesteros-Andrés M, Martínez-Flores S, Rodríguez-Vicente AE, Pérez-Carretero C, Quijada-Álamo M, et al. The Five “Ws” of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia: Who, What, Where, Why and When. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 2;15(17):4391.
- Gordon MJ, Duan Z, Zhao H, Nastoupil L, Iyer S, Ferrajoli A, et al. Comparison of comorbidity models within a population-based cohort of older adults with non-Hodgkin lymphoma. *JCO Clin Cancer Inform*. 2024;8: e2300223.

Referencias

- GRANMO. Calculadora de tamaño muestral versión 8.0.
<https://www.datarus.eu/aplicaciones/granmo/>
- Guerard EJ, Deal AM, Chang Y, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, *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.
- Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras A, López-Munguía J, González N, *et al.* Effectiveness of a patient-centered prescription model in hospitalized older patients at risk of polypharmacy: a randomized clinical trial. *Age Ageing.* 2022;51(2): afab263.
- Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *The Oncologist.* 2012;17(11):1439-49.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cell.* 2022;185(2): 215–233.
- Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1019:1–13.
- Hernández-Rivas JM, Gironella M, Jarque I, González-Barberá EM, Delgado J, Sancho JM, *et al.* The Five Ws of Frailty Assessment and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2023;15(22):5386.
- Hipp MS, Kasturi P, Hartl FU. The proteostasis network and its decline in ageing *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019;20(7):421–35.

- Hirata Y, Kioka M, Nakagawa H, Watanabe M, Toh R. Immunosenescence and inflammaging: risk factors of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:14.
- Horgan AM, Leighl NB, Coate L, Liu G, Palepu P, Knox J, *et al*. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *AM J Clin Oncol* 2012;35(4):322-328.
- Horgan AM, Leighl, Lund CM, Visetisen KK, Olsen AP, Nielsen DL, *et al*. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial (GERICO). *Br J Cancer*. 2021; 125:380–388.
- Hormigo-Sánchez AI, López-García A, Mahillo-Fernández I, Askari E, Morillo D, Pérez-Sáez MA, *et al*. Frailty assessment to individualize treatment in older patients with lymphoma. *Eur Geriatr Med*. 2023; 14:1393–1402.
- Huria A., Togawa K, Mohile SG, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, *et al*. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457-3465.
- Hurria A, Lichtman SM, Gardes J, Li D, Limaye S, Patil S, *et al*. Identifying vulnerable older adults with cancer:integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(10):1604–1608.
- Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1488#!tabs-tabla> [cited 2023 Jan 30].
- Instituto Nacional de Estadística (INE) – España. URL: INE - Encuesta Europea de Salud en España 2020.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Nota de prensa octubre 2024. Web ine.es

Referencias

- Instituto Nacional de Estadística. (2024, 25 de febrero). *Proyecciones de población 2024–2074*. Disponible en:
<https://www.ine.es/dyngs/Prensa/PROP20242074.htm>
- Eurostat. (2023). *Population structure and ageing*. Oficina de Estadística de la Unión Europea.
https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing
- International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):779-790.
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2488–98.
- Jolly TA, Williams GR, Bushan S, Pergolotti M, Nyrop KA, Jones EL, et al. Adjuvant treatment for older women with invasive breast cancer. *Women's Health (Lond)*. 2016;12(1):129-145; quiz 146.
- Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging* 2009;13(9):782–788.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Siakantaris MP, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica*. 2014;99(5): e193–e196.
- Kanapuru B, Singh H, Pazdur R. Approvals in older patients: Are clinical trials representative? *Clin Cancer Res*. 2020;26(22):5652–5656.

- Kay N.E., Hampel P.J., Van Dyke D.L., Parikh S.A. CLL update 2022: A continuing evolution in care. *Blood Rev.* 2022; 54:100930.
- Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, Bentink S, Berger H, *et al.* Gene expression profiling in follicular lymphoma to identify prognostic markers. *Ann Oncol.* 2012;23(1):214–219.
- Kojima G. Frailty as a predictor of future falls, fractures, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(12):1027-1033.
- Kong F. Dr Majoty Warren: The mother of geriatrics. *Journal of the Hon Kong Geriatrics Society* 2000; 10 (2): 102-105.
- Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295(7):801–808.
- Levine B, Zhang Y, Misra S, He L, Mizushima N. Discovery and development of autophagy-inducing compounds: from cell biology to medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;20(4): 299–318.
- Li D, Sun C-L, Kim H, Soto-Pérez-de-Celis E, *et al.* Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2021;1;7(11): e214158.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194–217.
- López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of Health. *Cell.* 2021;184(1):33–63.
- López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Hallmarks of ageing: An expanding universe. *Cell.* 2023;186(2):243–78.

- Mansouri L, Thorvaldsdottir B, Sutton LA, *et al.* Different prognostic impact of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukemia depending on IGHV gene somatic hypermutation status: a study by ERIC in HARMONY. *Leukemia*.2023;37(2):339-47.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, *et al.* Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430–439.
- Mateos MV, Paiva B, Cedena MT, Rodríguez-Otero P, Oriol A, Martínez-López J, *et al.* GEM2017FIT trial: Induction therapy with bortezomib-melphalan and prednisone (VMP) followed by lenalidomide and dexamethasone (Rd) versus carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus/minus daratumumab (D), 18 cycles, followed by consolidation and maintenance therapy with lenalidomide and daratumumab: Phase III, multicenter, randomized trial for elderly fit newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients aged between 65 and 80 years. Presented at: 65th American Society of Hematology Annual Meeting; 2023 Dec 9–12; San Diego, CA. Abstract #209.
- Maurice J. WHO puts healthy aging on the front burner. *Lancet.* 2016; 387: 109-110.
- Menéndez-González L, Delgado-Palacios R, Fernández-Álvarez MM, Sánchez-González F, Díaz-Canel C. Prevalencia y factores asociados de fragilidad en adultos ≥ 70 años en la comunidad. *Aten Primaria.* 2021;53(10):102187.
- Merli F, Pozzi S, Catellani H, Barbieri E, Luminari S Marcheselli L, *et al.* The role of geriatric assessment in the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(24):5845.

- Merli F, Luminari S, Tucci A, Marcheselli L, Mammi C, Ferrari A, *et al.* Simplified geriatric assessment in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: the prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1314–1322.
- Mian H, Wildes TM, Vij R, Fiala MA, Crawford K, Westervelt P, *et al.* Dynamic frailty risk assessment among older adults with multiple myeloma: a population-based cohort study. *Blood Cancer J.* 2023; 13:76.
- Michallet AS, Campidelli A, Lequeu H, Dilhuydy MS, Tournilhac O, Fornecker LM, *et al.* Dupuis Ibrutinib in very elderly patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: A real-world experience of 71 patients treated in France: A study from the French Innovative. Leukemia Organization (FILO) group. *Am J Hematol.* 2017 jun;92(6):e105-e107.
- Ministerio de Sanidad. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Madrid; 2022.
- Ministerio de Sanidad (2023, 28 de junio). *La fragilidad en las personas mayores multiplica por dos el coste sanitario anual por paciente.* Gobierno de España. Disponible en:
<https://www.sanidad.gob.es/en/gabinete/notasPrensa.do?id=6532>
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, *et al.* Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14:392–397.
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, *et al.* A brief history of geriatrics. *Biol Sci Med Sci.* 2004;59(11):1132–1152.
- Mohile SG, Mohamed MR, Culakova E, Xu H, Loh KP, Magnuson A *et al.* A geriatric assessment (GA) intervention to reduce treatment toxicity in older

Referencias

- patients with advanced cancer: A University of Rochester Cancer Center NCI community oncology research program cluster randomized clinical trial (CRCT). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):12009-12009.
- Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A *et al*. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021;398(10314):1894–1904.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans *J Nutr Health Aging*. 2012;16: 601-608.
- Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Tucci A, Merli F, *et al*. Approach to the older patient with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *J Geriatr Oncol*. 2015;6(2):127-135.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kim HT, Hillmen P, *et al*. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63.
- Nabhan C, Mato A, Flowers CR, Grinblatt DL, Lamanna N, Weiss MA, *et al*., Characterizing and prognosticating chronic lymphocytic leukemia in the elderly: prospective evaluation on 455 patients treated in the United States. *BMC Cancer*. 2017; Mar 16;17(1):198.

- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Cancer Stat Facts: Leukemia [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; [2024]. Disponible en:
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
- Nowakowski GS, Hong F, Scott DW, Macon WR, King RL, Habermann TM, *et al.* Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in the activated B-cell subtype: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2510–6.
- Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, *et al.* Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood.* 2017;129(16):2224–2232.
- Núñez E, Steyerberg EW., Nunez J. Estrategias de modelado de regresión. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64 (6): 501-7.
- Organización Mundial de la Salud. Asamblea Mundial de la Salud, 69. (2016). Estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud 2016-2020: hacia un mundo en el que todas las personas puedan vivir una vida prolongada y sana. [Internet]. 2016; Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/253189>.
- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Ginebra: OMS; 2015. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873_spa.pdf

- Organización Mundial de la Salud. Envejecimiento y salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso Á, Van der Heyden J, Ranhoff AH, Lampri ni-Koula M, *et al.* Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2018;54(3):226-38.
- Ortega Calvo Manuel, Cayuela Domínguez Aurelio. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2002 Mar [citado 2024 Nov 23] ;76(2): 85-93.
- Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Schuler M, Hofheinz RD, Hentschel S, *et al.* Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020;11(6):997-1005.
- Outlaw D, Abdallah M, Gil LA, Giri S, Hsu T, Krok-Schoen JL, *et al.* The evolution of Geriatric Oncology and Geriatric Assessment over the Past Decade. *Semin Radiat Oncol* 2022;32(2):98-108.
- Oviedo-Briones M, Laso ÁR, Carnicero JA, Cesari M, Grodzicki T, Gryglewska B, *et al.* A Comparison of Frailty Assessment Instruments in Different Clinical and Social Care Settings: The Frail tools Project. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22(3): 607.e7-607.e12.
- Organización Panamericana de la Salud. Guía sobre la evaluación y los esquemas de atención centrados en la persona en la atención primaria de salud.2020https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51973/OPSFPLH_L200004A_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y

- Parker SG, McCue P, Phelps K, McCleod A, Aroa S, Nockels K, *et al.* What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing* 2018 Jan 1;47(1):149-155
- Pérez Díaz J, Ramiro Fariñas D, Aceituno Nieto P, Escudero Martínez J, Bueno López C, Castillo Belmonte AB, *et al.* Un perfil de las personas mayores en España, 2023. Indicadores estadísticos básicos. Madrid: Informes Envejecimiento en red N.º 30; 2023.
- Pilotto A, Ferrucci L, Franceschi M, D'Ambrosio F, Scarcelli C, Cascavilla L, *et al.* Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different healthcare settings and specific clinical conditions. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(2): 192.e1–192.e11.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433–441.
- Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:1373–9.
- Puts MTE, Alibhai SMH, Strohschein F, Monette J, Ayala AP, Costa L *et al.* Impact of geriatric assessment and management on quality of life, unplanned hospitalizations, toxicity, and survival for older adults with cancer: The randomized 5C trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):847–858.
- Quinten C, Kenis C, Decoster L Van Puyvelde K, Conroy T, Pérol D *et al.* The prognostic value of patient-reported health-Related Quality of life and Geriatric Assessment in predicting early death in 6769 older (>70 years) patients with different cancer tumors. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(6):926-936.

- Ramos-Rincón JM, Arnan M, Fernández-Monjil D, Sanz MA, Martínez-Cuadrón D, Tormo M, *et al.* Valoración geriátrica integral y calidad de vida en pacientes mayores con leucemia mieloide aguda. *Rev Clin Esp.* 2023.
- Ramos F, Hermosín ML, Fuertes-Núñez M, Martínez P, Rodríguez-Medina C, Barrios M *et al.* Survival Outcomes and Health-Related Quality of Life in Older Adults Diagnosed with Acute Myeloid Leukemia Receiving Frontline Therapy in Daily Practice. 2023 *J Pers Med.* Nov 28;13(12):1667
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). *Las cifras del cáncer sanguíneo en España: estimaciones de incidencia para 2025 y análisis de supervivencia.* Madrid: REDECAN y SEHH; 2024.
- Reddy NM, Schneider C, Lei X, Loghavi S, Routbort MJ, Khoury JD, *et al.* Outcomes of older patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with chemoimmunotherapy. *Br J Haematol.* 2017;178(2):252–260.
- Rivas-Ruiz F, Machón M, Contreras-Fernández E, Vrotsou K, Padilla-Ruiz M, Díez-Ruiz AI, *et al.* Prevalence of frailty among community-dwelling elderly persons in Spain and factors associated with it. *Eur J Gen Pract.* 2019;25(4):190-6.
- Rodríguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J, *et al.* Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(4):721–733.
- Romero-Ortuno, R., & O'Shea, Fitness and frailty: opposite ends of a challenging continuum. *Eur Geriatr Med.* 2013;4(6):399–403.

- Rubenstein L.Z. and Wieland D. Comprehensive geriatric assessment. *Annu Rev Gerontol Geriatr.* 1990;10:145–192.
- Rubenstein LZ, Joseph T. Freeman award lecture: Comprehensive geriatric assessment: From miracle to reality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:473e477.
- Rubenstein LZ, Karen R. Josephso, G. Darryl Wieland, Patricia A. English, James A. Sayre, Robert L. Kane N. *Engl J Med* 1984; 311:1664–70.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, *et al.* Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203–1210.
- Rummel MJ, Buske C, Hoster E, Siebert R, Hensel M, Gribben JG, *et al.* Four cycles of bendamustine plus rituximab followed by rituximab maintenance or observation in marginal zone lymphoma: results of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial. *Haematologica.* 2023;108(Suppl 1): S74. [Abstract]
- Salar A, Domingo-Domenech E, Estany C, Bosch F, García O, González-Barca E, *et al.* Bendamustine plus rituximab is an effective and well-tolerated treatment for extranodal marginal zone lymphoma: a phase II study of the Spanish GELTAMO group. *Br J Haematol.* 2017;176(4):588–596.
- 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.

Referencias

- Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4).
- Stauder R, Eichhorst B, Hamaker ME, Kaplanov K, Morrison VA, Österborg A, *et al.* Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. *Ann Oncol.* 2017 Feb 1;28(2):218-227.
- Svensson EC, Madar A, Campbell CD, He Y, Li Q, Liu C, *et al.* Clonal hematopoiesis and risk of chronic inflammatory diseases. *Nature.* 2022;606(7913):552–60.
- Simon F, Ligtvoet R, Nösslinger T, Bohn J, Müller C, Schubert A, *et al.*, Efficacy and safety of acalabrutinib treatment in very old (>80y) and/or frail patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)-primary endpoint analysis of the phase II CLL-Frail Trial. *ASH* 2023.
- Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Sáez R, *et al.* Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004 Sep 1;104(5):1258–65
- Soo W-K, King M, Pope A, Parente P, Darzins P, Davis ID. Integrated geriatric assessment and treatment (INTEGERATE) in older people with cancer planned for systemic anticancer therapy. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Sep;3 (9): e617-e627.
- Soybeyran P., Fonck M, Blanc-Bisson C, Campcarrere C, Imbert Y, Cany L, *et al.* Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1829-1834.

Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. (2010). *Pautas de intervención nutricional en anciano frágil*. Disponible en:

<https://www.segg.es/media/descargas/Acreditacion%20de%20Calidad%20SEG/G/CentrosDia/ENVEJECIMIENTO%20Y%20NUTRICION.%20Anciano%20fr%C3%A1gil.pdf>

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):2758-2765.

Stauder R, Eichhorst B, Hamaker ME, Kaplanov K, Morrison VA, Österborg A, *et al*. Management of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in the elderly: a position paper from an international Society of Geriatric Oncology (SIOG) Task Force. *Ann Oncol*. 2017;28(2):218–227

Tatarczuch M, Cheah CY, Ritchie DS, Macrae FA, Seymour JF, Westerman D, *et al*. Molecular determinants of response to zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Leukemia*. 2022;36(5):1339–1349.

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329:987-994.

Thurmes P, Call T, Slager S, Zent C, Jenkins G, Schwager S, *et al*. Comorbid conditions and survival in unselected, newly diagnosed patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49(1):49-56.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, *et al*. Polatuzumab vedotin in combination with R-CHP for untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–363.

- Trombetti A, Hars M, Hsu FC, Reid KF, Church TS, Gill TM, *et al.* Effect of Physical Activity on Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2018;168(5):309-16.
- Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, *et al.* Italian Lymphoma Foundation (LFI) Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma.* 2015; 56(4):921-6
- Tuttle CSL, Maier AB, Rosenberg A, Kennedy BK, van der Geyten S, van der Pluijm I, *et al.* Senescence in aging and age-related disease. *Aging Cell.* 2020;19(2): e13082.
- Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwee D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, *et al.* Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17:1163.e1–e1163.e17.
- Vijg J, Dong X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging. *Cell.* 2020;182(1):12–23.
- Vojdeman FJ, Vant Veer MB, Tjonnfjord GE, Itälä-Remes M, Kimby E, Polliack A, *et al.* The HOVON68 CLL trial revisited: performance status and comorbidity affect survival in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2017 Mar;58(3):594-600
- World Health Organization. *Active ageing: a policy framework.* [Internet]. 2002. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>

- World Health Organization. Questions and answers/Ageing: Ageism [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/ageing-ageism>
- World Health Organization (WHO): "World Report on Ageing and Health" (2015). URL: [World Report on Ageing and Health](#)
- World Health Organization. Decade of Healthy Ageing: Baseline Report. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 55–56.
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, *et al.* Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus CHOP or R-CHOP in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285–1295.
- Zhan J, Liao X, Feng J, Yin T, Liang Y, Chen W. Prospective comparison of the value of CRASH and CARG toxicity scores in predicting chemotherapy toxicity in geriatric oncology. *Oncol Lett.* 2019;18(5):4947-955.

8. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. INE 2024. Nota de prensa. Proyecciones de Población 2024.

Tabla 2. Escalas de cribado de VG utilizadas en oncología.

Tabla 4. Dimensiones, puntos de corte y coeficientes usados en la escala GAH.

Tabla 5. Método de puntuación de la escala GAH.

Tabla 6. Cálculo de puntuación para el score del estado nutricional.

Tabla 7. Preguntas del cuestionario de estado mental a valorar como correctas o incorrectas.

Tabla 8. Puntuación de la escala ECOG.

Tabla 9. Componentes del índice de Charlson.

Tabla 10. IPI-LLC.

Tabla 11. Grupos de riesgo IPI-LLC.

Tabla 12. Índice IPI para pacientes con LBDCG.

Tabla 13. Índice FLIPI.

Tabla 14. Tipos diagnósticos de neoplasia linfoproliferativa.

Tabla 15. Datos analíticos de la serie.

Tabla 16. Descripción de factores pronósticos incluidos en el IPI- LLC.

Tabla 17. LLC-IPI: Clasificación por grupo de riesgo.

Tabla 18. Descripción de factores pronósticos que componen el IPI en pacientes con LBDCG.

Tabla 19. Clasificación de los pacientes con LBDCG según IPI.

Tabla 20. Estratificación por grupos de riesgo de acuerdo el R-IPI en los pacientes con LBDCG.

Tabla 21. Grupos de riesgo según índice FLIPI.

Tabla 22. Distribución de los pacientes según tipo de tratamiento administrado.

Tabla 23. Esquemas de inmunoterapia administrados.

Tabla 24. Frecuencia de comorbilidades en los pacientes de este estudio y en la población general de España recogida en la Encuesta Europea 2020.

Tabla 25. Distribución de los pacientes según escala ECOG.

- Tabla 26. Aplicación del índice de comorbilidad de Charlson a la serie completa de pacientes.*
- Tabla 27. Frecuencia de distribución de los ocho componentes de la escala GAH en la serie de pacientes del estudio.*
- Tabla 28. Comparación de las puntuaciones adversas en la escala GAH entre la serie de este estudio y las observadas en 2 estudios previos, De la Rubia et al, 2023 y Ramos et al, 2023.*
- Tabla 29. Puntuación de la escala GAH en la serie global de pacientes y en las diferentes opciones terapéuticas.*
- Tabla 30. Correlación entre la puntuación de la escala GAH y la del ECOG e índice de Charlson.*
- Tabla 31. Incidencia de toxicidad en la serie completa y según los tratamientos administrados.*
- Tabla 32. Tipo de ajuste por toxicidad en el esquema terapéuticos: número de pacientes y porcentaje.*
- Tabla 33. Tipos de toxicidad.*
- Tabla 34. Frecuencia de toxicidad distribuyendo a los pacientes en los cuatro cuartiles tras aplicación de la escala GAH.*
- Tabla 35. Toxicidad en la serie global y en pacientes tratados con iTKB e IQT, según la escala GAH con punto de corte en 55.*
- Tabla 36. Toxicidad en la serie global según la escala GAH con punto de corte en 42.*
- Tabla 37. Tipos de ajuste de tratamiento en pacientes con punto de corte de 55.*
- Tabla 38. Regresión logística univariante y multivariante del impacto pronóstico sobre la toxicidad con ajuste del esquema de tratamiento.*
- Tabla 39. Frecuencia de ingresos por toxicidad en función de la puntuación de la escala GAH.*
- Tabla 40. Aplicación de la regresión logística de la escala GAH sobre el riesgo de ingreso hospitalario por toxicidad.*

- Tabla 41. Tasa de respuesta global y respuesta completa entre pacientes tratados con iTKB y IQT.*
- Tabla 42. Puntuación de la escala GAH según respuesta al tratamiento.*
- Tabla 43. Frecuencia de respuestas tanto globales como completas en pacientes con puntuación de la escala GAH $> 0 \leq a 55$.*
- Tabla 44. Frecuencia de respuestas tanto globales como completas en pacientes con puntuación de la escala GAH $> 0 \leq a 42$.*
- Tabla 45. Regresión logística de respuesta global al tratamiento. Análisis univariante y multivariante.*
- Tabla 46. Supervivencia global según punto de corte de la escala GAH.*
- Tabla 47. Regresión de Cox sobre supervivencia global.*
- Tabla 48. Supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con iTKB.*
- Tabla 49. Supervivencia global en el grupo de pacientes tratados con IQT.*
- Tabla 50. Regresión de Cox univariante y multivariante de las variables pronósticas sobre la supervivencia global.*
- Tabla 51. Supervivencia global según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.*
- Tabla 52. Supervivencia global según respuesta global (completa+parcial) al tratamiento.*
- Tabla 53. Supervivencia global según respuesta completa al tratamiento.*
- Tabla 54. Regresión de Cox multivariante sobre la supervivencia global.*
- Tabla 55. Supervivencia libre de progresión según punto de corte de la escala GAH.*
- Tabla 56. Regresión de Cox sobre supervivencia libre de progresión.*
- Tabla 57. Supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes tratados con iTKB.*
- Tabla 58. Supervivencia libre de progresión en el grupo de pacientes tratados con IQT.*
- Tabla 59. Regresión de Cox univariante y multivariante sobre la supervivencia libre de progresión.*
- Tabla 60. Supervivencia libre de progresión según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.*

Figura 1. Pirámide de población de España (año 2023) Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España.

Figura 2. Los rasgos distintivos del envejecimiento. Adaptado de López-Otín et al., 2023.

Figura 3. Representación del proceso de intervención multidisciplinar para la mejora funcional del adulto mayor con cáncer. Adaptado de Choi et al., 2023.

Figura 4. Concepto iceberg en la atención del cáncer a adultos mayores. Adaptado de Jolly et al., 2016.

Figura 5. Representación de la valoración de la escala GAH.

Figura 6. Puntuación de la escala GAH en la serie completa de pacientes.

Figura 7. Curva ROC, capacidad de la escala GAH para discriminar toxicidad.

Figura 8. Supervivencia global de la serie completa.

Figura 9. Curva de supervivencia global de la serie según puntuación de escala GAH con punto de corte en 55.

Figura 10. Supervivencia global de la serie según puntuación de escala GAH con punto de corte en 42.

Figura 11. Supervivencia global de pacientes tratados con iTKB según escala GAH con punto de corte en 55.

Figura 12. Supervivencia global de pacientes tratados con iTKB según escala GAH con punto de corte en 42.

Figura 13. Supervivencia global de pacientes tratados con IQT según escala GAH con punto de corte en 55.

.Figura 14. Supervivencia global de pacientes tratados con IQT según escala con punto de corte en 42.

Figura 15. Curva de supervivencia global según requerimiento de ajuste de tratamiento por toxicidad.

Figura 16. Supervivencia global según respuesta global (completa+parcial) al tratamiento.

Figura 17. Supervivencia global según respuesta completa al tratamiento.

Figura 18. SLP de la serie global.

Figura 19. SLP serie global según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

Figura 20. SLP serie global según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

Figura 21. SLP de pacientes tratados con iTKB según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55.

Figura 22. SLP de pacientes tratados con iTKB según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 42.

Figura 23. SLP de pacientes tratados con IQT según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 55

Figura 24. SLP de pacientes tratados con IQT según puntuación de la escala GAH con punto de corte en 42.

Figura 25. SLP serie global según desarrollo o no de toxicidad que requirió ajuste de tratamiento.

9. ANEXOS

Anexo 1. Aprobación CEIC



A/A.: Dr. Javier de la Rubia
Servicio de Hematología

Dña. Pilar Codoñer Franch, Presidenta del Comité Ético de Investigación
Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

CERTIFICA:

Que este comité en su reunión celebrada el día 10 de enero de 2018 ha
evaluado y ha aprobado el estudio titulado: Validación prospectiva de la
escala GAH (GERIATRIC ASSESSMENT IN HEMATOLOGY) en
pacientes con enfermedades linfoproliferativas crónicas.

Código de protocolo: GAH-SLPC No-EPA

Código Ceic: 5/18

Valencia 2 de febrero de 2018



Fdo.: Dra. Pilar Codoñer Franch

Anexo 2. Hoja información al paciente

GAH-SLPC
Versión Final
30 de noviembre de 2017

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Validación prospectiva de la escala de Evaluación Geriátrica en Hematología (GAH) en pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos.

Código del estudio: GAH-SLPC

Promotor del estudio: Servicio de Hematología. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Versión: 1.0 de 30/11/2017

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO:

Se está llevando a cabo un estudio con el objetivo de valorar la Calidad de Vida de los pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante diagnosticados en los servicios de Hematología de cinco centros de la Comunidad Valenciana.

Le proponemos su participación en este estudio y para que usted pueda decidir si desea o no participar en él, esté informado acerca de sus riesgos y beneficios, así como de las posibles alternativas, se le ha hecho entrega del presente documento que, junto a las aclaraciones que le hará su médico, va a intentar prestarle toda la información esencial.

En caso de aceptar participar en el estudio será necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando el documento adjunto, del cual le será entregada una copia y sobre el que podrá realizar en cualquier momento todas las preguntas que requiera.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Podrán participar en el estudio todos aquellos pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos de nuevo diagnóstico y que no sean candidatos a trasplante. Para la realización del estudio su médico recogerá los datos que se encuentran en su historia clínica así como a través de los datos de las visitas que realice con su médico y hagan referencia a su enfermedad. Además, se le solicitará que responda a un cuestionario para recoger la información acerca de la calidad de vida. Este cuestionario se realizará solo una vez antes de hincar el tratamiento que su médico considere más adecuado para su enfermedad. Sus datos únicamente serán utilizados para este estudio si usted da su consentimiento expreso para recoger los mismos. Su participación no exige la realización de pruebas clínicas adicionales de tipo diagnóstico o funcional (analíticas, radiografías). Tampoco deberá acudir a más visitas que las que se le realicen habitualmente durante el periodo de estudio.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

No se realizarán intervenciones médicas como parte de este estudio. Su atención médica se realizará siguiendo la práctica clínica habitual y no se verá afectada por su participación en el estudio.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

Este estudio se va a realizar de acuerdo con la práctica clínica habitual de su médico. La participación en el estudio no le aportará beneficios adicionales a los que tendría si

no participara en el mismo. Sin embargo, los resultados que se obtengan de los datos del estudio, permitirán disponer de una información útil sobre la calidad de vida de los pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos. Esta información obtenida a raíz de su posible participación en este estudio podrá ser de utilidad para beneficiar a futuros enfermos.

OBLIGACIONES:

Su participación es voluntaria. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándose a su médico sin tener que manifestar razón alguna para ello. Si decide retirarse del estudio, su atención médica no se verá modificada. Su médico también podrá retirarle del estudio si así lo creyera conveniente. En caso que decida abandonar el estudio no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO:

Los datos obtenidos a partir de este estudio serán convenientemente difundidos en comunicaciones y publicaciones de ámbito científico. Su identidad no será desvelada en ningún momento.

DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES:

Todo el desarrollo del estudio se llevará a cabo de acuerdo con los requerimientos éticos de las declaraciones de Helsinki para la investigación con seres humanos, así como de acuerdo con las normas de buena práctica clínica. En cumplimiento de las disposiciones legales vigentes, el estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

CONFIDENCIALIDAD:

Al ser una base de datos disociada no se recogerán ni tratarán datos personales de los pacientes. De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), los datos personales y de salud (ya consten en su historia clínica, ya los haya proporcionado como consecuencia de su participación en este estudio) que se recojan con motivo de este estudio son los necesarios para cubrir los objetivos del mismo. Estos datos serán identificados por medio de un código para garantizar la confidencialidad de su identidad y únicamente el médico tendrá acceso a esta información. También podrán acceder a estos datos las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación Clínica. Todos ellos mantendrán en todo momento la confidencialidad de esta información.

Los datos que se recojan con motivo de este estudio serán procesados y analizados por el Promotor del estudio con la finalidad de evaluarlos científicamente y los resultados obtenidos no serán utilizados para otros estudios. Si usted decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente al tratamiento de sus datos personales y de salud por el promotor con la finalidad de que los evalúe científicamente. Todo ello de conformidad con la LOPD y con la normativa que la desarrolla. Usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio el cual lo pondrá en conocimiento del promotor.

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte:

Dr.....

Dirección:.....

Teléfono:.....

En caso que esté de acuerdo en participar en el presente estudio, por favor, rellene y firme el formulario de consentimiento informado adjunto.

Anexo 3. Consentimiento informado del paciente

GAH-SLPC
Versión Final
30 de noviembre de 2017

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: Validación prospectiva de la escala de Evaluación Geriátrica en Hematología (GAH) en pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos.

Código del estudio: GAH-SLPC

Promotor del estudio: Servicio de Hematología. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia

Versión: 1.0 de 30/11/2017

Por favor, si está de acuerdo en participar en el estudio, cumplimente el siguiente consentimiento:

Yo (NOMBRE Y APELLIDOS), _____

- He leído esta hoja de información
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio sin que esto repercuta en mis cuidados médicos
- He hablado con (NOMBRE DEL INVESTIGADOR):

Dr./ Dra. _____

Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para su participación en el estudio (RECIBO COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO)

En....., a..... de..... de 20....

Firma del paciente

Firma del investigador

Fecha:

Fecha:

Atención: Este documento contiene información confidencial del paciente, por lo que debe ser custodiado por el investigador junto al resto de la documentación del estudio. El paciente recibirá copia del mismo tras su firma.

☐ En caso de retirada del estudio, por favor marque la casilla.

Firma del participante..... Fecha retirada:...../...../.....

(Anotada por el propio participante)

Anexo 4. Escala GAH

1

Estudio GAH- SLPC

Validación prospectiva de la escala de Evaluación Geriátrica en Hematología (GAH) en pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos.

Nombre Investigador	
Núm. de centro	
Núm. de paciente	

Diagnóstico: ☐ Leucemia linfática crónica
☐ LNH - B

Fecha de diagnóstico:
Día Mes Año

Esquema de tratamiento:

Una vez firmado el CI debe cumplimentarse esta escala y mandar inmediatamente a: hematologia_hdp@gva.es

ESTUDIO GAH-SLPC

Nº Centro

Nº Paciente

NORMAS GENERALES DE CUMPLIMENTACIÓN DE LA ESCALA GAH

Este cuestionario puede ser administrado por cualquier profesional adecuadamente formado o entrenado para el fin. Se recomienda seguir las siguientes instrucciones:

1. Realizar el cuestionario completo sin interrupciones en un ambiente relajado, sin estímulos ni ruidos que pudieran alterar el resultado.
2. Formule todas las preguntas directamente al paciente. Se permitirá la ayuda de algún familiar o cuidador en el caso de que el paciente sea incapaz de recordar o responder por sí mismo, y excepto en el test del estado mental.
3. Peso: kg, con un solo decimal; Talla: m, con dos decimales.
4. Velocidad de la marcha: es necesario un terreno seguro y plano. Se disponen 2 líneas en el suelo separadas 4 metros en un espacio lo suficientemente seguro que permita caminar sin interferencias. El paciente se coloca en la línea de salida y se le invita a caminar a su ritmo normal sin detenerse hasta cruzar la línea de fondo. El cronómetro se pone en marcha en el momento en el que el paciente cruce con un pie la línea de salida y se detiene cuando el paciente supere la línea de fondo. Se le permite al paciente utilizar cualquier bastón o andador que use habitualmente. Se recomienda que el evaluador camine cerca del paciente para garantizar su seguridad. El paciente debe ir y volver. El tiempo que tarda el paciente para recorrer la ida y el tiempo que tarda para recorrer la vuelta se suman y se dividen entre dos para calcular el tiempo medio en recorrer 4 metros. La velocidad de la marcha expresada en m/seg será la resultante de dividir los 4 metros entre el tiempo medio que tarda el paciente en recorrerlos.
5. Estado de ánimo: Preguntar al paciente por síntomas que puedan ser interpretados como depresivos o de bajo estado de ánimo durante la última semana y cuántos días de la semana los sintió, distinguiendo si los presentó más de tres días de la semana o no.
6. Actividades de la vida diaria: Sólo deben registrarse todas aquellas actividades que el paciente haya llevado a cabo realmente en el último mes. La mera capacidad teórica para realizar dichas actividades no debe registrarse. Se entenderá como cuidador aquella persona que asiste o cuida a otra afectada de cualquier tipo de discapacidad, minusvalía o incapacidad que le dificulta o impide el desarrollo normal de sus actividades vitales o de sus relaciones sociales.
7. Estado de salud subjetivo: Leer las 5 respuestas al paciente y pedirle que, por favor, seleccione solamente una de ellas.
8. Nutrición: Considerar únicamente la pérdida de peso involuntaria sin tener en cuenta una reducción intencionada de la ingesta. La enfermedad aguda debe ser lo suficientemente grave para requerir atención médica, cambios en los tratamientos, o causar limitaciones adicionales. No considerar síndromes menores (infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario no complicadas, ...).
9. Estado mental: Formular las 10 preguntas tal y como aparecen en el cuestionario, sin utilizar otras palabras o ayudar al paciente. Considerar sólo las respuestas totalmente correctas. La fecha de nacimiento debe incluir necesariamente día, mes y año. El apellido del paciente es suficiente para validar la respuesta. La serie de respuestas debe completarse hasta el final. En caso de que el paciente rechace responder a alguna pregunta, se anotará como incorrecta.
10. Comorbilidad y hábitos: Las condiciones comórbidas deberán registrarse como presencia o ausencia de enfermedad. El tabaquismo se categorizará como Nunca fumador y ex-fumador/Fumador actual.

ESTUDIO GAH-SLPC		Nº Centro		Nº Paciente	
ESCALA GAH					
Situación funcional					
Número de fármacos (se usa actual) (debe tomarse de forma continua al menos 2 semanas, semana y analgésicos solo si toma más de 3 veces por semana)					
Velocidad de la marcha Velocidad para recorrer 4 metros a paso normal (ver instrucciones abajo)				m/seg	
Estado de ánimo ¿En la última semana se sintió deprimido? (seleccionar solo una)					
Nunca, muy raramente u ocasionalmente (no más de dos días)		Bastante a menudo, frecuentemente o todo el tiempo (3 a 7 días)			
Actividades de la vida diaria (AVD) Necesita ayuda de otros para su vida cotidiana = Sí = No Dispone de cuidador = Sí = No					
Tiene alguna dificultad para... (ver instrucciones)					
Comprar objetos personales (p. ej. objetos de aseo o medicinas)		Manejar dinero (p. ej. llevar cuentas o pagar deudas)		Caminar (si uso de bastón o ayudas está permitido)	
Sí		No		Realizar trabajo doméstico ligero (p. ej. fregar, levantarse, o limpieza ligera de la casa)	
Sí		No		Sí	
No		No		No	
Estado de Salud Subjetivo En general, comparando con otras personas de su edad, diría de su salud que es... (seleccionar solo una)					
Excelente		Muy buena		Buena	
Regular		Mala			
Nutrición (ver instrucciones)					
Peso (kg)		Talla (m), con dos decimales		IMC	
¿Ha perdido algo de peso en los últimos 3 meses?		¿Ha comido menos de lo habitual en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito, problemas digestivos, o dificultad para masticar o tragar?		¿Ha tenido estrés psicológico o alguna enfermedad aguda en los últimos 3 meses?	
Más de 3 kg		Mucho menos		Sí	
No lo sabe		Algo menos		No	
Entre 1 y 3 kg		No			
No					
Estado mental		1. ¿Cuál es la fecha de hoy?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		2. ¿Cuál es el día de la semana?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		3. ¿Cómo se llama el sitio donde estamos?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		4. ¿Cuál es su número de teléfono?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		5. ¿Cuál es su edad?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		6. ¿Cuándo nació?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		7. ¿Cómo se llama el presidente del gobierno?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		8. ¿Y cómo se llamaba el anterior presidente del gobierno?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		9. ¿Cuáles son los apellidos de su madre?			
Correcto		Incorrecto			
Correcto		10. Empezando en 20, reste de tres en tres hasta llegar al final.			
Correcto		Incorrecto			
Comorbilidad y hábitos					
Las condiciones crónicas debidas registradas como presencia o ausencia de enfermedad. Si SAC se categoriza en valores 0-25 y si tabaquismo como Nunca fumador y ex-fumador/fumador actual.		Diabetes mellitus		Ausencia	
				Presencia	
		Cáncer		Ausencia	
				Presencia	
		Enfermedad pulmonar		Ausencia	
				Presencia	
		Insuficiencia cardíaca		Ausencia	
				Presencia	
		Tabaquismo		Nunca fumador/ Ex-fumador	
				Fumador actual	

ESTUDIO GAH-SLPC		Nº Centro	Nº Paciente	
Rodee con un círculo la puntuación obtenida en cada sección de la escala GAH.				
DICOTOMIZACIÓN DEL CUESTIONARIO				
Dimensión	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
1. Número de fármacos	< 5 fármacos	≥ 5 fármacos		
2. Velocidad de la marcha	≥ 0,8 m/s	< 0,8 m/s		
3. Estado de ánimo	Nunca, muy raramente u ocasionalmente	Bastante a menudo, frecuentemente o todo el tiempo		
4. AVD (dificultades)	No necesita ayuda para nada	1 o más ayudas		
5. Estado de salud subjetivo	Excelente/muy buena/buena	Regular/mala		
Nutrición: IMC	IMC<19	19<IMC<20.99	21<IMC<22.99	IMC>23
Pérdida de peso	Pierde más de 3 kg	No sabe cuándo ha perdido	Pierde entre 1 y 3 Kg	No ha perdido peso
Comer menos	Come mucho menos	Comen algo menos	Come igual	
Estrés o enfermedad	Sí la ha tenido		No la ha tenido	
6. Puntuación global dimensión 6:	>8 puntos	≤8 puntos		
7. Estado mental	< de 3 errores	3 o más errores		
Comorbilidades		Diabetes	Cáncer, Enfermedad pulmonar, Enfermedad cardíaca, tabaquismo	
8. Puntuación global dimensión	De 0 a 2 puntos	3 o más		

Anexo 5. Cuaderno de recogida de datos.

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro	N° Paciente
VISITA SELECCIÓN/BASAL			
Fecha de la visita: ____ Día ____ Mes ____ Año			
Consentimiento informado (CI)			
¿Se ha otorgado el consentimiento informado para participar en el estudio? SI ☐ → fecha ____ Día ____ Mes ____ Año No ☐			
Criterios de selección: el paciente ha de cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se especifican a continuación			
CRITERIOS DE INCLUSIÓN • Paciente con edad ≥ 65 años ☐ SI ☐ No • Paciente con historia documentada de Síndrome Linfoproliferativos Crónicos (SLPC) o Linfoma no Hodgkin (LNH) ☐ SI ☐ No • Paciente que requiere tratamiento activo para su SLPC o LNH ☐ SI ☐ No • Paciente que ha entendido y firmado el CI previo a la entrada en el estudio ☐ SI ☐ No CRITERIOS DE EXCLUSIÓN • Paciente con edad < 65 años ☐ SI ☐ No • Paciente que no requiere tratamiento activo para su SLPC o LNH ☐ SI ☐ No • Paciente que no ha firmado el CI ☐ SI ☐ No • Paciente que esté participando en un ensayo clínico ☐ SI ☐ No			

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro 	N° Paciente 						
VISITA DE ESTUDIO									
Datos demográficos									
Fecha de nacimiento: Día Mes Año		Sexo: Hombre ☐ Mujer ☐							
Datos clínicos									
Fecha de diagnóstico: Día Mes Año									
<u>Diagnóstico y estadíaje</u>									
☐ Leucemia linfática crónica ☐ Otro SLPC									
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">RAI</th> <th style="width: 30%; text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">BINET</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding-right: 10px;">Estadíaje</td> <td style="vertical-align: top;"> ☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV </td> <td style="vertical-align: top;"> ☐ A ☐ B ☐ C </td> </tr> </tbody> </table>					RAI	BINET	Estadíaje	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ A ☐ B ☐ C
	RAI	BINET							
Estadíaje	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ A ☐ B ☐ C							
☐ Linfoma no Hodgking ☐ Subtipo de LNH									
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top; padding-right: 10px;">Estadíaje</td> <td style="width: 30%; vertical-align: top;"> ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV </td> <td style="width: 30%; vertical-align: top;"> ☐ A ☐ B </td> </tr> </tbody> </table>				Estadíaje	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ A ☐ B			
Estadíaje	☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ A ☐ B							
<u>Exploración física</u>									
Peso Kg	ECOG ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5								
Talla cm	ECOG (ver anexo 1 pag.10)								

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro	N° Paciente
VISITA DE ESTUDIO			
Datos clínicos			
<u>Enfermedades concomitantes</u>			
Enfermedad cardiovascular	☐ SI ☐ No		
☐ Angor/infarto de miocardio	☐ Hipertensión	☐ Tratamiento anticoagulante /antiagregante	
☐ Enfermedad tromboembólica	☐ Insuficiencia cardíaca	☐ Otra	
Enfermedad respiratoria	☐ SI ☐ No	Describir	
Enfermedad endocrina	☐ SI ☐ No		
☐ Diabetes	☐ Hipotiroidismo	☐ Otra	
Enfermedad nefrológica	☐ SI ☐ No	Describir	
Enfermedad hepática	☐ SI ☐ No	Describir	
Enfermedad neurológica	☐ SI ☐ No		
☐ Neuropatía periférica	☐ Otra		
Enfermedad autoinmune	☐ SI ☐ No	Describir	
Otras neoplasias	☐ SI ☐ No		
☐ Hematológicas	☐ Sólidas	Describir	

ESTUDIO GAH-SLPC		Nº Centro	Nº Paciente
VISITA DE ESTUDIO			
Datos clínicos			
<u>Variables clínicas</u>			
Estudio histológico	☐ SI	☐ No	
Inmunofenotipo	☐ SI	☐ No	
FISH	☐ SI	☐ No	
Citogenética	☐ SI	☐ No	
Presencia de alteraciones genéticas	☐ SI	☐ No	
☐ Del 13 q ☐ tr12 ☐ del11q ☐ del17p ☐ t(14;18) ☐ t(11;14) ☐ mut p53			
☐ BCL-2 ☐ BCL-6 ☐ MYC ☐ Ig(14) ☐ KI 67 ☐ Otras			
Resultado escala GAH (ver anexo 2 págs. 11-13)		NO COMPLETAR ESTE CAMPO	

ESTUDIO GAH-SLPC	N° Paciente
VISITA DE ESTUDIO	
Datos clínicos	
<u>Indices de pronóstico</u> Indice Pronóstico Internacional (IPI) Grupo de Riesgo ☐ Bajo ☐ Bajo-Intermedio ☐ Alto-Intermedio ☐ Alto-Riesgo Indice Pronóstico Internacional en Linfoma Follicular (FLIPI) Grupo de Riesgo ☐ Bajo ☐ Bajo-Intermedio ☐ Alto-Intermedio ☐ Alto-Riesgo Indice Pronóstico Internacional en Linfoma del Manto (MIPI) Grupo de Riesgo ☐ Bajo ☐ Intermedio ☐ Alto Indice Pronóstico Internacional en Leucemia Linfática Crónica (LLC-IPI) Grupo de Riesgo ☐ Bajo ☐ Intermedio ☐ Alto	

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro	N° Paciente
VISITA DE ESTUDIO			
Datos clínicos			
<u>Análisis clínicos</u>			
Fecha:			
	Día	Mes	Año
Hemoglobina		g/dL	
Plaquetas		x 10 ³ /mm ³	
Leucocitos		x 10 ³ /mm ³	
Urea		mg/dL	
Creatinina		mg/dL	
Aclaramiento de creatinina		mL/min/1,73m ²	
GOT		UI/L	
GPT		UI/L	
Calcio		mg/dL	
Albumina		g/dL	
Proteínas totales		g/dL	
Lactato deshidrogenasa		UI/L	
Glucosa		mg/dL	
Beta-2 microglobulina		mg/L	

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro	N° Paciente	
VISITA DE ESTUDIO				
Tratamiento				
Medicación	Fecha Inicio	Dosis		Si atenuada, % de reducción
		Estándar	Atenuada	
Bendamustina-R	 Dia Mes Año	☐	☐	
CHOP-R	 Dia Mes Año	☐	☐	
R-miniCHOP	 Dia Mes Año	☐	☐	
CVP-R	 Dia Mes Año	☐	☐	
Rituximab	 Dia Mes Año	☐	☐	
Obinutuzumab- Clorambucil	 Dia Mes Año	☐	☐	
Obinutuzumab	 Dia Mes Año	☐	☐	
Clorambucil	 Dia Mes Año	☐	☐	
Ibrutinib	 Dia Mes Año	☐	☐	
Idelalisib-R	 Dia Mes Año	☐	☐	
COMP-R	 Dia Mes Año	☐	☐	
Otros:	 Dia Mes Año	☐	☐	

ESTUDIO GAH-SLPC	N° Centro 	N° Paciente 						
VISITA DE ESTUDIO								
Tratamiento								
Como consecuencia del resultado de la valoración del estado de salud del paciente, ¿ajustó usted el tratamiento de acuerdo a su juicio clínico? ☐ No ☐ Si En caso de respuesta afirmativa, por favor, seleccione: ☐ Reducción de la dosis ☐ Reducción en el número de ciclos ☐ Retraso de la administración de los ciclos ☐ Eliminación de algún fármaco de la pauta seleccionada ☐ Otra. Especifique: Durante la administración del tratamiento, ¿el paciente ha sufrido alguna toxicidad de grado suficiente como para obligar a detener el tratamiento o modificar la pauta? ☐ No ☐ Si En caso afirmativo, por favor, seleccione la acción realizada: ☐ Reducción de la dosis ☐ Reducción en el número de ciclos ☐ Retraso de la administración de los ciclos ☐ Eliminación de algún fármaco de la pauta seleccionada ☐ Sólo tratamiento de soporte ☐ Otra. Especifique: Por favor, indique el tipo de toxicidad: ☐ Trombosis ☐ Anemia ☐ Alteración gastrointestinal ☐ Otra. Especifique: ☐ Infección ☐ Alteración hepática ☐ Hemorragia ☐ Alteración hematológica ☐ Alteración renal Por motivo de esta toxicidad, ¿fue necesaria la hospitalización del paciente? ☐ No ☐ Si N° de Ingresos hospitalarios: Días totales de hospitalización: Por favor, valore el tratamiento administrado, en términos de tolerabilidad, del 0 al 10, donde 0 es Inaceptablemente tolerado y 10 perfectamente tolerado: ☐ 0 Inaceptablemente tolerado 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 ☐ 10 Perfectamente tolerado <tr style="background-color: #e6e6fa;"> <td colspan="3" style="padding: 5px;">Situación actual del paciente</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 10px;"> ☐ Vivo ☐ Éxito → Fecha Día Mes Año ☐ ND Causa: ☐ Pérdida de seguimiento → Día Mes Año ☐ ND <u>Opciones:</u> 1: Relacionada con la enfermedad; 2: No relacionada con la enfermedad; 3: ND. </td> </tr>			Situación actual del paciente			☐ Vivo ☐ Éxito → Fecha Día Mes Año ☐ ND Causa: ☐ Pérdida de seguimiento → Día Mes Año ☐ ND <u>Opciones:</u> 1: Relacionada con la enfermedad; 2: No relacionada con la enfermedad; 3: ND.		
Situación actual del paciente								
☐ Vivo ☐ Éxito → Fecha Día Mes Año ☐ ND Causa: ☐ Pérdida de seguimiento → Día Mes Año ☐ ND <u>Opciones:</u> 1: Relacionada con la enfermedad; 2: No relacionada con la enfermedad; 3: ND.								

ESTUDIO GAH-SLPC		N° Centro	N° Paciente
ANEXO 1			
Escala ECOG			
GRADO	ECOG		
0	Asintomático, totalmente activo.		
1	Restricción actividad Intensa. Capaz de trabajo ordinario.		
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz de trabajar. Levantado más de 50% del tiempo despierto.		
3	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón, más del 50% despierto.		
4	Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.		
5	Muerto.		

