

eman ta zabal zazu



Universidad Euskal Herriko
del País Vasco Unibertsitatea

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN LA
MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES
ONCOLÓGICOS INTERVENIDOS DE
CIRUGÍA COLORRECTAL**

EIDER GARCÍA PÉREZ

DIRECTORES DE TESIS

VICENTE PORTUGAL PORRAS

SORKUNDE TELLETXEA BENGURIA

2024

(c) 2024 Eider García Pérez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
1. SITUACIÓN ACTUAL.....	9
2. EL ENVEJECIMIENTO	14
3. LA FRAGILIDAD	16
a. Definición.....	16
b. Prevalencia de la fragilidad en el mundo	17
c. La fragilidad en la práctica clínica	17
i. Polifarmacia.....	17
ii. Nutrición	18
iii. Sistema inmune	18
iv. Homeostasis ósea y muscular.....	18
v. Cambios en el sistema hematológico	19
vi. Cambios cardiovasculares.....	19
vii. Cambios en el sistema nervioso central	20
viii. Cambios en el sistema endocrino	21
d. Biomarcadores en el diagnóstico de la fragilidad	21
e. Importancia de implementar la detección de fragilidad en la práctica clínica diaria	26
i. Intervenciones en el ejercicio físico	26
ii. Intervenciones nutricionales	26
iii. Farmacología y tratamientos hormonales para tratar la sarcopenia	27
iv. Fármacos como causa de fragilidad.....	27
f. Fragilidad y cirugía	28
4. EL CÁNCER COLORRECTAL	31
a. Epidemiología.....	31
b. Mortalidad y pronóstico	32
c. Factores que influyen las recomendaciones de screening	34
d. Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de screening	34
e. Factores protectores.....	35
f. Presentación clínica	36

g. Síntomas locales del tumor	37
h. Diagnóstico	38
i. Diagnóstico histopatológico	40
j. Carcinoma.....	40
k. Estadíaje	42
l. Tratamiento	43
Cáncer de colon.....	43
Cancer de recto.....	45
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	51
HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	55
1. HIPÓTESIS PRINCIPAL	55
2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS	55
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	59
1. OBJETIVO PRINCIPAL	59
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	59
MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
1. ESTUDIO RETROSPECTIVO (FRÁGIL I).....	63
a. Diseño del estudio	64
b. Selección de la población	64
i. Criterios de inclusión.....	64
ii. Criterios de exclusión	64
c. Variables del estudio.....	65
i. Variable principal.....	65
ii. Variables secundarias	65
iii. Variables de seguimiento.....	68
d. Cálculo del tamaño muestral	69
e. Análisis estadístico	69
2. ESTUDIO PROSPECTIVO (FRÁGIL II)	71
a. Diseño del estudio	71
b. Selección de la población	71
i. Criterios de inclusión.....	72
ii. Criterios de exclusión	72
c. Procedimiento para la recogida de datos.....	72

d. Variables del estudio	73
i. Variable principal.....	73
ii. Variables secundarias	74
iii. Variables de seguimiento.....	78
e. Cálculo del tamaño muestral.....	80
f. Análisis estadístico	80
RESULTADOS.....	85
1. ESTUDIO RETROSPECTIVO (FRÁGIL I).....	85
a. Análisis descriptivo de la muestra.....	85
b. Distribución según las escalas de fragilidad	87
c. Mortalidad de la muestra	88
d. Variables secundarias	89
2. ESTUDIO PROSPECTIVO (FRÁGIL II)	94
a. Análisis descriptivo de la muestra.....	94
b. Prevalencia de fragilidad	97
c. Mortalidad de la muestra	99
d. Variables secundarias	99
DISCUSIÓN.....	111
PERSPECTIVAS FUTURAS.....	131
CONCLUSIONES FINALES.....	135
BIBLIOGRAFÍA.....	139
ANEXOS	165
ANEXO 1: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USÁNSOLO PARA EL ESTUDIO FRAIL - I.....	165
ANEXO 2: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO GALDAKAO-USÁNSOLO PARA EL ESTUDIO FRAIL - II	167
ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO APROBADO POR EL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN.....	169
ANEXO 4: ARTÍCULO «LA FRAGILIDAD HA VENIDO PARA QUEDARSE: ESTUDIO PILOTO RETROSPECTIVO DE DOS ESCALAS DE FRAGILIDAD EN ANCIANOS ONCOLÓGICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA COLORRECTAL» PUBLICADO EN LA REVISTA ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA.....	171

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

«Una bella ancianidad es, ordinariamente,
la recompensa de una bella vida».

Pitágoras de Samos (582 AC-497 AC)
Filósofo y matemático griego

1. SITUACIÓN ACTUAL

Durante siglos alcanzar la vejez era una excepción, en cambio desde hace algunas décadas, llegar a la senectud ha dejado de ser un privilegio para convertirse en un fenómeno generalizado y nosotros, los clínicos, deberemos adaptarnos a esta revolución de la longevidad.

La vejez es considerada la etapa final de la vida a la que conduce el proceso de envejecimiento y que inevitablemente lleva a la muerte. Bajo este marco conceptual, la vejez es el momento en el que se hacen evidentes los cambios fenotípicos sufridos a lo largo de la vida y de las modificaciones de la capacidad adaptativa que de ellos resultan. Esto hace que la vejez sea muy heterogénea entre las personas y a todos los niveles de la biología.

En nuestros días, la población mundial se encuentra inmersa en medio de una transformación demográfica sin precedentes en la historia: la población mundial está envejeciendo y la mayoría de países del mundo están experimentando un aumento en el número de personas mayores. Este hecho está a punto de convertirse en uno de los hitos sociales más significativos del siglo XXI con consecuencias del desarrollo experimentado en todos los sectores de nuestra sociedad: mercado laboral, financiero y un alza en la demanda de bienes, recursos sanitarios y sociales.

Entre 2015 y 2050, el porcentaje de los habitantes del planeta mayores de 60 años casi se duplicará, pasando del 12% al 22%.

En el 2020, el número de personas de 60 años es superior al de niños menores de cinco años.

En 2050, el 80% de las personas mayores vivirá en países de ingresos bajos y medianos.

La pauta de envejecimiento de la población es mucho más rápida que en el pasado.

Todos los países se enfrentan a retos importantes para garantizar que sus sistemas sanitarios y sociales estén preparados para afrontar este cambio demográfico.

Si analizamos las causas de estos cambios poblacionales encontramos diferentes factores determinantes. Por una parte, el aumento considerable en la esperanza de vida desde 1950, que explica el incremento de la longevidad de nuestras personas mayores. Y por otra parte,

la tasa de natalidad, ha ido mermando en los últimos años. Desde mediados del siglo XX la fecundidad de las parejas ha ido descendiendo hasta situarse por debajo del nivel de reemplazo.

En España la esperanza de vida ha pasado de 70,4 años para los varones y de 76,2 años para las mujeres en 1975 a 80,2 y 85,8 en el 2021, respectivamente (Figura 1). Y además España ocupa año tras año el podio de los países con el indicador de esperanza de vida más alto (Figura 2).

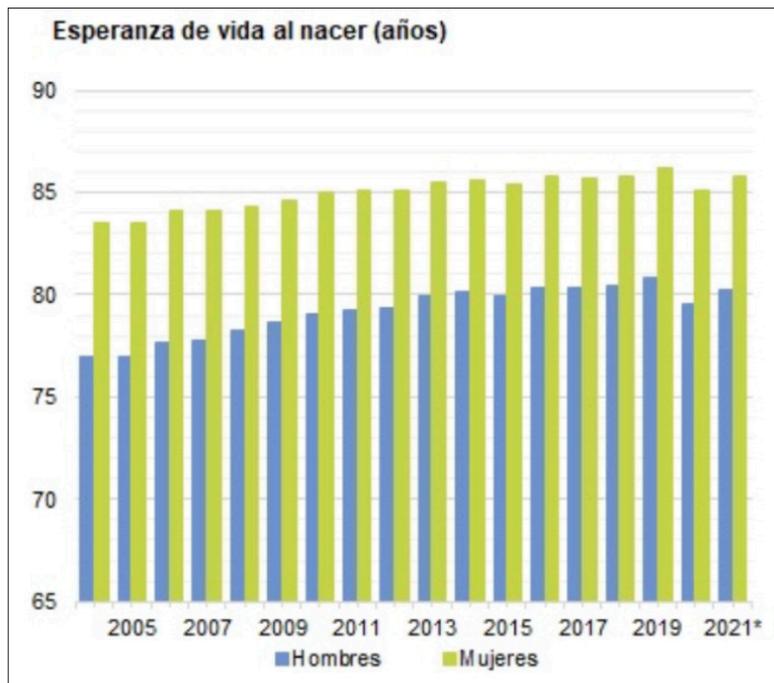


Figura 1. Datos del Instituto Nacional de Estadística.

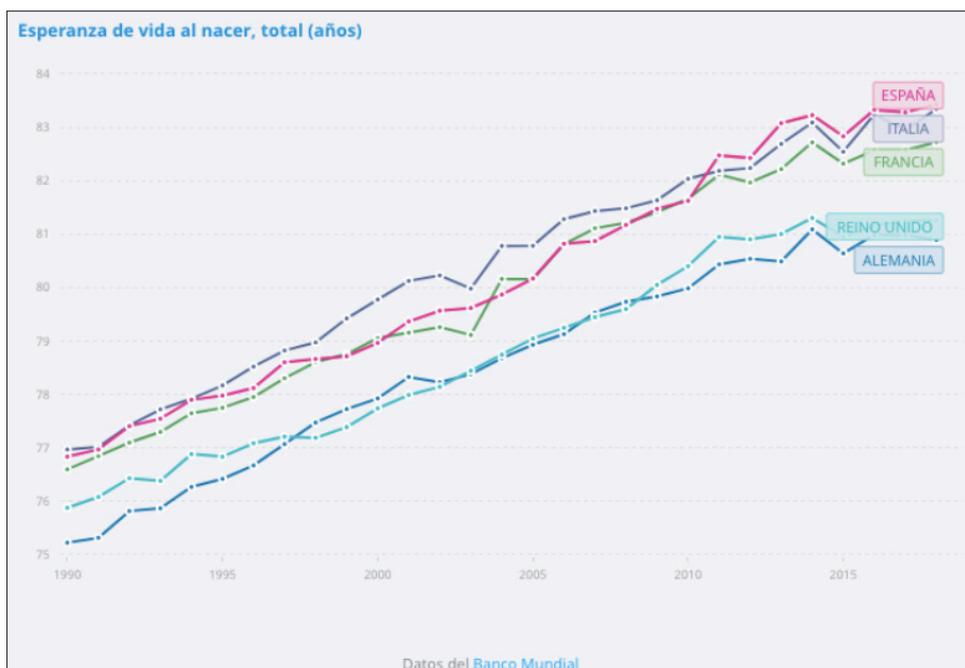


Figura 2. Datos del Banco Mundial.

Según datos del informe «Perspectivas de la población mundial 2019» (Naciones Unidas, 2020) en 2050, una de cada seis personas en el mundo tendrá más de 65 años (16%); actualmente la proporción es del 9%. Además, un hecho relevante es el incremento de la proporción de octogenarios, que se triplicará en 2050 según las proyecciones realizadas por el INE. Esta cifra alcanzará el 21% y por tanto, a medio plazo se producirá lo que se ha denominado «envejecimiento del envejecimiento» como Díez Nicolás (De Miguel & Díez Nicolás, 1985) designa a este proceso en su libro «Políticas de Población». Estos cambios poblacionales se ven reflejados en la figura 3.

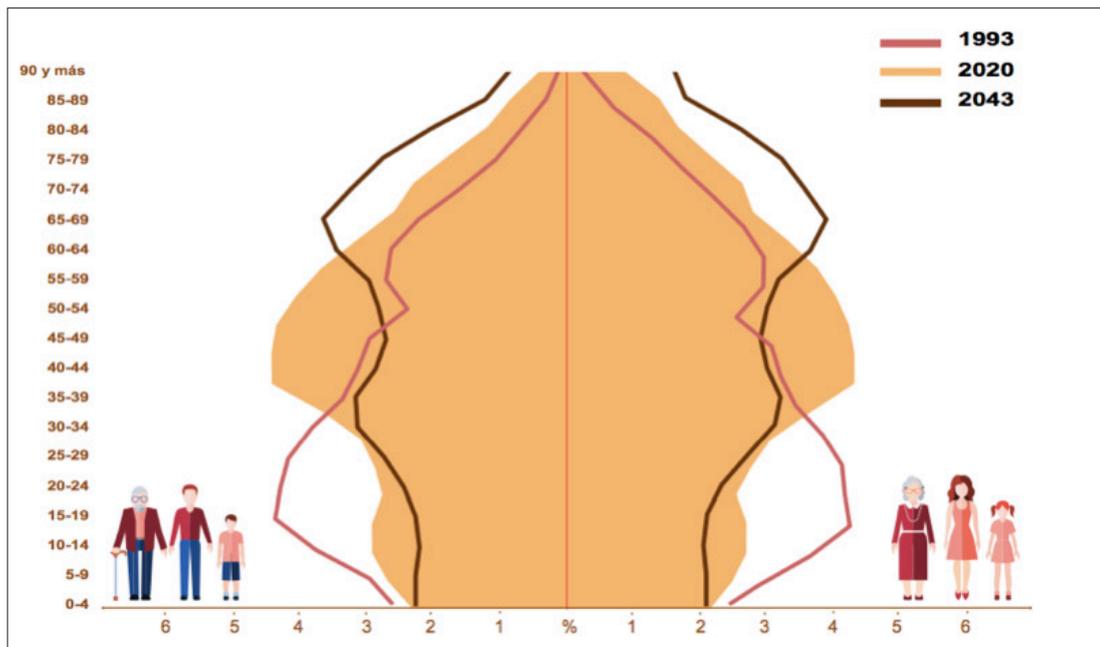


Figura 3. Previsión de la pirámide de población en España.

El nivel de envejecimiento de una sociedad depende mucho de los indicadores con los que se mida. Tradicionalmente para medir el envejecimiento se utilizaba la edad de jubilación, 65 años (edad cronológica), ahora en proceso de retraso. Esta forma de medir no tiene en cuenta que se están produciendo mejoras en las condiciones de salud, en la tasa de discapacidad de las personas mayores y en la esperanza de vida. Si en vez de utilizar este umbral fijo de la vejez, establecemos un umbral móvil usando la esperanza de vida, y no la edad desde el nacimiento, se corrigen en parte los inconvenientes citados. Es lo que se conoce como «edad prospectiva». Según este criterio, la vejez empieza cuando la población tenga una edad en la que su esperanza de vida, o vida restante, fuese de 15 años. Por tanto el umbral de inicio de la vejez sería móvil en el tiempo, porque la esperanza de vida a las diferentes edades va cambiando. La cifra de 15 años es arbitraria y podría modificarse (Figura 4).

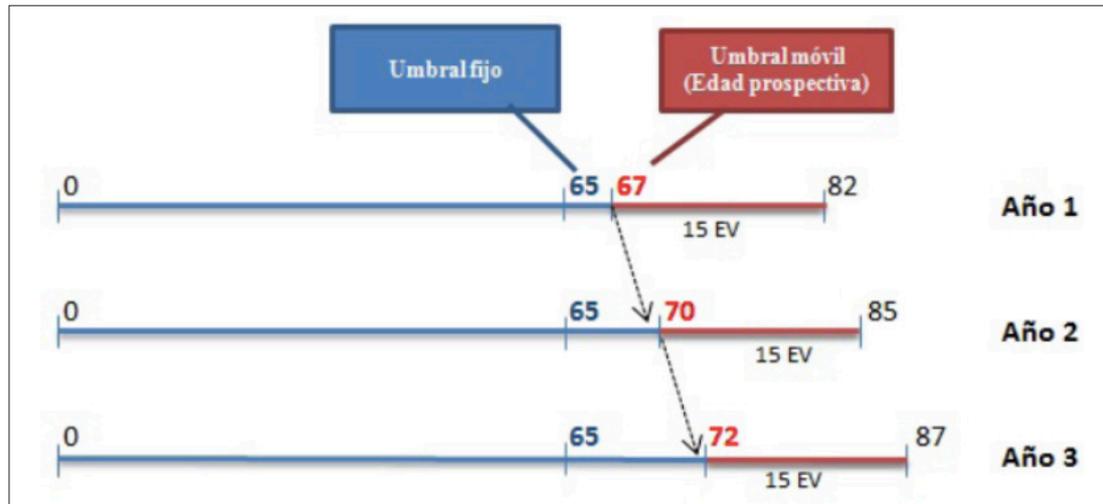


Figura 4. Umbral fijo y umbral móvil (edad prospectiva).

Este substancial crecimiento de la población con edad avanzada en las sociedades desarrolladas ha provocado una importante preocupación social debido al temor de que la estructura de la pirámide poblacional se invierta. Algunas corrientes de opinión consideran este hecho un logro de las sociedades desarrolladas que tan sólo requeriría programar ciertos cambios económicos, políticos y sociosanitarios para satisfacer las necesidades de este grupo poblacional.

A nuestros mayores se les debería percibir no como una población pasiva, sino, más como personas que contribuyen al desarrollo y con vocación de integrarse en las políticas y en los programas a todos los niveles. Sin embargo, la pérdida de salud menoscaba la capacidad de la gente mayor para continuar participando de forma activa en la sociedad limitando su contribución y aumentando el coste poblacional. Invirtiendo en salud durante la vida disminuimos la fragilidad y la discapacidad en los mayores fomentando el compromiso social, previniendo el aislamiento y obteniendo beneficios de las contribuciones (directas e indirectas) que la gente mayor ofrece.

Hechas estas reflexiones, es fácil afirmar que, estos cambios demográficos representan un importante reto para el sistema sanitario, no sólo porque el gasto sanitario per cápita aumenta con la edad, sino porque implica un cambio en las atenciones y cuidados demandados. Y España, el país de la Unión Europea con más ancianos, tendrá serios problemas para cubrir las necesidades sanitarias de este grupo de población en aumento.

Si analizamos esta problemática en un ámbito geográfico más concreto donde desarrollamos nuestra labor asistencial, en Euskadi esta realidad se manifiesta de forma más acentuada, según refleja la última Encuesta de Salud Pública que cada año realiza el Gobierno Vasco. Euskadi se encuentra a la cabeza a nivel mundial de aspectos relacionados con esperanza de vida libre de incapacidad y además tenemos una tasa de natalidad muy baja. La proporción de población mayor de 65 años en nuestra Comunidad es del 21,4%, superior a la referida en España (18,8%) y en Europa (18,9%).

Otro dato a tener en cuenta es la esperanza de vida libre de discapacidad, que mide la esperanza de vida saludable de nuestros ciudadanos. Según los datos publicados por el CSIC, sobre la Proyección de vida libre de discapacidad, la comunidad autónoma del País Vasco (CAPV) estaría la segunda después de la Rioja (Abellán A, 2015) (Abellan Garcia *et al.*, 2019).

Siendo conscientes del reto que supone el envejecimiento de la población, las diferentes instituciones han incorporado herramientas en sus políticas de salud para hacerle frente.

Así, en el marco de la estrategia de «Europa 2020» (Comisión Europea – 2010), surgió la Unión de Innovación (UI) para hacer frente a todos estos retos que plantea esta sociedad envejecida actual. La finalidad de la UI es que las personas vivan más tiempo de forma independiente, con buena salud y sin incapacidad.

Igualmente en la CAPV el Plan de Salud (PS) 2013- 2020 bajo el lema «Osasuna, pertsonen eskubidea, guztion ardura. Políticas de salud para Euskadi» (Departamento de Salud del Gobierno Vasco, 2013) ha recogido diversos documentos estratégicos para hacer frente a estos problemas:

- **Objetivo 3.1:** Sobre envejecimiento activo, para marcar acciones en busca de la autonomía de las personas mayores.
- **Objetivo 3.2:** Sobre asistencia sociosanitaria. Gestión interdisciplinar para cuidar y tratar a las personas frágiles y dependientes.
- **Objetivo 3.3:** Sobre capacidad y autonomía. Abordar de forma eficaz los problemas del envejecimiento priorizando la recuperación y minimizando la pérdida de capacidad funcional.
- **Objetivo 3.4:** Sobre nuevas tecnologías. Establecer una cartera de servicios tecnológicos para las personas mayores.
- **Objetivo 3.5:** Sobre atención domiciliaria. Garantizar la continuidad de los cuidados de nuestros mayores en sus domicilios mediante la coordinación entre profesionales sanitarios y servicios sociales.

2. EL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática causada por las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas, psicológicas, y al desgaste acumulado del organismo a lo largo de la vida de un individuo.

El acúmulo de daños moleculares y celulares que se dan a lo largo de la vida de una persona se traducirá en un estado de mayor vulnerabilidad a la aparición de enfermedades crónico-degenerativas a un descenso gradual de las capacidades físico-cognitivas y finalmente a la muerte.

La OMS está en proceso de elaborar una *Estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud* que se basa en el abordaje de cinco ámbitos de actuación prioritarios:

1. Compromiso con un envejecimiento saludable: medidas sostenibles para formular políticas de base científica que refuercen las capacidades de las personas mayores.
2. Adecuación de los sistemas de salud con las necesidades de las personas mayores. Este proyecto de investigación desarrollado en esta tesis doctoral, aplicaría dentro de este punto como explicaré posteriormente.
3. Establecimiento de sistemas de atención crónica. La OMS promueve reforzar la cobertura sanitaria universal, afrontando las enfermedades no transmisibles y estableciendo servicios integrados y centrados en las personas mayores.
4. Creación de entornos adaptados a las personas mayores: Establecer políticas que adopten medidas a combatir la discriminación por razones de edad y que impulsen la adaptación de las personas mayores en ciudades y comunidades.
5. Mejora de las mediciones, el seguimiento y la comprensión. Se necesitan investigaciones más centradas, nuevos mecanismos de medición y métodos analíticos para detectar cuestiones relacionadas con el envejecimiento. Esas iniciativas se apoyan en la amplia labor que ha llevado a cabo la OMS en la mejora de la información y de las estadísticas sanitarias, por ejemplo a través del estudio de la OMS sobre envejecimiento y salud de los adultos en el mundo (SAGE).

Debería de plantearse el reto de trabajar no sobre la discapacidad ya asentada, sino sobre las situaciones pre-discapacidad. Asemejándose a lo que ocurre con otras enfermedades de alta mortalidad e incidencia, como es la enfermedad coronaria. Y es que en esta patología, como en muchas otras, el objetivo es empezar a trabajar en las etapas más precoces del proceso para intentar evitar el temido infarto de miocardio.

En nuestro objeto de estudio, esta etapa inicial debe tener como objetivo la detección precoz de los pacientes más vulnerables y con ello maximizar el éxito diagnóstico y terapéutico. Esta etapa de pre-fragilidad o pre-discapacidad (síndromes cuyo significado es distinto pero comparten bases biológicas y condicionantes fisiológicos) en la que ocurren cambios

biomédicos, psicológicos y sociales deberíamos tenerla muy en cuenta para evitar la temida y mortal fragilidad como se comentará en el siguiente capítulo: La fragilidad.

Si seguimos con la analogía de la enfermedad coronaria, fue el estudio de Framingham en 1947, el que inició el amplio campo del riesgo cardiovascular, y es hoy el día en que se sigue discutiendo cuales son las cifras tensionales a tratar. Por otra parte la fragilidad, en tan sólo 20 años ha alcanzado un lugar preferente en el proceso de la discapacidad y empieza a tener abordajes preventivos y terapéuticos sustentados en ensayos clínicos con alto rigor científico. Siguiendo esta línea de actuación se encuadra nuestro trabajo de investigación, tratando de sustentar la necesidad de prevenir la fragilidad para tratar de empoderar a nuestros mayores y hacer que su calidad de vida no se vea mermada por este síndrome incapacitante.

3. LA FRAGILIDAD

a. Definición

La fragilidad es la expresión fenotípica de un declive de las funciones fisiológicas del organismo y se define como un estado de mayor vulnerabilidad a eventos adversos que conlleva un aumento del riesgo de dependencia, deterioro funcional, morbilidad y mortalidad. La prevalencia de fragilidad mundial varía entre un 4,9 y un 27,3%, si excluimos a los individuos libres de enfermedad crónica y aguda; el 7% de la población de 65 años y más del 20% de los mayores de 80 años son frágiles (Choi *et al.*, 2015).

Para tratar de identificar y cuantificar la fragilidad, se han propuesto dos enfoques diferentes para valorar la fragilidad: el modelo de Fried (L. P. Fried *et al.*, 2001) y el modelo de Rockwood (Rockwood *et al.*, 1994).

Ambos modelos han sido citados en múltiples artículos y trabajos, lo que demuestra la gran popularidad del concepto de fragilidad en la gerontología en los últimos 20 años. No obstante, hay ambigüedades en el concepto de fragilidad que aún quedan por concretar, especialmente en lo relacionado con la discapacidad y la limitación funcional. El modelo de Rockwood, ofrece una escala de cuatro puntos que va desde la ausencia de problema funcional hasta la dependencia total de un cuidador para las actividades de la vida diaria. Entiende la fragilidad como una acumulación de déficits donde la puntuación de la tasa individual de fragilidad refleja la proporción de déficits potenciales en un tiempo traducido en la probabilidad que tiene el paciente de ser frágil.

En el modelo de Fried, en cambio, hay una clara diferencia entre discapacidad y fragilidad. La fragilidad es distinta a la discapacidad y diferente también a la comorbilidad. Fried defiende que la fragilidad mide o indica un descenso en la reserva fisiológica y la resistencia al estrés independientemente de las patologías existentes. Podríamos definirlo como una medida de senescencia biológica o una valoración de la salud restante. La Clasificación Internacional de Discapacidad (OMS) (Egea Garcia & Sarabia Sanchez, s. f.) define el proceso de discapacidad como una consecuencia de afecciones médicas claramente identificadas ignorando la posibilidad de que un proceso biológico lidere el declive de las reservas fisiológicas. La fragilidad, en cambio, no defiende que unas causas médicas identificables sean las culpables de la reducción de las reservas fisiológicas.

Fried *et al.* propusieron una definición que conceptualiza la fragilidad como un síndrome clínico integrado por la combinación de cinco componentes: pérdida de peso, astenia, baja actividad física, baja velocidad de la marcha y debilidad muscular. Aquellos sujetos que cumplieren tres o más eran considerados frágiles, los que cumplían uno o dos eran considerados pre-frágiles y los que no cumplían ninguno eran los «no-frágiles» o robustos.

b. Prevalencia de la fragilidad en el mundo

La prevalencia de la fragilidad depende de la definición de la misma. Generalmente las prevalencias descritas en aquellos estudios donde la identifican como una acumulación de déficits, suelen ser más altas. Concluyendo que la fragilidad estaría presente entre el 17- 30% de los pacientes mayores de 65 años y hasta un 75% entre los mayores de 75 (Cigolle *et al.*, 2009). Sin embargo, cuando se emplea el modelo de «fenotipo» las cifras disminuyen hasta un 6% para los mayores de 65 y un 16% para los mayores de 80.

Del mismo modo, en aquellos estudios en los que se contempla el estado de pre-fragilidad, aquel que cumple parcialmente los criterios de fragilidad sin llegar a ser frágil (1 o 2 puntos de los 5 clásicos), la prevalencia ronda el 50%. Los pacientes con un estado de pre-fragilidad presentan un riesgo elevado de convertirse en frágiles en un periodo de unos 3 años (Abizanda *et al.*, 2013) y tienen un riesgo aumentado de morbi-mortalidad.

Asimismo, otros factores que modifican la prevalencia de fragilidad son el sexo y el índice de masa corporal (IMC). Así la fragilidad es más prevalente entre mujeres y sobre todo aquellas de raza afroamericana o hispana, comparándola con mujeres asiáticas. El índice de masa corporal (IMC) bajo mostró una asociación muy potente con la fragilidad. (Ferrucci *et al.*, 2004).

c. La fragilidad en la práctica clínica

La fragilidad es un proceso dinámico y reversible o posiblemente atenuado si actuamos sobre las causas subyacentes. Este resumen pretende explicar la interferencia que tiene la fragilidad en cada uno de nuestros órganos y sistemas para así entender mejor el proceso de diagnóstico, prevención y tratamiento encaminados a disminuir la fragilidad y sus temidas consecuencias.

i. Polifarmacia

La fragilidad no es sinónimo de comorbilidad pero muchos adultos frágiles tienen múltiples condiciones crónicas: insuficiencia cardiaca, diabetes, osteoporosis, osteoartritis, enfermedades pulmonares crónicas o insuficiencia renal. Por eso, hay que tener en cuenta que estos adultos mayores no sólo son frágiles, sino que además tienen otras enfermedades que pueden empeorar su estado de fragilidad y que además son tratadas con múltiples medicaciones. La polifarmacia tiene consecuencias negativas en esta población debido al riesgo de incumplimiento, de interacciones farmacológicas y de reacciones adversas. No es infrecuente encontrar fármacos anticolinérgicos o benzodiazepinas de vida media larga en los pastilleros de nuestros mayores, que interactúan entre ellos y empeoran el estado cognitivo de nuestros pacientes. O encontrar dosis insuficientes de IECAS en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca por riesgo a empeorar la fragilidad subyacente y precipitando una descompensación. La polifarmacia es un marcador muy importante a tener en cuenta en la evaluación del estado de fragilidad de nuestros mayores.

ii. Nutrición

Si comparamos con la población general, los mayores son más proclives a la desnutrición por múltiples causas: problemas dentarios, disminución del apetito, depresión, demencia, limitación de estado físico para preparar comidas o falta de recursos. Habitualmente la desnutrición está infradiagnosticada y medidas simples como la suplementación proteicoenergética se ha asociado con beneficios importantes, especialmente si se asocian con ejercicios de resistencia (Morley *et al.*, 2013).

El mecanismo por el cual la nutrición contribuye a la fragilidad no está del todo claro (Bischoff *et al.*, 2006), aunque ya sabemos que la desnutrición se relaciona con el deterioro cognitivo y el físico (Odlund Olin *et al.*, 2008) (Bartali *et al.*, 2006). Blaum *et al.* encontraron una asociación significativa entre la obesidad y la fragilidad (Blaum *et al.*, 2005), mientras que Hubbard *et al.* relacionaron el IMC y la fragilidad (R. E. Hubbard *et al.*, 2010). El consumo elevado de proteínas se relaciona con una menor incidencia de fragilidad (Beasley *et al.*, 2010), al igual que niveles altos de carotenoides, vitamina D, vitamina B6 y ácido fólico. No sólo las intervenciones nutricionales han marcado diferencias en el estado de fragilidad de los pacientes (Fiatarone *et al.*, 1994) sino también las intervenciones mixtas (nutrición y ejercicio); de hecho las mejoras han sido mucho mayores en estas últimas (Chin A Paw *et al.*, 2002).

iii. Sistema inmune

La habilidad de generar una respuesta inmune robusta y adecuada se deteriora con la fragilidad, es lo que se conoce como «inmunosenescencia» que hace situar a los pacientes en un estado de inmunodepresión. Las causas de esta inmunodepresión son múltiples: la involución del timo (Sauce *et al.*, 2009) y el acortamiento telomérico cromosómico, que en los linfocitos provoca una apoptosis prematura disminuyendo su número y función, son algunas de ellas. Además, el depósito de células senescentes en varios tejidos hace que se secreten múltiples citoquinas proinflamatorias. Este proceso crónico que ocurre en nuestros mayores es lo que se conoce como «inflammaging» que se ha asociado fuertemente con el aumento de la mortalidad por cualquier causa (Coppé *et al.*, 2010).

iv. Homeostasis ósea y muscular

El sistema esquelético humano es el encargado del soporte, la protección, el movimiento, la hematopoyesis y de determinadas funciones endocrinas como la regulación del metabolismo del calcio/fósforo. Está sujeto a un cambio continuo de regeneración para reemplazar el hueso antiguo y generar nuevo. Este proceso lo llevan a cabo los osteoclastos que reabsorben el hueso mientras los osteoblastos lo generan. El aumento de la producción de citoquinas inflamatorias induce cambios en la actividad osteoclastica sobre todo, provocando una mayor reabsorción ósea y consecuentemente, osteoporosis (Cruz-Jentoft *et al.*, 2014).

En los ancianos frágiles hay una pérdida cuantitativa y cualitativa de masa muscular que tiene un impacto importante sobre la movilidad y la fuerza. Esta sarcopenia promueve un descenso de la tasa metabólica en reposo y del consumo de oxígeno (Yin & Shane, 2006). Todo esto está

precipitado por ese estado de inflamación crónica ya que los miocitos son especialmente sensibles a las citoquinas (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). Además, sufren un descenso en la concentración de hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), que junto con los altos niveles de mediadores proinflamatorios aumentan la osteopenia y sarcopenia descrita en el anciano frágil. El IGF-1 se ha propuesto como el mediador más importante para el crecimiento del músculo y del hueso (Drey, 2011), (Goldspink, 2007). Esta concatenación de procesos en el anciano frágil se muestran en la Figura 5.

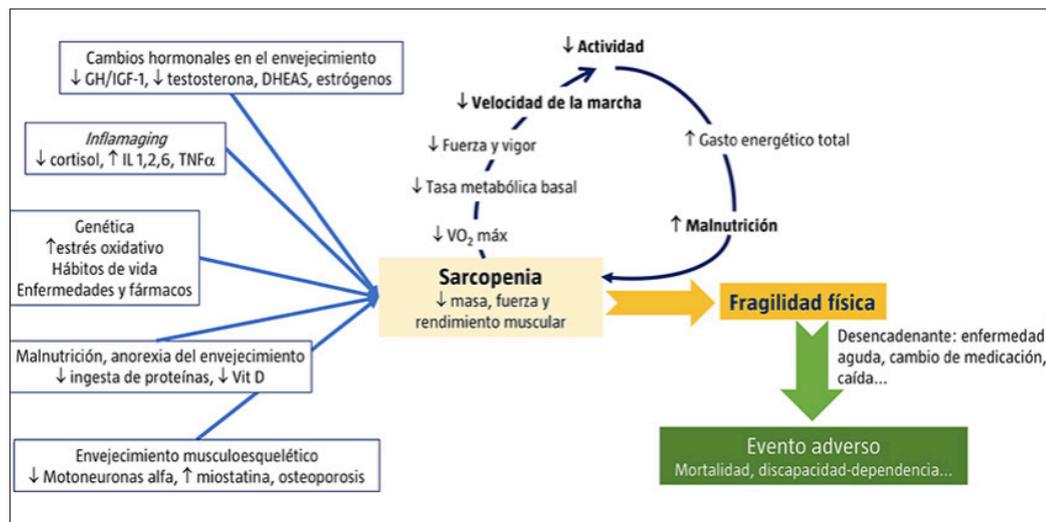


Figura 5. Ciclo de la fragilidad adaptado de Fried y Watson. (Xue *et al.*, 2008)

v. Cambios hematológicos

La anemia es el diagnóstico más frecuente. Varios fenómenos precipitan este estado en nuestros mayores: las hemorragias en pacientes anticoagulados, la disminución de la eritropoyesis por deterioro de la función renal con la disminución consiguiente de la síntesis de eritropoyetina y la senescencia de las «células madre», la hemólisis, los déficit nutricionales y el estado proinflamatorio. El aumento crónico de IL6 hace que el hierro se desvíe del torrente circulatorio y se atesore en el sistema reticuloendotelial disminuyendo su disponibilidad del mismo y afectando a la producción de hemoglobina. Es la denominada anemia de la «inflamación» o por «trastorno crónico».

vi. Cambios cardiovasculares

La presencia de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina e insuficiencia cardiaca congestiva) es más prevalente en ancianos frágiles, siendo la insuficiencia cardiaca la más frecuentemente asociada a la fragilidad.

Otro factor muy frecuente en los ancianos frágiles es la presencia de disfunción endotelial, muy relacionado con la enfermedad coronaria (Taddei *et al.*, 1995). Del mismo modo que los ancianos frágiles se encuentran en un estado proinflamatorio también lo están en un estado procoagulante con un incremento importante del dímero D (Kanapuru & Ershler, 2009) y este aumento de este biomarcador se ha relacionado con un aumento de eventos vasculares

como trombosis venosa profunda, ictus o infarto de miocardio, aumentando la morbimortalidad (Pieper *et al.*, 2000).

vii. Cambios en el sistema nervioso central (SNC)

El funcionamiento cognitivo y el estado afectivo son importantes determinantes de la vulnerabilidad individual y de la respuesta al estrés por lo que deben ser considerados cuidadosamente en el abordaje clínico de los sujetos frágiles. Además, dado que la fragilidad es reversible, la disfunción de estos dominios, detectada precozmente, podría ser subsidiaria de intervención aportando beneficios al estado de salud global del individuo.

La fragilidad afecta sobre todo a algunas funciones cerebrales causando demencia y aquellos individuos frágiles con deterioro cognitivo pueden experimentar alteraciones psicóticas y/o empeoramiento abrupto de las habilidades cognitivas cuando son sometidos a una anestesia general.

La fragilidad puede interpretarse como una condición de reserva reducida, tanto en el número de neuronas y sinapsis como en cambios estructurales (mecanismos de preexcitación o mecanismos compensatorios neuronales) que disminuyen la tolerancia a una determinada patología. Estudios epidemiológicos sugieren que aquellos individuos que hayan tenido a lo largo de la vida actividades de ocio, un alto nivel educativo y ocupacional tienen menos riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (Houles *et al.*, 2012). Los sujetos con elevada reserva pueden mantener una adecuada funcionalidad sobre redes estratégicas críticas, por ejemplo, daño neuronal relacionado con traumatismo craneoencefálico, deshidratación, disfunción hidroelectrolítica o síndrome metabólico y tolerar mayor número de alteraciones neuronales estructurales y funcionales. Por lo tanto, cambios en el estilo de vida, y algunas otras intervenciones pueden retrasar el deterioro relacionado con la edad y la demencia. Si el deterioro cognitivo o la fragilidad no se reconocen a tiempo y la neurodegeneración externa ha ocurrido ya, la posibilidad de corregirlo mediante acciones preventivas es muy baja, evolucionando más rápidamente a un estado de demencia. En los últimos años se han propuesto varios factores que podrían actuar sobre la reserva cognitiva incluyendo el nivel educativo, la complejidad del trabajo, las redes sociales, la participación en actividades de estimulación cognitiva, de ocio y de deporte.

El deterioro cognitivo es un potente predictor independiente de fragilidad que consecuentemente, aumenta el riesgo de mortalidad, discapacidad e institucionalización, además de que dificulta el reconocimiento de síntomas de enfermedad, afecta a la adherencia al tratamiento e interfiere en la adopción de un estilo de vida saludable.

Del mismo modo, alteraciones emocionales patológicas como la ansiedad o la depresión están muy relacionadas con la fragilidad afectando considerablemente al inicio y progresión de ciertas enfermedades graves. Los pacientes con desórdenes afectivos tienen más probabilidad de tomar actitudes poco saludables y de incumplimiento de intervenciones propuestas. Tanto el deterioro cognitivo como los desórdenes afectivos y la fragilidad son tres afecciones muy relacionadas entre sí y cada una de ellas pueden ser causa, consecuencia y agravante de la otra, dándose a veces en solitario y otras muchas, en conjunto.

Kelaiditi *et al.* desarrollaron el concepto de fragilidad cognitiva, que podría considerarse como la inversa a la reserva cognitiva. La reserva cognitiva podría definirse como la capacidad que tiene un individuo para recuperarse de las alteraciones que sufre el SNC frente a enfermedades, lesiones u otros factores que alteran el funcionamiento fisiológico del mismo (Satz *et al.*, 2011), (Kelaiditi *et al.*, 2013).

viii. Cambios en el sistema endocrino

Las hormonas ejercen un papel importante en la diferenciación ósea, la masa muscular y la fuerza. Esto se ve claramente en las mujeres con la menopausia cuando se produce el descenso estrogénico, que predispone a éstas a niveles elevados de PTH y consecuentemente una deficiencia de vitamina D, que secundariamente influye en la función muscular. Esto junto con el descenso de hormona de crecimiento anteriormente comentado, perpetúa la sarcopenia y la pérdida de potencia muscular. En la Tabla 1 se muestran las alteraciones fisiológicas que ocurren en la fragilidad.

Alteraciones fisiológicas principales de la fragilidad	
IL6	↑
Proteína C Reactiva	↑
TNF - α	↑
PTH	↑
Vitamina D	↓
Hormona de crecimiento	↓
ILGF - 1	↓
Testosterona/estrógenos	↓

Tabla 1. Alteraciones fisiológicas principales de la fragilidad.

d. Biomarcadores (BM) en el diagnóstico de fragilidad

La forma tradicional de evaluar la fragilidad se ha basado en indicadores de nutrición, actividad física y comorbilidad. Este enfoque ha sido exitoso y ha conseguido demostrar que la fragilidad es un importante factor de riesgo de morbimortalidad y su detección precoz tiene gran importancia mayúscula para prevenir la discapacidad. La fragilidad afecta a múltiples sistemas y está relacionada con cambios hormonales y cambios inflamatorios como se ha comentado anteriormente. Determinados BM son útiles en el diagnóstico de la fragilidad: cambios en las hormonas sexuales, la disfunción del eje GH-IGF-1, el aumento de la relación cortisol/DHEA-s, el aumento de los niveles circulantes de interleuquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF alfa), aumento en la PCR o el dímero D. También son útiles el análisis de los cambios nutricionales, la valoración de inactividad física y la disfunción mitocondrial y por consiguiente el aumento del estrés oxidativo (Figuras 6 y 7).

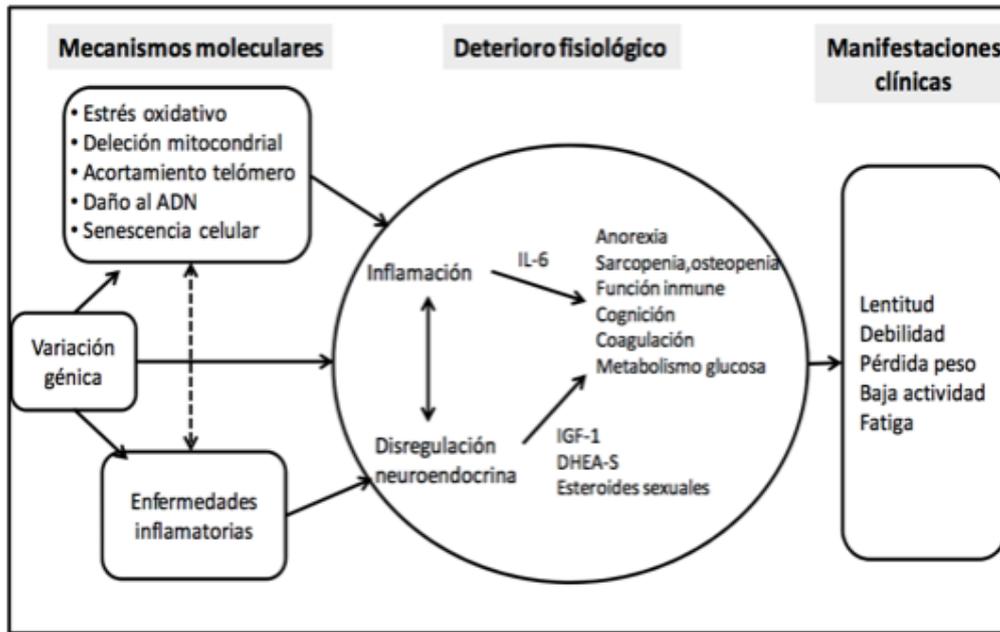


Figura 6. Patogénesis del síndrome de fragilidad (modificado de Walston *et al.* 2006).

Sistema neuroendocrino	Sistema inmune	Sistema cardiovascular	Sistema musculoesquelético	Metabolismo
↓ Testosterona	↑ PCR	↑ Factor VIII	Sarcopenia	↑ Glicemia
↓ DHEA	↑ IL-6	coagulación		↑ Obesidad abdominal
↓ GH-IGF 1	↑ TNF α	↑ Fibrinógeno		↑ Resistencia a la insulina
↑ Cortisol		↑ Dímero D		↓ Colesterol
		↑ α -1		↓ Albúmina
		Antitripsina		↓ Vitamina D

Figura 7. Biomarcadores de fragilidad propuestos.

En la actualidad se está intentado diseñar un panel de BM que faciliten un diagnóstico precoz del estado de fragilidad. En este sentido ha surgido el proyecto Frailomic (Lippi *et al.*, 2015) cuyo objetivo es definir una serie de BM que permitan predecir el riesgo de fragilidad (BM de riesgo), mejorar la precisión diagnóstica (BM diagnósticos), evaluar los beneficios de las medidas preventivas (BM pronósticos y preventivos) y estudiar las interacciones entre estos BM y la nutrición, el ejercicio y sus efectos sobre la historia natural de la fragilidad. Los BM están agrupados en la Tabla 2.

Proceso Biológico	Biomarcador	Criterios de selección	Método de análisis
Metabolismo/ Función Muscular			
	ACE	Asociación del genotipo con la masa muscular, la respuesta al entrenamiento de la fuerza muscular y la longevidad	Muestra abierta (SNP)
	ACTN3	Asociación del genotipo con la respuesta al entrenamiento de la fuerza muscular, la masa muscular y el riesgo de caer en las mujeres de edad avanzada	Muestra abierta (SNP)
	CNTF	Asociación del genotipo y de la fuerza de prensión en las mujeres de raza blanca de más edad	Muestra abierta (SNP)
	GDF8	Asociación del genotipo con la masa muscular en las mujeres ancianas	Muestra abierta (SNP)
	IL6	Implicado en la reparación muscular después del ejercicio.	Muestra abierta (SNP y RNAm)
	DNAmT	Asociación entre el genotipo y la longevidad humana	Muestra abierta (SNP)
	VDR	Asociación entre el genotipo y la longevidad en diferentes poblaciones	Muestra abierta (SNP)
		Asociación del genotipo con la fuerza muscular y la velocidad de la caída en los ancianos	
Metabolismo/ Insulina/ señalización GF1		Reducir la actividad de esta vía protege de patologías asociadas a la edad y aumenta la supervivencia en modelos animales	
	AKT1	Asociación entre el genotipo y la longevidad humana	Muestra abierta (SNP)
	FOXOs	Asociación entre el genotipo y la longevidad humana	Muestra abierta (SNP)
	TORm		Muestra abierta (SNP)

Proceso Biológico	Biomarcador	Criterios de selección	Método de análisis
Metabolismo/ Respuesta al Estrés			
	HIF1	La modulación de la vida útil en <i>C. elegans</i>	Muestra abierta (RNAm); ELISA
	PGC1Δ	Asociación del genotipo con diabetes, con la edad de aparición de enfermedades neurodegenerativas y con la longevidad	Muestra abierta (SNPs)
	SIRT1	La sobreexpresión del fenotipo del retraso del envejecimiento y aumentar la supervivencia en el modelo de organismos; genotipo asociado con los perfiles de lípidos en los seres humanos	Muestra abierta (SNP y RNAm)
	SOD2	La reducción de expresión asociada con el fenotipo de envejecimiento; genotipo asociado con la supervivencia en las mujeres de edad muy avanzada	Muestra abierta (SNP y RNAm)
Metabolismo/ Respuesta al estrés			
	TP53	El aumento de expresión se asocia con el fenotipo de envejecimiento en ratones	Muestra abierta (RNAm)
	SESN2	La inactivación en <i>Drosophila</i> da como resultado un fenotipo de envejecimiento	Muestra abierta (RNAm)
Homeostasis Cardiovascular			
	AGT	Asociación del genotipo con la hipertensión	Muestra abierta (SNP)
	NOS3	Asociación del genotipo con discapacidad en los ancianos	Muestra abierta (SNP)
Inflamación			
	AGEs	El aumento en el envejecimiento, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares; aumento de los niveles asociados con una reducción de la fuerza de presión	ELISA
	RAGEs	Disminución en la diabetes; asociación inversa con la aterosclerosis	ELISA

Proceso Biológico	Biomarcador	Criterios de selección	Método de análisis
	CCL11	El aumento con la edad; niveles elevados asociados con la disminución de la función cognitiva y menor fuerza de prensión	ELISA
	LGALS3	Asociación del genotipo con la función cognitiva y la vejez	Muestra abierta (SNP)
	JAG1	Secretada de las células endoteliales senescentes	ELISA
	VCAN	Secretada por las células endoteliales senescentes	ELISA
Regulación de proliferación celular			
	IGFBP6 Telómero	Secretada por las células endoteliales senescentes Asociación de longitud de los telómeros con enfermedades asociadas con la edad y supervivencia	ELISA HT-QFISH
Regulación de expresión genética			
	miR-24, miR-130, miR-94 miR-17, miR-19b, miR-20a, miR-106 ^a	Longevidad asociada miRNAs	Perfilado miRNome
	mir-31 miR-10a-5p,	El envejecimiento y la senescencia asociada miRNAs	Perfilado miRNome
	miR-10b-5p, miR-22-3p, miR-133b, miR-328-3p, let-7g-5p	Osteoporosis relacionada con miRNAs circulantes	Perfilado miRNome

Tabla 2: Biomarcadores relacionados con la fragilidad. Proyecto Frailomic (Lippi *et al.*, 2015)

e. Importancia de implementar la detección de fragilidad en la práctica clínica diaria

Como ya se ha mencionado anteriormente, la fragilidad se desarrolla paulatinamente y es su fase temprana la más sensible a intervención para frenar dicho desarrollo. Gills *et al.* demostraron que la fragilidad es un proceso dinámico con una tendencia general hacia el empeoramiento y la discapacidad pero alrededor del 10% de los sujetos prefrágiles transitaron a no frágiles tras 18 meses de seguimiento (Gill *et al.*, 2006).

En las primera fases iniciales de fragilidad algunas intervenciones han logrado retrasar o incluso revertir el deterioro funcional, la fatiga y la debilidad de los mayores frágiles. Entre dichas intervenciones han demostrado mayor eficacia en mejorar el estatus de fragilidad aquellas intervenciones basadas en el ejercicio físico y en el uso de suplementos nutricionales haciendo hincapié en la disfunción muscular y en el peso.

i. Intervenciones en el ejercicio físico

Diferentes investigaciones sugieren que los pacientes que tienen actividad física relacionada con el ocio tienen hasta un 80% menos de riesgo de ser frágiles comparados con los sujetos sedentarios (Savela *et al.*, 2013). Asimismo, individuos que hacen actividades de ejercicio regular son menos propensos a desarrollar fragilidad en un periodo de cinco años respecto a aquellos que son sedentarios (Peterson *et al.*, 2009). Según la literatura, los ejercicios de resistencia de baja intensidad, el entrenamiento de potencia y resistencia y los ejercicios multimodales podrían retrasar e incluso revertir el estado de fragilidad de los ancianos (Izquierdo & Cadore, 2014). También el ejercicio aeróbico podría contrarrestar la fragilidad a través de la mejora del consumo máximo de oxígeno y del incremento de la masa muscular (Pahor *et al.*, 2014). Del mismo modo, se ha observado que tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia previenen el deterioro cognitivo en los ancianos y contribuyen positivamente a la mejora de la plasticidad funcional cerebral, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo (Hindin & Zelinski, 2012), (Angevaren *et al.*, 2007).

ii. Intervenciones nutricionales

La nutrición tiene un papel crucial en el campo de la fragilidad y es uno de los componentes clave en el desarrollo de la sarcopenia y del deterioro funcional (Bonney *et al.*, 2015). El bajo peso, el IMC bajo o la malnutrición han demostrado que están estrechamente relacionados con la fragilidad (Deer & Volpi, 2015).

Los ancianos frágiles con menor masa muscular y peor función física son los que tienen una ingesta energética, proteica y de micronutrientes más baja. Además, la presencia de obesidad y sobretodo, excesiva grasa visceral agravan profundamente el riesgo de limitaciones de movilidad y de aumento de fragilidad, especialmente cuando ocurren en combinación de sarcopenia (Normandin *et al.*, 2015).

Se han realizado estudios de intervención nutricional en los que el administrar a los pacientes suplementos proteicos ha conseguido mejorar la masa de soporte y mejorar la función física

y atenuando la fragilidad (Cruz-Jentoft *et al.*, 2014), (Ng *et al.*, 2015). Otros suplementos nutricionales como el aporte de vitamina D, creatina, arginina, beta-alanina, ácidos grasos omega 3, antioxidantes, selenio, vitamina E y C están siendo estudiados.

Actualmente los resultados más favorables se han observado con intervenciones mixtas en las que se combina el ejercicio junto con un aporte nutricional adecuado (Morley *et al.*, 2010). Esto es especialmente importante en aquellos ancianos frágiles pero excesivamente obesos, ya que en ellos la pérdida de peso, por una parte beneficiosa, puede tener efectos nocivos al facilitar la sarcopenia, la pérdida de masa ósea y los déficit nutricionales, agravando el grado de discapacidad y aumentando la mortalidad (Murphy *et al.*, 2014).

iii. Farmacología y tratamientos hormonales para tratar la sarcopenia

Como se ha mencionado, uno de los factores implicados en el desarrollo de fragilidad es la sarcopenia. E' análisis de su origen multifactorial (factores genéticos, defectos mitocondriales, resistencia a la insulina, descenso en los niveles de testosterona, de vitamina D y de GH...) posibilita múltiples intervenciones. Dentro de ellas coexisten intervenciones tanto no farmacológicas, como los ejercicios de resistencia física, como medidas farmacológicas que se están probando para abordar este grave problema. Como ejemplo de intervenciones farmacológicas podemos señalar el uso de los receptores moduladores androgénicos selectivos de creatina (SARMS) que incrementan la masa muscular y la función física (Papanicolaou *et al.*, 2013). También, los anticuerpos antimiosatina incrementan el volumen muscular y las enzimas inhibidoras de la conversión de la angiotensina mejoran la función física (Sumukadas *et al.*, 2007). Por otra parte, la testosterona ha demostrado aumentar la masa muscular y la fuerza en ancianos y es por ello que actualmente está considerado como el tratamiento más seguro y efectivo contra la sarcopenia (Morley, 2016). Su uso ha demostrado además, un descenso en las hospitalizaciones de estos pacientes (Chapman *et al.*, 2009).

Finalmente, la vitamina D es un tratamiento establecido contra la sarcopenia: incrementa la fuerza muscular disminuyendo el número de caídas y fracturas de cadera, así como la mortalidad asociada (Rejnmark *et al.*, 2012).

iv. Fármacos como causa de fragilidad

Como ya conocemos, la polifarmacia en sí misma, está muy relacionada con el desarrollo de fragilidad en los ancianos. Hay medicaciones en particular, como son los anticolinérgicos, que están muy relacionados con la fragilidad, el aumento de caídas, fracturas de cadera y reducción de las actividades del día a día (Moulis *et al.*, 2015). También se ha visto que el uso inapropiado de diuréticos aumenta la deshidratación y con ello la fragilidad (Thomas *et al.*, 2008), el empleo excesivo de inhibidores de la bomba de protones causa déficit de B12 y reducción de la absorción del calcio (de Souto Barreto *et al.*, 2013). Del mismo modo, el sobretreatmento de la diabetes en personas mayores se asocia a fragilidad y dicho tratamiento debería ser manejado con precaución y no debería perseguirse un control riguroso de la glucemia en ancianos con riesgo de hipoglucemia.

Como resumen de lo descrito hasta ahora sobre la fragilidad podemos citar diferentes referencias bibliográficas que sustentan su enorme trascendencia: un estudio de cohortes con representación de varios países europeos, mostró que los ancianos frágiles y prefrágiles y los ancianos frágiles tenían una alta prevalencia en nuestra sociedad (aproximadamente un 10 y un 40% respectivamente) (Collard *et al.*, 2012). Además, con el continuo envejecimiento poblacional se espera que estos porcentajes aumenten, a más envejecimiento, más fragilidad. El síndrome de fragilidad se caracteriza por poner a estos individuos en riesgo de discapacidad severa, hospitalización, institucionalización y mortalidad (Frisoli *et al.*, 2011). Los ancianos frágiles generan un consumo importante de recursos del sistema de salud (T. R. Fried *et al.*, 2001), por lo que debería afrontarse una reestructuración urgente de dichos sistemas apoyando intervenciones multidisciplinarias y efectivas para prevenir el deterioro funcional, la institucionalización y la discapacidad y lograr alcanzar nuestra meta de preservar la funcionalidad física y psíquica del anciano para poder integrarlo de forma activa en nuestra sociedad.

Los ancianos frágiles son un grupo diana sobre el que es posible realizar intervenciones óptimas frente a la discapacidad antes de sufrir diferentes eventos adversos ya que todavía tienen un alto potencial de reversibilidad. Probablemente, seleccionar a esta población como objetivo de intervención podría ser muy adecuado desde el punto de vista coste-efectivo (A. Clegg *et al.*, 2013).

f. Fragilidad y cirugía

El aumento de la esperanza de vida junto a los avances en medicina han permitido que las personas alcancen una mayor edad con mejor salud. Consecuentemente, se estima que la necesidad de cirugía en los adultos mayores llega a ser hasta cuatro veces más que en el resto de la población (Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery *et al.*, 2009). Al mismo tiempo, muchos procedimientos quirúrgicos han mostrado ser seguros y eficaces en los pacientes geriátricos (Babayan, 2015).

Hasta ahora, en la literatura médica la condición de adulto mayor se determinaba por la edad cronológica, pero ya se ha comprobado que esta condición no es determinante para calcular el riesgo perioperatorio de nuestros ancianos. Para poder estructurar un plan quirúrgico adecuado es fundamental la estratificación del riesgo quirúrgico, que será determinante en la elección del tratamiento médico, quirúrgico (elección de un tipo de cirugía más o menos agresiva) y tratamientos coadyuvantes como puede ser la quimioterapia, que a su vez será más o menos agresiva dependiendo del paciente al que nos estemos enfrentando.

Actualmente hay un déficit en la estimación del riesgo quirúrgico ya que las escalas utilizadas no valoran la reserva fisiológica funcional. Como consecuencia, algunos pacientes ancianos podrían estar siendo sometidos a intervenciones quirúrgicas con riesgos de morbilidad inaceptables. Por el contrario, algunas intervenciones quirúrgicas podrían estar siendo contraindicadas basándose exclusivamente en criterios de edad cronológica, negando una posibilidad quirúrgica que podría salvar la vida o mejorar la calidad de vida de nuestros ancianos.

Hasta ahora se han utilizado escalas de valoración prequirúrgica como es el caso de la escala establecida por la Sociedad Americana de Anestesia (escala ASA) pero en ella no se tiene en cuenta ni la edad ni la reserva funcional de los pacientes. La fragilidad está siendo progresivamente utilizada como herramienta para la estimación preoperatoria del riesgo y de esta manera reconocer aquellos factores modificables para optimizar el manejo perioperatorio de estos pacientes. Las escalas de valoración geriátrica y de valoración de fragilidad no fueron desarrolladas en su inicio como herramientas para la estratificación de riesgo quirúrgico. Sin embargo, la fragilidad funciona como manifestación objetiva de la reserva fisiológica y ofrece una oportunidad para valorar el riesgo quirúrgico utilizando estas escalas y adaptándolas al manejo perioperatorio. De esta manera, la valoración de la fragilidad podría funcionar utilizarse como un predictor de riesgo quirúrgico y así se podrían tomarse decisiones terapéuticas e intervencionistas cuyo objetivo fuera mejorar los resultados quirúrgicos y adecuar la cirugía y la anestesia a las características propias de cada paciente. Este concepto se adapta al término, tan en boga hoy en día, como el de «Medicina Individualizada».

La alta prevalencia de fragilidad en los ancianos sometidos a cirugía, evidencia claramente la alta vulnerabilidad de este grupo. Según Markay *et al.* la prevalencia global de fragilidad es de aproximadamente un 10%, en comparación con la de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía electiva, que se estima entre el 40 y el 50% (Makary *et al.*, 2010).

El estudio de la fragilidad prequirúrgica ha mostrado buenos resultados en su uso como predictor del propio riesgo quirúrgico (Lasithiotakis *et al.*, 2013). Así, dicho estudio de 57 pacientes que iban a ser sometidos a colecistectomía laparoscópica, los pacientes fueron clasificados en grupos frágiles y no frágiles. En el transcurso perioperatorio, el grupo frágil mostró una correlación directa con la morbimortalidad. Además, un estudio canadiense de Envejecimiento y Salud con 325 participantes a los cuales se estratificaron en frágil y no frágil, se encontró una correlación directa entre el estado de fragilidad, la mortalidad y las complicaciones (Hewitt *et al.*, 2015).

Y Wen *et al.* (Y. Wen *et al.*, 2017) demostraron que los ancianos frágiles no podían ser manejados dentro de los protocolos clásicos de rehabilitación multimodal o FAST-TRACK, y que sólo aquellos con una reserva fisiológica conservada podían ser dados de alta a los 2-3 días de la cirugía.

Analizando datos en cirugía colorrectal como los estudiados en esta tesis, se describen tasas de mortalidad del 6% en el primer mes y 20% de incidencia de complicaciones hospitalarias en aquellos pacientes mayores de 70 años (Seishima *et al.*, 2015).

Otro factor a tener en cuenta hoy en día es la cirugía mínimamente invasiva que incrementa el tiempo quirúrgico de forma considerable, pudiendo no ser la opción más segura en pacientes añosos con reservas cardiopulmonares limitadas.

La cirugía laparoscópica colorrectal ha demostrado presentar ventajas en la evolución postoperatoria inmediata en pacientes mayores de 70 años, reduciendo la estancia hospitalaria, la necesidad de transfusión, el tiempo de recuperación del tránsito intestinal normal, la incidencia de neumonía, infección de herida quirúrgica así como la aparición de íleo postquirúrgico. (Antoniou *et al.*, 2015).

Comparando las diferencias entre la cirugía laparoscópica frente a la cirugía abierta colorrectal se ha visto que las tasas de morbimortalidad que presenta la cirugía abierta son mucho mayores que las que presenta la cirugía laparoscópica (Antoniou *et al.*, 2015). No obstante, el efecto del neumoperitoneo en la precarga y la postcarga cardíaca así como el aumento del trabajo miocárdico obliga a considerar la cirugía abierta en pacientes mayores de 80 años donde todavía no existe un claro consenso sobre el mejor abordaje quirúrgico.

Estos estudios no contemplan los grupos de población que estarían más en riesgo, como aquellos mayores de 75, 85 o más y sí sería determinante cambiar los protocolos quirúrgicos dependiendo simplemente de la edad cronológica o de la fragilidad. Tampoco detallan las complicaciones de la mayoría de los casos y la repercusión que tienen éstas en la calidad de vida.

Casi todos los estudios hasta la fecha sólo utilizan una escala de fragilidad, y con la heterogeneidad de las mismas, es imposible que sean representativas de la fragilidad y como consecuencia los resultados entre los diferentes estudios son muy diferentes.

Además, mezclan procedimientos quirúrgicos que son demasiado diferentes y que pueden sesgar los resultados. No se debería comparar cirugía cardíaca con cirugía colorrectal y considerar que los resultados sean representativos cuando una cirugía presenta más mortalidad que otra independientemente de la fragilidad.

Con todo esto, podemos concluir que deberíamos ajustar nuestros protocolos quirúrgicos y anestésicos a estos pacientes complejos y manejarlos de forma individualizada para optimizar los resultados sin perder de vista el objetivo final que es mejorar su calidad de vida y en casos de alta fragilidad considerar que un tratamiento no quirúrgico podría ser la decisión más acertada.

Si detectamos la fragilidad de forma preoperatoria se pueden tomar medidas prequirúrgicas para mejorar los resultados. El ejercicio tiene efectos en el sistema esquelético, el cerebro, el sistema endocrino y el sistema inmunitario y ha demostrado reducir la estancia hospitalaria y las complicaciones pulmonares en pacientes quirúrgicos (A. P. Clegg *et al.*, 2012), (Hulzebos *et al.*, 2012). Además, el hecho de tener un equipo multidisciplinar, en el que los servicios quirúrgicos trabajen junto al Sº. de Medicina Interna y Anestesia ha demostrado tener muy buenos resultados en cuanto al estado funcional de los pacientes ancianos y ha conseguido aumentar las tasas de supervivencia y reducir las tasas de institucionalización (Ellis *et al.*, 2011).

Aún queda mucho por estudiar en cuanto a la suplementación nutricional y tampoco hay consenso en cuanto a las intervenciones farmacológicas en pacientes quirúrgicos. El tratamiento con testosterona sí que parece que ha aumentado la masa y la fuerza muscular pero también ha aumentado las complicaciones cardiopulmonares. Los tratamientos antiinflamatorios tampoco han demostrado efectos importantes (R. Hubbard *et al.*, 2015). La prescripción de vitamina D en aquellos pacientes con déficit ha demostrado reducir caídas y en combinación con calcio ha demostrado reducir las fracturas (Gillespie *et al.*, 2012) aunque el uso generalizado de vitamina D aun no ha demostrado un claro beneficio. Los IECA han demostrado aumentar la función y estructura del músculo esquelético.

4. EL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad común y letal. El desarrollo de esta enfermedad depende tanto de factores ambientales como genéticos.

a. Epidemiología

El CCR es el tercer tumor más diagnosticado en todo el mundo, tanto en hombres como en mujeres, según la base de datos de la GLOBOCAN (Islami *et al.*, 2021).

Las tasas de incidencia y mortalidad son sustancialmente más altas en hombres que en mujeres (Siegel *et al.*, 2021) y a nivel global ambas están descendiendo (Islami *et al.*, 2021). Anualmente se estima que el 8% de las muertes por cáncer son debidas al CCR.

Se estima que la incidencia aumentará un 45% para el año 2030, y que el aumento será mayor para los más ancianos (un aumento del 67% para los ancianos frente a un 11% de aumento para los adultos). Se prevé que para el año 2030 el 70% de los cánceres serán diagnosticados en ancianos (Ferlay *et al.*, 2013). La edad es el mayor factor de riesgo para el CCR. La incidencia aumenta con la edad, con una mediana de edad de los diagnosticados de 70 años. En la base de datos del NIH norteamericano (The Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), aproximadamente el 70% de los casos se desarrollan en mayores de 65 años y el 40% en mayores de 75 (Cancer Statistics Review, 1975-2016 - SEER Statistics).

El estudio European Cancer Registry EURO CARE-5 (Holleczek *et al.*, 2015) ha publicado datos que muestran una tasa de supervivencia mayor para los pacientes de 45 -54 años frente a aquellos de 64 -74 años, teniendo en cuenta además que este último grupo de pacientes no es un grupo de edades extremas.

En la misma línea, otros autores sugieren que la realización de pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas menos agresivas puede ser uno de los factores que más afecten a la peor supervivencia del CCR (Serra-Rexach *et al.*, 2012). De hecho, se ha observado una menor mortalidad estandarizada en los ancianos americanos con CCR respecto a los europeos atribuida a que los primeros realizan el diagnóstico más precoz con un abordaje más agresivo mediante cirugía y quimioterapia adyuvante (Allemani *et al.*, 2013). Con todos estos datos se puede deducir que a los pacientes mayores con buen estado de salud, se les debe ofrecer un tratamiento quirúrgico, quimioterápico o radioterápico adyuvante o paliativo similar al de los más jóvenes para evitar la menor supervivencia relacionada con la menor oportunidad terapéutica. La clave estará en distinguir entre la edad biológica y cronológica de los ancianos. Conociendo su fragilidad prequirúrgica, podemos agrupar a los pacientes en frágiles y robustos y así ofrecer a estos últimos las mismas oportunidades terapéuticas que a los más jóvenes siendo algo más cuidadosos con los ancianos frágiles.

Globalmente el CCR es un 25% más frecuente en hombres que en mujeres.

Ha habido un cambio gradual en la distribución del CCR. Ahora se observa más CCR del lado derecho. Este cambio ha sido, en parte, debido a las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento.

La colonoscopia es más efectiva previniendo cánceres del lado izquierdo por varias razones: preparaciones pobres, colonoscopias incompletas o configuraciones anatómicas dificultosas con mala visibilidad... Además, la biología varía entre los CCR derechos e izquierdos. Por ejemplo, los adenomas serrados que son más chatos y más difíciles de visualizar endoscópicamente son más comunes en el colon derecho. A pesar de todas estas cuestiones se ha detectado un ascenso verdadero en la incidencia de tumores derechos y de ciego (R. J. Stewart *et al.*, 1983).

En definitiva en los últimos años ha habido un descenso de aproximadamente 1,2% de la incidencia de CCR (Islami *et al.*, 2021).

La edad es un factor de riesgo relevante para el CCR esporádico ya que no es común padecer este tipo de cáncer antes de los cuarenta años. La incidencia empieza a aumentarse significativamente entre los 40 y los 50 años. Pero, a pesar de que la incidencia del CCR está descendiendo en los pacientes mayores sí que se ha observado un aumento en los grupos más jóvenes, sobre todo cáncer de colon izquierdo y cáncer de recto en particular. (Montminy *et al.*, 2021). Normalmente, son tumores sintomáticos, lo que nos induce a pensar que este aumento en la incidencia no es por la detección precoz. La razón de este aumento, es multifactorial, debido a influencias genéticas y cambios en el estilo de vida. El 35% están asociados a síndromes hereditarios. (Ahnen *et al.*, 2014; Cercek *et al.*, 2021). Los factores de riesgo significativos para el desarrollo precoz del CCR son: la obesidad, el consumo de alcohol, la hiperlipidemia y la presencia de CCR en familiares de primer grado. Otros factores de riesgo potenciales serían la HTA, el síndrome metabólico, la colitis ulcerosa, la insuficiencia renal crónica y los patrones dietéticos poco saludables (Hur *et al.*, 2021) la baja vitamina D, la vida sedentaria y la exposición a polvos orgánicos (Hur *et al.*, 2021; H. Kim *et al.*, 2021).

Si tenemos en cuenta el grupo poblacional al que queremos estudiar, los ancianos, se ha contemplado que a medida que aumenta la edad el CCR es más presente en mujeres y con localizaciones más allá del ángulo esplénico.

b. Mortalidad y pronóstico

A nivel global las tasas de mortalidad han descendido progresivamente desde 1980 (Islami *et al.*, 2021) y las causas se deben al diagnóstico precoz y a los tratamientos adyuvantes.

La edad se asocia con mayor mortalidad perioperatoria tras la resección colorrectal electiva (5,9% en mayores de 75 años frente al 2,1% en pacientes entre 55-75 años) (Fontani *et al.*, 2011), junto con mayor frecuencia de complicaciones y estancia hospitalaria que pueden ser esperables en ancianos con alto grado de comorbilidad (Faiz *et al.*, 2011). La mitad de los pacientes mayores de 80 años que fallecen tras la cirugía lo hacen en el primer año y un tercio en el primer mes, sin embargo, la mortalidad parece ser similar en aquellos pacientes menores de 75 años, relacionándose más con complicaciones cardiorrespiratorias (Fontani *et al.*, 2011), («Surgery for Colorectal Cancer in Elderly Patients», 2000).

Octogenarios y nonagenarios suelen tener peores resultados en términos de morbilidad y reingresos, resultando como predictor de mala evolución la cirugía urgente (Kunitake *et al.*, 2010).

La presencia de ciertos síntomas ofrece una visión pronóstica importante:

A nivel global en la población adulta, podemos decir que aquellos pacientes con síntomas al diagnóstico típicamente presentan una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico (Amri *et al.*, 2013). El número total de síntomas se puede relacionar inversamente con la supervivencia colónica pero no con el cáncer rectal (Polissar *et al.*, 1981). No obstante, aun no está claro cómo la duración de los síntomas influencia el pronóstico (Ramos *et al.*, 2007).

La perforación y/o la obstrucción, aunque no es una presentación común, trae consigo un peor pronóstico, independientemente del estadiaje. (Griffin *et al.*, 1987; Ratto *et al.*, 1998). Los CCR que se presentan con sangrado rectal (más frecuentemente en CCR distal o de recto) tienen un mejor pronóstico (Stapley *et al.*, 2006).

Si analizamos la población anciana, se puede concluir que este grupo de edad presenta una mortalidad del 10% durante el primer año después del alta. El estadio del tumor, las complicaciones postoperatorias y la clasificación ASA se asocian con un peor resultado a un año en los sobrevivientes del período postoperatorio temprano. Los pacientes que fallecieron durante este período, tuvieron complicaciones de alto grado, pero para aquellos que sobrevivieron a este período temprano, las tasas de supervivencia al año fueron iguales tanto para los pacientes con complicaciones graves como para aquellos con complicaciones leves.

La duración de la estancia en la UCI no se asocia con un peor resultado en supervivencia al año. Esto indica que si un paciente sobrevive a una larga estancia en la UCI, el pronóstico es comparable al resto de pacientes no ingresados en estas unidades. Sin embargo, no se dispone de información sobre la calidad de vida después de una estancia prolongada en la UCI. Un estudio realizado por Montuclard *et al.* (Montuclard *et al.*, 2000) concluyó que una estancia prolongada en la UCI (>30 días) en pacientes ancianos (≥ 70 años) estaba asociada con una calidad de vida aceptable. No obstante, estos datos no han sido reproducidos y habría que realizar más estudios para llegar a conclusiones definitivas.

Dekker *et al.* demostraron tasas ligeramente más altas de mortalidad al año del 20.1% al 23.2% en pacientes ancianos (≥ 75 años) con CCR. Los factores que se asociaron significativamente con un resultado deficiente al año en su estudio fueron el sexo masculino (en la cirugía de cáncer de recto), la edad avanzada y el grado del tumor (en la cirugía de cáncer de colon y recto). Cuando los pacientes sobrevivieron el primer año después de la cirugía, la supervivencia fue comparable tanto para pacientes mayores como para pacientes más jóvenes (Dekker *et al.*, 2011).

En un estudio realizado entre pacientes de 70 años intervenidos de cirugía no cardíaca, las complicaciones pulmonares y renales postoperatorias también se asociaron de forma independiente con una disminución en la supervivencia a largo plazo (Manku *et al.*, 2003). Otro estudio demostró que los pacientes ancianos tenían más probabilidades de ser reingresados en comparación con los pacientes más jóvenes (Kunitake *et al.*, 2010). Además, se ha observado que la readmisión está fuertemente asociada con una tasa de mortalidad al año más alta (Greenblatt *et al.*, 2010).

Pero en definitiva, casi todos los estudios demuestran que una vez que el paciente sobrevive a la cirugía colorrectal, incluso después de una reintervención o una estancia prolongada en la UCI, la supervivencia durante el primer año después del alta es comparable a la de otros pacientes sin tales complicaciones. La aparición de complicaciones (principalmente cardiovasculares y pulmonares) después de la cirugía parece ser un predictor de mortalidad. Por lo tanto, un paciente anciano que sufre complicaciones postoperatorias después de la cirugía colorrectal debe ser objeto de atención especial para brindarle la mejor oportunidad de supervivencia

c. Factores que influyen las recomendaciones de screening

Para la población adulta global:

- **Edad:** a partir de los 50 años se hace test de sangre oculta en heces (SOH) para toda la población.
- **Raza y género:** La raza negra tiene los ratios más altos para el desarrollo de CCR comparando con la raza caucásica. En cuanto al sexo, el CCR es aproximadamente un 25% más alto en hombres que en mujeres y tanto los adenomas de colon como el CCR parecen tener una distribución más proximal en las mujeres, sobre todo en las menopaúsicas (Schoenfeld, 1983).
- **Acromegalia,** esta enfermedad tiene un mayor riesgo de desarrollo de CCR y adenomas.
- **Trasplante renal,** el desarrollo de CCR se ve aumentando por la inmunosupresión.

d. Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de screening

- **Obesidad:** Se asocia con un aumento significativo de desarrollo de CCR (Karahalios *et al.*, 2015; Lauby-Secretan *et al.*, 2016) y de muerte por esta causa. De hecho, los obesos que se someten a cirugía bariátrica disminuyen el riesgo.
- **Diabetes:** Esta enfermedad se asocia altamente con el desarrollo de este tipo de tumor. (Giovannucci, 1995; Inoue *et al.*, 2006). Una posible explicación es que la hiperinsulinemia conduce a su desarrollo. La insulina es un factor de crecimiento importante de las células mucosas colónicas y también de las células tumorales. (Watkins *et al.*, 1990).
- **Alto consumo de carne roja y carne procesada:** Aunque no hay evidencia consistente, el consumo de carne roja y carnes procesadas aumentan mayormente el riesgo de tumores en el lado izquierdo (D. S. M. Chan *et al.*, 2011; Chao *et al.*, 2005).
- **Tabaco:** Esta muy demostrado que el tabaco aumenta las probabilidades de desarrollar CCR y de morir por esta causa. Además los fumadores tienen más riesgo de desarrollar pólipos de mayor tamaño con mayores grados de displasia e hiperplasia. El tabaco aumenta el riesgo de CCR en pacientes con síndrome de Lynch (Pande *et al.*, 2010).

- **Alcohol:** Los últimos estudios demuestran que los bebedores, incluidos aquellos que lo hacen de forma esporádica tienen un 7% más de riesgo de desarrollar CCR comparándolos con aquellos que no lo hacen. El consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de cualquier tipo de tumor, de hecho, también complica el tratamiento y sus resultados, contribuyendo a las hospitalizaciones prolongadas, a un mayor gasto hospitalario y mayor mortalidad.
- **Terapia de privación de andrógenos:** Los pacientes que reciben estos medicamentos, bien reciben agonistas de GnRH o están orquiectomizados tienen un riesgo elevado de CCR. El riesgo es proporcional al tiempo de duración de la terapia. (Gillesen *et al.*, 2010).
- **Pacientes colecistectomizados:** Parece que los pacientes colecistectomizados tienen más riesgo de desarrollar cáncer de colon derecho pero no cáncer de colon izquierdo. Las alteraciones en la composición de la bilis afectan a la mucosa colónica (Lagergren *et al.*, 2001).
- **Enfermedad coronaria:** Se ha asociado con un riesgo aumentado de CCR, parece que la causa podría ser que ambas enfermedades comparten los mismos factores de riesgo. (A. O. O. Chan *et al.*, 2007).
- **Cirugía de vejiga:** Hay un aumento de desarrollo de CCR en la proximidad de la anastomosis del uréter con el colon. (M. Stewart *et al.*, 1982).
- **Cáncer endometrial:** Estas pacientes desarrollan más frecuentemente CCR del lado derecho preferentemente, comparándolas con el resto de la población. (M. Stewart *et al.*, 1982).
- **Algunas bacterias y virus** (*Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *JC virus*, *virus del papiloma humano*, *Fusobacterium spp*, *algunas cepas patógenas de E. Coli* y *una disminución de la diversidad del microbioma bacteriano intestinal*) se han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de CCR. (Burnett-Hartman *et al.*, 2008).

e. Factores protectores

- **Actividad física:** La actividad física se ha asociado como protector frente al CCR (McTiernan *et al.*, 2019; Wolin & Tuchman, 2011). Reduce en un 27% la posibilidad de desarrollar CCR proximal y en un 26% el desarrollo de CCR distal. La razón fisiológica de por qué la actividad física protege frente al CCR aún es desconocida.
- **Dieta:** La dieta alta en frutas y verduras protege frente al desarrollo de CCR (Y. I. Kim & Mason, 1996). Comparando la dieta vegetariana con la no vegetariana, parece, que los vegetarianos tienen un riesgo reducido de desarrollo de CCR, siendo esta protección aun más pronunciada entre los que llevan una dieta pisco-vegetariana.

- **Fibra:** El grado en el que la fibra protege frente al desarrollo de adenomas o CCR es incierto ya que los estudios epidemiológicos, los ensayos randomizados y los metaanálisis de los estudios prospectivos observacionales son discordantes. Lo que sí parece es que hay una interacción entre la microbiota (particularmente *Fusobacterium nucleatum*) y la ingesta de fibra. Esta bacteria juega un papel importante en la carcinogénesis colorrectal, posiblemente suprimiendo la respuesta inmune del huésped al tumor. (Gur *et al.*, 2015).
- **Almidón resistente:** El almidón resistente es un tipo de fibra que no se digiere completamente en el intestino delgado y pasa al colon donde es fermentado por las bacterias colónicas produciéndose ácidos grasos de cadena corta como el butirato. Ese ácido graso tiene propiedades antineoplásicas aunque todavía se necesitan más estudios que demuestran este hecho. (Williams *et al.*, 2003).
- **Vitamina B6:** Parece que existe una relación entre la toma de esta vitamina y en la disminución en el desarrollo de CCR.
- **Calcio y productos lácteos:** La suplementación con calcio disminuye la recurrencia de aparición de adenomas colorrectales (Shaukat *et al.*, 2005), sin embargo, no se ha demostrado que disminuya el desarrollo de CCR. Al parecer, el efecto protector del calcio sobre los adenomas depende del genotipo individual del receptor de vitamina D (H. Kim *et al.*, 2021). Tras este descubrimiento se está recomendando la suplementación de calcio como prevención primaria y secundaria de los adenomas colónicos. Todavía se necesitan más estudios ya que aun hay mucha controversia.
- **Vitamina D:** La vitamina D y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión del CCR en el inicio de éste (Byers *et al.*, 2012). Estudios observacionales relacionan la vitamina D baja con el riesgo de desarrollo de muchos cánceres. Un análisis de la OMS ha identificado al CCR como el tipo de cáncer con el riesgo más alto de aparición si la baja vitamina D está baja.
- Algunos alimentos como el **ajo**, el **consumo de pescado** (sobre todo por su aceite) y la toma de **café** se han relacionado con una reducción del riesgo de desarrollo de CCR. (Giovannucci, 1998; Ngo *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2012).
- Del mismo modo, algunos fármacos como la **aspirina**, **los AINES**, **las estatinas**, **la hormonoterapia en mujeres menopaúsicas**, **los bifosfonatos** y **los inhibidores de la angiotensina II** han demostrado reducir el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.

f. Presentación clínica

Los pacientes con CCR se pueden presentar de tres formas distintas (Day & Velayos, 2015):

- Síntomas y signos sospechosos.
- Individuos asintomáticos que son descubiertos en un screening rutinario.

- Ingreso de urgencia por obstrucción intestinal, perforación o raramente sangrado gastrointestinal agudo.

En la población adulta global, la mayor parte de los pacientes en estadios tempranos del CCR son diagnosticados gracias al diagnóstico precoz. Pero, a pesar del aumento de pacientes diagnosticados de forma asintomático, la mayor parte de los CCR (70 – 90% son diagnosticados por la presencia de síntomas). La presentación sintomática suele corresponder a CCR avanzados.

La presentación del CCR es similar en pacientes jóvenes y mayores, aunque en los pacientes mayores se detecta más frecuentemente un cáncer más proximal. Asimismo, es posible que los pacientes mayores sean menos propensos a presentar síntomas. Los pacientes ancianos con CCR pueden experimentar una variedad de síntomas que incluyen sangre oculta en heces, sangrado rectal, cambio del tránsito intestinal, pérdida de peso involuntaria o presentar signos de obstrucción intestinal o perforación. Aunque no hay un síntoma específico que predomine en los pacientes ancianos, es importante reconocer que estos pacientes pueden tener una presentación más sutil que en los adultos más jóvenes, como dolor abdominal leve o anemia microcítica. Tales síntomas no pueden atribuirse a otras causas y merecen una evaluación exhaustiva para descartar la presencia de cáncer. Cuando los síntomas son más llamativos y no tan sutiles, cuando se presentan como sangrado rectal, cambios en el peso o como signos indirectos de obstrucción intestinal tienen mucha trascendencia clínica ya que, no sólo nos hacen pensar en estadios más avanzados del CCR, si no que estos síntomas pueden empeorar sus patologías de base haciendo a estos pacientes aún más frágiles.

g. Síntomas locales del tumor

Los síntomas típicos suelen ser: hematoquecia, melenas, dolor abdominal, anemia por déficit de hierro, cambios en los hábitos intestinales (Majumdar *et al.*, 1999; Speights *et al.*, 1991). Otros síntomas menos frecuentes, como la distensión abdominal, la presencia de náuseas y vómitos, son indicativos de una posible obstrucción.

En un estudio retrospectivo de cohortes sobre 29000 pacientes durante 22 años de seguimiento los síntomas de presentación más frecuentes fueron (Thompson *et al.*, 2017):

- Cambios en los hábitos intestinales, el síntoma más común, presentándose en el 74% de los pacientes.
- Sangrado rectal en combinación con el cambio en los hábitos intestinales, los síntomas presentados en combinación más frecuentes (51%).
- Masa rectal (24,5%) o masa abdominal (12,5%).
- Anemia por déficit de hierro (9,6%).
- El dolor abdominal como síntoma único fue la presentación menos frecuente (3,8%).

Hay algunos síntomas que varían dependiendo de donde se localice el tumor. Los contenidos fecales son líquidos en el colon proximal y el calibre es más ancho por lo que están menos asociados con síntomas obstructivos. La hematoquecia se presenta sobre todo en tumores del lado izquierdo. La anemia por déficit de hierro por pérdidas sanguíneas es más común en los CCR del lado derecho (Goodman & Irvin, 1993). El dolor abdominal aparece en tumores de ambos lados. El cáncer rectal puede causar tenesmo y dolor rectal.

Aproximadamente en el 20% de los pacientes el CCR se presenta como **metástasis a distancia** (Siegel *et al.*, 2021). El CCR puede diseminarse por los vasos sanguíneos, los linfáticos o de forma contigua por vía transperitoneal. Las diseminaciones metastásicas más frecuentes son en los ganglios linfáticos, el hígado, los pulmones y el peritoneo.

A veces el CCR se presenta de forma inusual:

- Invasión local o perforación contenida que evolucione en una fistula que comunica con otros órganos, como por ejemplo la vejiga (con síntomas como la hematuria), o el intestino delgado. Esta presentación es común en los tumores de ciego o los carcinomas en el sigma.
- Fiebre de origen desconocido, abscesos intra – abdominales, retroperitoneales, de pared abdominal o abscesos intrahepáticos debidos a CCR perforado (Alvarez *et al.*, 2004; Tsai *et al.*, 2007). La bacteriemia por *Streptococcus bovis* o la sepsis por *Clostridium septicum* están asociados con tumores colonicos en aproximadamente en un 10 – 25% de los pacientes (Panwalker, 1988).

h. Diagnóstico

La mayor parte de los CCR son adenocarcinomas endoluminales que crecen desde la mucosa. El diagnóstico se realiza mediante estudio histológico gracias a la toma de biopsias que se obtienen principalmente mediante una colonoscopia, la herramienta diagnóstica más frecuente.

La colono – TAC proporciona una alternativa con una sensibilidad similar a la colonoscopia en aquellos pacientes que por razones técnicas el tumor no se puede alcanzar de forma colonoscópica (cáncer obstructivo, colon tortuoso, preparaciones pobres) o por intolerancia del paciente. La colono – TAC proporciona un diagnóstico radiográfico, que no permite hacer biopsias o extirpar pólipos. Pero ésta es preferible al enema de bario.

El diagnóstico de rutina con análisis de laboratorio no debe hacerse aunque los niveles del antígeno carcinoembrionario (CEA) deberían obtenerse de forma preoperatoria y postoperatoria ya que ayudan en el planteamiento quirúrgico y en la evaluación del pronóstico.

La colonoscopia, ha demostrado reducir significativamente tanto el CCR distal como el proximal en personas mayores, pero, deberíamos considerar que la edad y la fragilidad asociada a este grupo de edad podría interferir en el diagnóstico. En cuanto a la sedación durante la colonoscopia, deberían utilizarse la menor dosis posible de fármacos hipnóticos, y administrarse a velocidades más lentas sobre todo en aquellos pacientes con mayor deterioro cognitivo, por eso, la evaluación cognitiva, la reserva funcional y la fragilidad deberían medirse

antes de la prueba. Estos aspectos son fundamentales para minimizar el riesgo y garantizar la seguridad del procedimiento en los pacientes mayores. También deberíamos saber que las complicaciones graves durante la realización de la colonoscopia como la perforación (de hasta un 30% más en pacientes ancianos), el sangrado y los eventos cardiopulmonares son mayores en este grupo de edad. Del mismo modo, los pacientes mayores con condiciones médicas concomitantes tienen un mayor riesgo de experimentar un evento adverso si la colonoscopia se realiza bajo anestesia general. La preparación intestinal es un problema significativo a considerar en pacientes sometidos a colonoscopia, ya que los ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir trastornos electrolíticos e insuficiencia renal aguda por dicha preparación. Además, los tiempos de ayuno aumentan el grado de desnutrición. Por estas razones, los días en torno a la colonoscopia los pacientes ancianos disminuyen su movilidad y su calidad de vida empeorando su estado basal de fragilidad. Es evidente que los pacientes ancianos enfrentan desafíos significativos en relación con la colonoscopia. La calidad de la preparación intestinal y la tasa de finalización del procedimiento son factores clave que influyen en el éxito de la colonoscopia en esta población. La preparación intestinal deficiente es común en los ancianos, con tasas que varían desde el 4% hasta el 57%, siendo más difícil de lograr en pacientes muy ancianos, especialmente aquellos mayores de 80 años. La preparación inadecuada puede deberse a varios factores, como alteraciones en la motilidad gastrointestinal, el estreñimiento relacionado con medicamentos, cirugías previas, falta de comprensión de las instrucciones para la preparación intestinal, presencia de condiciones médicas concomitantes y limitaciones funcionales. La tasa de finalización de la colonoscopia también es un aspecto crucial. Aunque los endoscopistas pueden percibir que la colonoscopia es más difícil en pacientes ancianos, las tasas de finalización varían del 78% al 86% en los ancianos y del 52% al 95% en los pacientes muy ancianos. La edad puede ser un factor de riesgo independiente para tasas de finalización más bajas, pero es evidente que otros factores, como una preparación intestinal deficiente y el proceso de enfermedad subyacente del paciente, desempeñan un papel importante. Estas podrían ser las múltiples razones por las que en algunos pacientes ancianos las colonoscopias se repiten para conseguir un diagnóstico histopatológico definitivo. Por todo lo explicado anteriormente, es necesario considerar si este diagnóstico histopatológico y la forma de llegar a él es tan crucial, especialmente en aquellos pacientes más frágiles.

Cuando se trata de tomar decisiones sobre la detección del CCR en personas mayores, es fundamental tener en cuenta las condiciones médicas concomitantes, la expectativa de vida, el estado funcional, la presencia de fragilidad y la edad del paciente. La relación entre los beneficios y los riesgos de la detección del CCR se complica en esta población de pacientes y se necesita un enfoque individualizado para tomar decisiones informadas. La evidencia sugiere que hay un punto en el que algunos pacientes mayores ya no obtienen beneficios significativos de la detección del CCR, especialmente aquellos mayores de 85 años en hombres y mayores de 90 años en mujeres, independientemente del método de detección utilizado.

En resumen, al considerar la opción de interrumpir la detección del CCR en personas mayores, la salud, la expectativa de vida, el estado funcional y la edad deben desempeñar un papel importante. Sin embargo, este proceso de toma de decisiones debe ser individualizado y basarse en una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios para cada paciente.

i. Diagnóstico histopatológico

Las neoplasias colorrectales más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Otros tumores malignos más raros son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas.

- **Pólipos/Adenomas:** Los pólipos colónicos pueden ser hiperplásicos o adenomatosos. Los tipos histológicos de los pólipos adenomatosos son tubular, vellosa (> 50% de componente vellosa) y tubulovellosa (20-25% al 50% de componente vellosa). Los niveles de invasión de Haggitt se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sésil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma. En un adenoma pediculado se distinguen niveles «0, 1, 2, 3, 4». En un adenoma sésil, plano o deprimido, sólo son posibles los niveles «0» y «4».
- Niveles de invasión profunda del carcinoma (niveles de Haggitt):
 - a) Carcinoma no invasor
 - Nivel 0: carcinoma confinado en la mucosa del pólipo (displasia de alto grado, «carcinoma in situ», carcinoma intramucoso).
 - b) Carcinoma invasor precoz
 - Nivel 1: invasión de la cabeza del pólipo (submucosa de la cabeza del pólipo invadida).
 - Nivel 2: invasión del cuello del pólipo (submucosa del cuello del pólipo invadida).
 - Nivel 3: invasión del tallo del pólipo (submucosa del tallo del pólipo invadida).
 - c) Carcinoma invasor
 - Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared colónica.
 - Nivel desconocido: en algunos pólipos no resulta posible aislar la base de resección quirúrgica. Puede establecerse el diagnóstico histopatológico de invasión de la submucosa pero no es posible valorar la profundidad de la invasión, es decir, se desconoce si está o no infiltrada la pared colónica.

j. Carcinoma

Más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas. Dependiendo de sus características histológicas, los carcinomas colorrectales se clasifican en:

- a) Adenocarcinoma (convencional): Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.

- b) Adenocarcinoma mucinoso (= coloide): Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.
- c) Adenocarcinoma de células en anillo de sello: Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células «en anillo de sello») independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.
- d) Carcinoma adenoescamoso: Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.
- e) Carcinoma medular: Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.
- f) Carcinoma indiferenciado: Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas), moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas), pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas). En la pieza histológica es necesario determinar el nivel profundo de infiltración de la pared del colon o recto (afectación de submucosa, muscular propia, grasa perivisceral, serosa, infiltración de otro órgano por contigüidad), la presencia de metástasis ganglionares (enfermedad regional) y de metástasis a distancia (enfermedad diseminada).

Se utilizarán las clasificaciones p-TNM y de Astler-Coller Modificada. Se realizará una estadificación patológica con los datos de los que dispone el patólogo (p-TNM) y el clínico podrá modificarla con el conjunto global de datos del paciente (c-TNM). El sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC) es el sistema de estadiaje utilizado preferentemente para el CCR, el uso de la clasificación basada en el sistema Dukes esta prácticamente descartada.

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema Dukes	
Estadio	Definición	Estadio	Definición
0	TisN0M0	
I	T1N0M0 T2N0M0	A	Limitado a la pared colónica
II	T3N0M0 T4N0M0	B	Extensión a la serosa o a la grasa mesentérica
III	Cualquier T N1 M0 Cualquier T N2 M0	C	Metástasis a ganglios linfáticos
IV	Cualquier T, cualquier N M1	D	Metástasis a distancia

Tabla 3: Clasificación TNM y Dukes para el cáncer de colon.

k. Estadíaaje

La TC es una exploración radiológica muy utilizada para la estadificación del cáncer colorrectal. En cuanto al tumor primario, trabajos iniciales atribuían a la TC una exactitud del 85-90% pero estudios posteriores observaron poca correlación entre los hallazgos radiológicos y la estadificación patológica. Las principales limitaciones de la TC son la incapacidad para determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del colon y para reconocer la afectación de los ganglios linfáticos. El único criterio de imagen para establecer la invasión de los ganglios regionales es el aumento de su tamaño, porque ningún procedimiento actual —no histopatológico— detecta su invasión microscópica. Clásicamente se ha considerado 1 cm. el tamaño límite de los ganglios normales, excepto en el área perirrectal donde todo nódulo es considerado patológico, sobre todo si son múltiples y agrupados. En muchos casos no es posible diferenciar la extensión directa del tumor primario de las adenopatías locales.

En el carcinoma rectal el estadio tumoral tiene una repercusión importante en las decisiones terapéuticas. Es necesario conocer el grado de invasión del tumor en la pared y la existencia o no de adenopatías para tomar la decisión terapéutica más indicada en cada caso. Sólo dos técnicas permiten reconocer las distintas capas de la pared rectal y determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del recto: la ultrasonografía endorrectal (USER) y la RM con antena intrarrectal (RMIR). Una revisión de la literatura, incluyendo 4.897 pacientes, encontró mayor sensibilidad y exactitud con la USER frente a la RMIR. Además, la RM es cara, requiere tiempo y una antena específica, por lo que la mayoría de los autores consideran la USER como la técnica de elección para la estadificación del cáncer rectal. El patrón de diseminación de las metástasis a distancia depende de la localización del tumor primario. Los carcinomas de colon y recto superior metastatizan por vía portal en el hígado como primera localización, desde donde pueden extenderse a otros órganos. En cambio, los carcinomas del recto distal drenan por las venas hemorroidales inferiores a las hipogástricas y a la cava inferior, por lo que pueden metastatizar directamente a los pulmones. La TC toraco-abdomino-pélvica aporta información relevante sobre la presencia o ausencia de metástasis en distintos órganos. La ultrasonografía abdominal

es un método comúnmente utilizado para la detección de lesiones hepáticas. Generalmente la RMN se usa de forma complementaria para confirmar angiomas o imágenes hepáticas dudosas en la TC. Además, en todo paciente al que se va a resear metástasis hepáticas se debería practicar ultrasonografía intraoperatoria (USIO), ya que es el método más exacto de detección de lesiones hepáticas, con una sensibilidad de hasta 97 %.

1. Tratamiento

La cirugía es la base fundamental del tratamiento exitoso del CCR. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y de cualquier extensión loco-regional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral persiguiendo la mejor calidad de vida posterior para el paciente.

Se debe distinguir entre carcinoma de colon y de recto, ya que esto va a condicionar su comportamiento en cuanto al patrón de diseminación. El colon al ser predominantemente intraperitoneal y móvil, facilita su resección con márgenes amplios, y su diseminación será predominantemente a distancia, con preferencia en el hígado, luego el peritoneo, quedando en último lugar en frecuencia, la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto-sigma, ambos extraperitoneales y situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para resear el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es la recidiva local en la pelvis menor.

Estos serían los objetivos en la población adulta global, pero en nuestro grupo de pacientes la estrategia tiene que estar mejor definida, ya que no en todos ellos la mejor opción va a ser la extirpación con márgenes libres. Se ha de realizar una evaluación prequirúrgica teniendo en cuenta su estado de fragilidad y el estadio tumoral para definir claramente cuál es el objetivo quirúrgico en cada paciente. Podría ser un objetivo más paliativo, para el alivio de síntomas incapacitantes derivados del propio tumor en los pacientes muy frágiles con estadios tumorales avanzados o una cirugía estándar en aquellos pacientes menos frágiles o en los que a pesar de su fragilidad una prehabilitación precoz y adecuada promueva un largo recorrido vital postquirúrgico.

Cáncer de colon:

La mayoría de los pacientes con estadios I y II de cáncer colorrectal se tratan y curan con cirugía. Para pacientes con estadio III de cáncer de colon el tratamiento estándar es la cirugía seguido de quimioterapia adyuvante. En el CCR metastásico la quimioterapia sola o en combinación con tratamientos biológicos es la elección, aunque cada vez se recomienda más el abordaje multidisciplinar para elegir la mejor opción terapéutica adaptada al perfil de cada paciente.

La cirugía en CCR avanzado, estadio IV, está indicada si se presentan algunas complicaciones como sangrado, obstrucción o perforación o si tienen metástasis potencialmente reseables. Durante la evaluación inicial se debe considerar la resección de la metástasis pulmonar o hepática, cambiando el objetivo de paliativo a curativo. Pero de los pacientes que optan a este tipo de cirugía, solo el 6% eran mayores de 70 años en años anteriores, aunque ese porcentaje ha ascendido hasta el 25,8% en 2007. Estas reservas se fundamentan en el hecho de que el anciano, cuando se complica, evoluciona peor en términos de morbilidad. Por lo tanto, han

de tenerse en cuenta no sólo factores como estadio de la enfermedad, comorbilidad, esperanza de vida, situación cognitiva y funcional basal antes de decidir el tratamiento si no también la determinación de la fragilidad de los pacientes. Es sí cabe en esta situación de diseño de la estrategia quirúrgica, dónde puede mostrarse con mayor utilidad. Por supuesto, además se ha de intervenir en la detección precoz, tratamiento de complicaciones y en la vigilancia hasta el primer año, que es el periodo de tiempo en que se concentra el mayor riesgo.

En los ancianos, al igual que en el resto de la población debería evitarse la cirugía de urgencia ya que la presencia de obstrucción o perforación triplica la mortalidad perioperatoria. Varios estudios muestran correlación entre la edad avanzada, la mortalidad y la cirugía de urgencia (Kurian *et al.*, 2011). Otras complicaciones que también aumentan tras la cirugía urgente colorrectal son la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal, la sepsis y la dehiscencia de sutura, todas ellas relacionadas consecuentemente con una mayor mortalidad (Bakker *et al.*, 2014), esta es la razón por la que la cirugía de urgencia debería evitarse en la medida de lo posible.

La realización de una colostomía es una opción fácil, pero ha de tenerse en cuenta que sólo en la mitad de los ancianos se revierte en un segundo tiempo (Zbar *et al.*, 2012). Una alternativa posible para el manejo urgente de la obstrucción colónica podría ser colocar un stent metálico expandible vía endoscópica, especialmente si es en el colon izquierdo, liberando temporalmente la obstrucción. Este procedimiento permite tiempo extra para mejorar la situación clínica del paciente, el estado nutricional, su fragilidad, las comorbilidades y a veces permite una cirugía programada, aunque con resultados controvertidos respecto a morbimortalidad comparada con la cirugía urgente (Guo *et al.*, 2011). Algunos estudios han mostrado mayor porcentaje de anastomosis primaria sin riesgo de más complicaciones locales (Cirocchi *et al.*, 2013) y menor morbilidad con menos estancia utilizándolo como puente a la cirugía programada (5-7 días después) (Alcántara *et al.*, 2011), y sin embargo la Cochrane no encuentra beneficio en morbimortalidad comparada con la cirugía urgente (Sagar, 2011).

Técnicas mínimamente invasivas, como la cirugía laparoscópica, han demostrado mayor beneficio en el anciano en términos de estancia hospitalaria, morbimortalidad, mejor recuperación funcional y menos dolor, con menos uso de opioides, por lo que algunos autores lo consideran de primera elección en el anciano (Frasson *et al.*, 2008), a pesar de alargar a priori el tiempo intraoperatorio con todo lo que ello conlleva. La cirugía laparoscópica presenta menos complicaciones cardiovasculares, pulmonares, íleo posquirúrgico, menor pérdida hemática y una recuperación gastrointestinal más rápida (Antoniou *et al.*, 2015). Además, aunque no se dispone de suficiente evidencia, se supone que en los pacientes ancianos sometidos a cirugía laparoscópica, la menor respuesta inflamatoria secundaria a una menor agresión quirúrgica podría contribuir a sufrir menos complicaciones (Hildebrandt *et al.*, 2003).

Los programas de prehabilitación han mejorado los resultados terapéuticos en el CCR. Estos programas consisten en una evaluación física y psicológica desde el momento del diagnóstico para conocer los riesgos del paciente e introducir medidas previas a la intervención terapéutica del CCR con el fin de corregir la malnutrición, optimizar complicaciones cardiopulmonares, diabetes, racionalizar el tratamiento farmacológico, promover el abandono del tabaco y mejorar

la situación funcional mediante ejercicio disminuyendo así su fragilidad (Ugolini *et al.*, 2014). Medidas como el «inspiratory muscle training» (IMT), programas de mantenimiento de la función cardiovascular y entrenamiento mediante ejercicio físico aeróbico y de resistencia en el periodo entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica, han logrado disminuir las complicaciones cardiorrespiratorias y una mejor recuperación funcional, con menos dolor y menor estancia hospitalaria (Hulzebos & van Meeteren, 2016). De todas formas, la Enhanced Recovery After Surgery guidelines (ERAS) para pacientes con cirugía de cáncer colorrectal ha descrito estas medidas de prehabilitación como inconsistentes por falta de estudios aleatorizados, falta de adherencia y necesidad de prolongar el tiempo prequirúrgico para conseguir el beneficio (Gustafsson *et al.*, 2013).

Los programas de rehabilitación multimodal y los programas de recuperación rápida o fast-track comparten algunas medidas como el mínimo ayuno perioperatorio, evitan la preparación intestinal, promueven la retirada precoz de sondas nasogástricas y vesicales, anestesia y analgesia adaptadas al paciente y movilización y dieta precoz en el postoperatorio. Aunque, a pesar de todo ello, el número total de complicaciones es superior en los más mayores (Bagnall *et al.*, 2014), las ventajas de este abordaje son una recuperación funcional más rápida, menos complicaciones cardiopulmonares por utilizar el neumoperitoneo a baja presión (8mmHg), menos estancia, reingresos y visitas a urgencias (Baek *et al.*, 2013).

La asociación de laparoscopia y programas fast-track ofrece mejores resultados en términos de estancia, costes, reingresos y reintervenciones, aunque a veces por las características propias del paciente anciano estos protocolos fast-track no pueden llevarse a cabo (Senagore *et al.*, 2003).

Por todo ello, la intervención geriátrica especializada, organizada y coordinada en el hospital con posibilidad de continuarla ambulatoriamente en su domicilio, mejora aspectos como la supervivencia hasta un año después de la cirugía y la posibilidad de continuar en su domicilio un año después de la intervención (Tan *et al.*, 2011). La colaboración entre los servicios de Anestesia, Cirugía, Oncología y Atención Primaria debería promoverse activamente.

Las circunstancias fisiopatológicas asociadas al envejecimiento y consecuentemente a la fragilidad, como: una menor función hepatorenal, menor reserva hematopoyética, el deterioro cognitivo y otras comorbilidades, la polifarmacia y el mayor riesgo cardiovascular favorecen la toxicidad secundaria a la quimioterapia, con la consiguiente repercusión en la calidad de vida del paciente y en su adherencia al tratamiento. Se han utilizado algunas escalas para desestimar la quimioterapia en estos pacientes considerados frágiles y con alto riesgo de complicaciones.

Cáncer de recto

Aproximadamente la tercera parte de los CCR son de localización rectal, con grandes variaciones de manejo en los ancianos, ya que hay un menor uso de radioterapia y quimioterapia que en los adultos más jóvenes (Papamichael *et al.*, 2009).

El tratamiento estándar en el cáncer de recto es cirugía mesorrectal en los estadios I y II. En estadio III se plantea quimiorradioterapia preoperatoria, seguido de cirugía y de quimioterapia

adyuvante, y en estadios avanzados se recomienda un abordaje multidisciplinar (*Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]*, 2020).

Si nos centramos en el tratamiento puramente quirúrgico, hay que tener en cuenta que el objetivo de la cirugía en el cáncer rectal en ancianos no es solo evitar la recurrencia local, también es importante mantener la función y la salud en general. Algunos ancianos pueden aceptar mayor riesgo de recurrencia con tal de evitar un estoma. Más que la edad, son la fragilidad y la función preoperatoria del esfínter (evaluado clínicamente y si es necesario con manometría) los que van a determinar la indicación y el tipo de cirugía. Preservar el esfínter puede provocar una peor situación funcional con mayor riesgo de incontinencia anal pero, en contrapartida, también ha de considerarse el efecto de la colostomía sobre la calidad de vida (De Caluwé *et al.*, 2013), teniendo en cuenta que la edad se asocia con una menor probabilidad de revertirla una colostomía (David *et al.*, 2010).

La cirugía rectal es técnicamente más exigente que la cirugía de colon. La escisión mesorrectal total es el tratamiento estándar y conlleva severas complicaciones en los ancianos. Esto condiciona un infratratamiento en este grupo de edad con menor acceso a cirugía radical y tratamiento multimodal, sustituyéndolo por una escisión local que consecuentemente presenta peores resultados (Chang *et al.*, 2007).

Sin embargo, la mortalidad es comparable entre adultos y ancianos, lo que apoya un pronóstico intrínseco de la enfermedad similar en ambos grupos de edad (Puig-La Calle *et al.*, 2000).

A pesar de que la dehiscencia de sutura tiene una incidencia similar (10 y 12% de pacientes, ya sean mayores o jóvenes), la evolución de los ancianos por esta complicación conlleva un pronóstico mucho peor, con una mortalidad de más del 50%. (Rutten *et al.*, 2007).

Pero la morbilidad postquirúrgica del cáncer de recto parece estar más relacionada con el grado ASA, la fragilidad, la cirugía de urgencia, cáncer rectal bajo y estadio del tumor, que con la edad en sí misma (Alves *et al.*, 2005).

Estos datos apoyan la necesidad que tienen estos pacientes de una estrecha vigilancia de un equipo multidisciplinar durante al menos el primer año, donde se concentran el mayor grado de eventos adversos relacionados con la cirugía y el estado prequirúrgico de los pacientes y no con el atribuido al propio cáncer.

La cirugía laparoscópica rectal podría ser una buena opción en el paciente anciano con riesgo de complicaciones cardiopulmonares que no superarían una cirugía radical y que rehúsan el estoma, aportando mejor recuperación de la función intestinal, y menor estancia hospitalaria con posibilidad de disminuir las recurrencias. Sin embargo, no hay evidencia de resultados en pacientes mayores porque la media de edad de los pacientes incluidos en los estudios es de 69 años (Akiyoshi *et al.*, 2009).

Basándonos en el tratamiento quimioterápico y radioterápico en el cáncer de recto podemos concluir que el tratamiento estándar para el cáncer de recto con afectación locoregional (estadios III y > IIA) es la quimioterapia y radioterapia concomitante, previa a la cirugía, que

reduce la mortalidad (por disminución de la tasa de recidiva a distancia y local) frente a la cirugía sola. La radioterapia sola mejora el control local, pero no aumenta la supervivencia. Tras la cirugía se ha de administrar un tratamiento de quimioterapia adyuvante. Algunos estadios IIA con factores de riesgo (debatidos ampliamente en los comités de tumores) también son susceptibles de este manejo terapéutico.

El tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía) disminuye de una forma muy significativa la toxicidad digestiva de la radioterapia respecto a su administración posterior (adyuvancia).

Con relación a la población anciana, la radioterapia neoadyuvante ha demostrado beneficio para el control local de la enfermedad en mayores de 70 años (Martijn & Vulto, 2007).

En algunos estudios han observado mayor mortalidad por causa no oncológica, especialmente cardiovascular, sobre todo en ancianos tras radioterapia (Ooi *et al.*, 1999), así como mayor incidencia de enteritis, tromboembolismo venoso, fracturas de pelvis y fémur, obstrucción intestinal y fístulas en mayores de 80 años (Frasson *et al.*, 2008).

Todavía nos falta evidencia sobre las pautas de quimiorradioterapia en ancianos, ya que en algunos estudios retrospectivos muestran similar tolerancia a la de los jóvenes (Pasetto *et al.*, 2006) y en otros trabajos, la mayoría de los ancianos precisan reducción de dosis, interrupción o finalización precoz del tratamiento (Margalit *et al.*, 2011).

Sin embargo, como se ha comentado previamente en el cáncer de colon, si el paciente anciano no se considera frágil y tiene criterios de neoadyuvancia con quimiorradioterapia, se intenta aplicar el protocolo completo, aunque posteriormente requiera ajustes de dosis para llegar hasta el final con el tratamiento.

Se puede reducir la toxicidad de la radioterapia modulando su intensidad. Otra opción es la radioterapia de contacto endocavitaria aplicada localmente para estadios T1 y T2 en cáncer de recto medio y distal. Esta pauta se asocia con morbilidad tardía mínima y control de la enfermedad a largo plazo superior al 80% (Papillon *et al.*, 1983). La braquiterapia intraluminal permite una dosis alta de radiación en la superficie de la mucosa rectal, reduciendo la exposición del resto de estructuras a la radiación, con resultados de hasta el 29% de respuesta completa (Vuong *et al.*, 2007).

Hay un creciente interés en la búsqueda de un tratamiento más conservador para pacientes mayores frágiles. Varios autores han propuesto esperar y ver en los casos con respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante, especialmente para pacientes que se les presupone mala calidad de vida tras cirugía o si tienen bajo riesgo de recurrencia. Smith *et al.* publicaron un estudio comparando cirugía radical vs. observación tras tratamiento neoadyuvante en casos de respuesta patológica completa. Clasificaron 3 grupos de edad (60ª años y 80 años saludables y 80 años con comorbilidad). Concluyeron que los ancianos con mayor riesgo quirúrgico se beneficiaron más de esperar y ver, con mejor supervivencia un año después (Smith *et al.*, 2015).

En la misma línea, teniendo en cuenta que la quimiorradioterapia neoadyuvante ha logrado en un grupo de pacientes (44%) respuesta clínica completa y reducción de las recurrencias, Habr-Gama *et al.* decidieron observar la evolución de la enfermedad sin cirugía posterior. Encontraron

que el 51% estaban libres de enfermedad 56 meses después, por lo que no precisaron cirugía. Los pacientes que tras quimiorradioterapia tienen una regresión tumoral y regresión de los nódulos linfáticos podrían ser candidatos a observación sin escisión mesorrectal. Esta puede ser una opción para los pacientes que después de la valoración geriátrica multidimensional se decide que son vulnerables y que tendrían elevado riesgo de complicaciones perioperatorias (Habr-Gama *et al.*, 2013).

Estas decisiones son aproximaciones terapéuticas sin gran evidencia científica ya que el tratamiento definitivo que elimina el tumor es la cirugía, y la respuesta completa radiológica no condiciona una respuesta completa patológica. Por otro lado, en la práctica habitual, el tratamiento radioterápico se ofrece cuando se va a proceder a la intervención quirúrgica, de lo contrario no se les somete a la toxicidad de la radioterapia.

Lo que sí se suele hacer con más frecuencia es evitar la quimioterapia adyuvante posterior si el paciente es muy frágil.

A pesar de la alta prevalencia del cáncer colorrectal en ancianos y de su peor pronóstico, no se cuenta con suficiente evidencia científica para ajustar el tratamiento en este grupo de edad. Tampoco hay guías de práctica clínica adaptadas a estos pacientes que ayuden a tomar las decisiones terapéuticas. El hecho de extrapolar los resultados de los ensayos realizados en adultos y utilizar quimioterápicos en ancianos con pluripatología conlleva alto riesgo de complicaciones. No obstante, tampoco se debe negar el tratamiento basándose únicamente en el criterio de la edad (Schrag *et al.*, 2001). Por ello, una valoración geriátrica adecuada debe ayudar a dilucidar el riesgo-beneficio de cada actuación. Aquí, si cabe, es donde el tratamiento personalizado es más necesario.

Actualmente, el tratamiento del CCR en el anciano consiste en ofrecer las pautas estandarizadas que se ofrecen a la población global sin hacer especial hincapié en diferenciar a los pacientes ancianos frágiles de los robustos. La elevada prevalencia de esta enfermedad en la este grupo de pacientes mayores hace recomendable investigar los distintos tratamientos, sin excluir a los pacientes por edad o por fragilidad. Es absolutamente necesario configurar equipos multidisciplinares para individualizar el mejor tratamiento del anciano con CCR y también facilitar la recuperación física y funcional tras la cirugía o la quimiorradioterapia. También es imprescindible establecer pautas diagnósticas y preventivas que con un adecuado asesoramiento contribuyan al empoderamiento de nuestros pacientes mayores.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El envejecimiento progresivo de la población, la inversión de la pirámide poblacional y el aumento de la esperanza de vida a nivel global ha provocado que en nuestros sistemas de salud se atiendan a pacientes cada vez más ancianos con una buena calidad de vida. Asimismo el avance de la medicina moderna ha hecho que aumenten el número de procedimientos quirúrgicos, y su complejidad y que estos sean recibidos por esta población anciana sana y con calidad de vida.

Estas circunstancias nos obligan a los profesionales sanitarios a integrar en nuestra práctica clínica habitual patologías prevalentes de los pacientes añosos, así como, a planificar estrategias terapéuticas propias de este grupo poblacional. Por esta razón, uno de los aspectos importantes del tratamiento y pronóstico es la evaluación de la fragilidad preoperatoria, ya que es un factor determinante en el curso evolutivo de la enfermedad.

Los estudios de valoración de la fragilidad han aumentado progresivamente en las últimas décadas ya que se ha encontrado evidencia de que existe una asociación importante entre la fragilidad y el aumento de la morbimortalidad en todos los procesos médicos y quirúrgicos. En lo que respecta a los pacientes quirúrgicos hay mucha bibliografía en cirugía ortopédica y cardíaca, pero no tanto en cirugía general y con pacientes oncológicos, que ya de por sí, por su enfermedad de base, son aun más frágiles.

No obstante, la imprecisión a la hora de estandarizar conceptos y la falta de herramientas adecuadas para medir la fragilidad ha provocado que siga sin aclararse el peso de la fragilidad en la evolución postoperatoria de los pacientes ancianos.

En este sentido, cabría plantear la fragilidad como un factor predictivo de morbimortalidad en los pacientes ancianos y de este modo identificar un test de pacientes frágiles para poder adecuar así su tratamiento, tomar decisiones sobre su optimización pre-quirúrgica, sobre su cirugía y sobre su tratamiento final.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

Una fragilidad preoperatoria alta, determinada por un índice o escala de fragilidad (MFI, RAI-A, G8-R en el estudio retrospectivo y MFI y RAI-C en el prospectivo) se relaciona con una mortalidad alta en pacientes quirúrgicos mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal oncológica.

2. HIPOTESIS SECUNDARIAS

- Una fragilidad alta en pacientes quirúrgicos oncológicos intervenidos de cirugía colorrectal, se relaciona con una morbilidad alta. Una alta morbilidad determinada por las complicaciones médicas (problemas cardiológicos, respiratorios, infecciones del tracto respiratorio, delirio postoperatorio, tromboembolismo...) y complicaciones quirúrgicas (fuga de anastomosis, infección de herida quirúrgica, sangrado postquirúrgico...)
- Una fragilidad alta también se relaciona con un tiempo de estancia hospitalaria alto, un mayor número de visitas a urgencias y de reingresos.
- La escala de riesgo anestésico ASA no predice morbimortalidad en pacientes mayores de 65 años intervenidos de CCR oncológica.
- Una elevada fragilidad condiciona una evolución postoperatoria desfavorable e impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es analizar la influencia de la fragilidad preoperatoria de los pacientes oncológicos mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal en la mortalidad postoperatoria.

La fragilidad se analizará mediante distintas escalas que serán descritas en el apartado de material y métodos.

Una vez conocida la prevalencia de la fragilidad en nuestra población estudiaremos la influencia de ésta con la mortalidad a un año de la intervención quirúrgica y comprobaremos si podría ser un predictor de mortalidad.

En un primer estudio piloto, retrospectivo (FRAIL I) se determinará la fragilidad de los pacientes mayores de 65 años oncológicos intervenidos de cirugía colorrectal mediante las escalas: Modified Frailty Index (MFI), Risk Analysis Index C (RAI-C), y el test de screening G8 (G8).

Posteriormente, en un estudio prospectivo (FRAIL II), se analizará la fragilidad de los pacientes mayores de 65 años oncológicos e intervenidos de cirugía colorrectal mediante las escalas que mejores resultados obtuvieron en el estudio FRAIL-I y se relacionará con la mortalidad a un año tras la intervención quirúrgica.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar cuál es la escala que mejor predice la morbilidad en nuestra población.

Establecer los puntos de corte de riesgo para cada una de las escalas (riesgo alto, medio y bajo).

Comparar las escalas de fragilidad con la clasificación ASA (American Society of Anaesthesiologist) en cuanto a predictor de morbi-mortalidad, ya que la escala ASA es la única herramienta de rutina que se tiene en cuenta en nuestra consulta de preanestesia.

Determinar si la fragilidad es capaz de predecir complicaciones tanto médicas como quirúrgicas durante la estancia hospitalaria y durante el año posterior a la intervención quirúrgica. Además, también determinaremos si la fragilidad es un buen predictor de estancia hospitalaria prolongada, reingresos y/o visitas al Servicio de Urgencias. Compararemos y estudiaremos qué escala es la que mejor predice los aspectos anteriormente comentados.

Del mismo modo se analizará la influencia de la vacunación y la infección de la covid – 19 en la evolución de estos pacientes, al igual que la influencia de la quimioterapia en todo el proceso perioperatorio.

Además, con el estudio piloto, validaremos la escala G8 para estudios retrospectivos, comparando los resultados con las otras dos escalas ya validadas previamente.

Por último, analizaremos los cambios en la calidad de vida de los pacientes tras la cirugía colorrectal en función de su nivel preoperatorio de fragilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo global consta de dos etapas bien diferenciadas: primero se realizó un estudio piloto, retrospectivo (FRAIL-I) y después del mismo, se llevó a cabo el estudio principal, prospectivo, FRAIL II, con el objetivo de obtener una mayor evidencia científica y comprobar si se confirman los datos del estudio retrospectivo.

A continuación describimos todo el proceso de elaboración y recogida de los datos.

1. ESTUDIO RETROSPECTIVO (FRÁGIL I)

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de conocer un punto de partida en el estado de fragilidad en nuestra población de pacientes. Oncológicos mayores intervenidos de CCR dentro de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Barrualde - Galdakao. Del mismo modo, queríamos conocer la implicación de esta fragilidad en la mortalidad a un año del procedimiento quirúrgico.

A pesar de haberse explicado los objetivos globales del estudio, me gustaría recordar cuál es el objetivo primario de este estudio piloto para poder comprender las diferencias entre este estudio retrospectivo y el posterior estudio prospectivo y así entender las razones de hacer ambos estudios.

El objetivo primario de este primer estudio era conocer la asociación entre tres escalas de fragilidad y la mortalidad a un año en pacientes con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente y establecer los puntos de corte para cada una de estas escalas teniendo en cuenta la puntuación en fragilidad (riesgo alto, medio y riesgo bajo de mortalidad). De esta manera estudiaríamos la capacidad predictora de muerte de la fragilidad y la podríamos comparar con la de la escala ASA. La clasificación ASA sigue siendo la escala de rutina en la evaluación de riesgo perioperatorio, guiando a los anestesiólogos en el manejo de estos pacientes (Bellera *et al.*, 2012; Petit-Monéger *et al.*, 2016; Vacanti *et al.*, 1970).

Las escalas de fragilidad que usamos fueron: Modified Frailty Index (MFI) (Farhat *et al.*, 2012), Risk Analysis Index-Administrative (RAI-A) (Hall *et al.*, 2017), desarrollada partiendo del Índice de fragilidad y G-8 screening test, desarrollada desde el Fenotipo de Fragilidad. Esta última fue modificada para ser utilizada en este estudio retrospectivo, ya que inicialmente fue desarrollada para ser utilizada para estudios prospectivos. La renombramos G8-R (Bellera *et al.*, 2012; Petit-Monéger *et al.*, 2016). Cada una de las escalas serán descritas más adelante, en apartados posteriores.

Como objetivo secundario, se analizó la relación de las escalas de fragilidad con la morbilidad entendida como estancia hospitalaria prolongada, aparición de complicaciones,

reingresos durante un año y las visitas al Servicio de Urgencias tras la intervención quirúrgica, y se comparó con la clasificación ASA.

a. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio retrospectivo de cohortes con pacientes mayores de 65 años que fueron intervenidos de cirugía oncológica laparoscópica colorrectal entre Enero de 2017 y Junio de 2018 de la OSI Barrualde- Galdakao en el Hospital Universitario de Galdakao-Usánsolo (HUGU). Nuestro centro es un hospital universitario con 400 camas, forma parte del Servicio Vasco de Salud de Osakidetza y atiende las necesidades de salud de una población aproximadamente de 320.000 ciudadanos.

El Comité de Revisión Institucional y el Comité de Ética de nuestro hospital aprobó el protocolo del estudio. Este fue llevado a cabo de acuerdo con los principios establecidos de buenas prácticas clínicas. El comité consideró que no era necesaria la presencia de un consentimiento informado ya que era un estudio de cohortes retrospectivo (anexo X). El manuscrito se adhiere a las guías EQUATOR (<https://www.equator-network.org/>).

b. Selección de la población

Los datos del estudio fueron recogidos desde las historias clínicas de los pacientes de nuestro programa informático «e-osabide» e introducidos en un archivo de Excel (Microsoft Excel for Mac, 2008; Microsoft Corp, Redmond, WA, USA).

Analizamos a los pacientes a lo largo del año posterior a la cirugía.

i. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores o iguales de 65 años remitidos al S^o. de Cirugía General del Hospital Universitario de Galdakao-Usánsolo (HUGU) para la realización de cirugía oncológica colorrectal.
- Cirugía con carácter programado por parte de la Unidad de Coloproctología del S^o de Cirugía General y Aparato Digestivo del HUGU.
- Cirugía laparoscópica.

ii. Criterios de exclusión

- Cirugía de urgencia.
- Pacientes menores de 65 años.
- Cirugía abierta o laparotomía.

c. Variables recogidas en el estudio:

i. *Variable principal*

- Mortalidad al año tras la cirugía oncológica colorrectal.

ii. *Variables secundarias:*

- **Datos demográficos:** edad (expresado en años), sexo (hombre, mujer), talla (expresada en cm.) y peso (expresado en kg.) para calcular el IMC (peso en kg. dividido entre la estatura en m²).
- **Datos de la consulta de preanestesia como el ASA** (valores de I a IV) de cada uno de los pacientes.
- **Datos analíticos de la analítica preoperatoria:** hemoglobina (g/dl) y creatinina (mg/dl).
- **Tipo de cirugía** de la que habían sido intervenidos: hemicolectomía derecha, resección segmentaria, sigmoidectomía, resección anterior baja, amputación abdominoperineal, operación de Hartman, todas ellas laparoscópicas.
- **Las escalas utilizadas en el estudio** fueron elegidas de acuerdo a los siguientes criterios: eran representativas de la definición de fragilidad, habían sido validadas anteriormente y eran implementables para estudios retrospectivos. Basados en estos criterios, se seleccionaron las escalas MFI, RAI-A y G8 test. El test G8 no cumplía a priori el tercer criterio. No obstante, se decidió incluirlo ya que previamente había sido la escala con la sensibilidad más alta para pacientes frágiles oncológicos (Hamaker *et al.*, 2012). Por tanto, fue modificado para poder utilizarlo en estudios retrospectivos, renombrándolo G8-R. Fue validado mediante la comparación de sus resultados con aquellos obtenidos de las otras dos escalas, anteriormente validadas.
- **2.5.1: MFI** fue desarrollada por Velanovich *et al.* mediante «The Canadian Study and Health and Aging Frailty Index (CSHA-FI)», condensando sus 70 puntos en 11 variables (Velanovich *et al.*, 2013). Las 11 variables analizadas fueron: historia de diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hipertensión arterial (HTA) en tratamiento farmacológico, accidente isquémico vascular (ACV o AIT), estado funcional de los pacientes (grado de dependencia), infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, la presencia de intervención coronaria percutánea, cirugía cardíaca o angina de miocardio, alteraciones sensoriales, vasculopatía periférica, y accidente cerebrovascular con déficit neurológico. Los pacientes fueron asignados a un 1 si cumplían alguna de estas variables y 0 si no lo hacían, excepto en la variable de estado funcional que se evaluó del 0 al 2 (independiente, dependiente parcialmente y dependencia absoluta). La puntuación se estableció desde 1 al 13, a más puntuación, mayor fragilidad (Tabla 4).

ESCALA MFI	
Historia de diabetes mellitus	0/1
Insuficiencia cardiaca congestiva	0/1
Hipertensión arterial que requiere medicación	0/1
Historia de ACV o AIT	0/1
Estado funcional	0 – 2 (*)
Infarto de miocardio	0/1
EPOC o neumonía	0/1
Intervención coronaria percutánea, cirugía cardiaca o angina de miocardio	0/1
Alteraciones sensoriales	0/1
Enfermedad vascular	0/1
Déficit neurológico	0/1

Tabla 4. Escala MFI (*) Los pacientes son asignados 0, 1, 2 si son independientes, dependientes o totalmente independientes.

- 2.5.2: RAI-A** fue desarrollada para ser utilizada para poblaciones quirúrgicas y estudios retrospectivos y es una modificación de la escala RAI-C, la cual es una adaptación del Minimum Data Set Mortality Risk Index – Revised para estudios prospectivos. El cuestionario RAI-A consiste en 11 puntos: sexo, edad, la presencia o no de cáncer, pérdida de peso, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, pérdida de apetito, disnea de reposo, vida independiente, deterioro cognitivo y estado funcional (dependencia o no para las actividades de la vida diaria). La puntuación varía entre 0 y 81: a más puntuación mayor fragilidad (Tablas 5 y 6) (Hall *et al.*, 2017).

ESCALA RAI-A	
1. Sexo	5 si es «hombre»
2. Edad y presencia o no de cáncer	Continuo (Teniendo en cuenta la interacción con el diagnóstico de cáncer como aparece en la tabla posterior)
3. Pérdida de peso en los últimos tres meses	5 si «si»
4. Insuficiencia renal	6 si «si»
5. Insuficiencia cardiaca congestiva/crónica	4 si «si»
6. Poco apetito	4 si «si»
7. Disnea	8 si «si»
8. Residencia u otras instituciones	8 si ha sido trasladado al hospital desde una residencia o similar

ESCALA RAI-A	
9. Deterioro cognitivo	-2 – 21 siguiendo las instrucciones de la fila inferior
10. Actividades del día a día (movilidad, higiene personal, autocuidado)	SIN DETERIORO COGNITIVO: 16: dependiente totalmente 8: dependiente parcialmente 0: independiente CON DETERIORO COGNITIVO 21: totalmente dependiente 10: dependiente parcialmente - 2: independiente

Tabla 5. Escala RAI-A

EDAD	SCORE SIN CANCER	SCORE CON CANCER
< 69	2	20
70 - 74	3	19
75 - 79	4	18
80 - 84	5	17
85 - 89	6	16
90 - 94	7	15
95 - 99	8	14
> 100	9	13

Tabla 6. La puntuación del RAI va desde 0 a 81.

- 2.5.3:** El **test G8** original consistía en el análisis de ocho variables (Bellera *et al.*, 2012): siete ítems del «Mini Nutritional Assessment» y un ítem correspondiente a la edad (<80, 80-85, >85 años). Los ítems fueron: descenso en la ingesta durante los tres meses anteriores, pérdida de peso durante los tres meses anteriores, movilidad, IMC, la presencia de polimedicación (más de tres medicaciones al día), autoevaluación del estado de salud teniendo en cuenta a personas de su misma edad y la edad del paciente. Este test es válido para estudios prospectivos y quisimos desarrollar una versión para estudios retrospectivos, renombrándolo G8-R. De los ocho ítems, retiramos el descenso de ingesta y la autoevaluación del estado de salud, ya que no era posible cuantificarlas revisando únicamente las historias clínicas y no eran cuestiones objetivas ni fáciles de interpretar. El valor mínimo de esta escala es 0 y el máximo 13. En esta escala los valores bajos indican fragilidad alta y viceversa (Tabla 7).

G8-R	
¿Pérdida de peso en los últimos tres meses?	0 = Pérdida de peso > 3kg 1 = No lo sabe 2 = Pérdida de peso de 1-3 kg 3 = No pérdida de peso
¿Movilidad?	0 = Encamado o en silla de ruedas 1 = Sale de la cama, no sale de casa 2 = Sale de casa
¿Problemas neuropsicológicos?	0 = Demencia severa o depresión 1 = Demencia media 2 = No problemas psicológicos
Índice de masa corporal (IMC)	0 = IMC < 19 1 = IMC 19 <21 2 = IMC 21 <23 3 = IMC ≥23
¿Toma más de una medicación al día?	0 = SÍ 1 = NO
Edad	0 = >85 1 = 80 -85 2 = <80

Tabla 7. Escala G8-R. La puntuación total es de 0 a 13.

iii. Variables de seguimiento

- **2.6.1:** Estancia hospitalaria/ Estancia hospitalaria prolongada (expresado en días). Aquellos pacientes que hubiesen permanecido ingresados durante más tiempo que el percentil 75 podrían ser considerados como pacientes que habían tenido una **estancia prolongada**.
- **2.6.2:** Complicaciones quirúrgicas durante el año de seguimiento (dehiscencia de anastomosis, infección de herida quirúrgica, sangrado de herida quirúrgica, etc...)
- **2.6.3:** Complicaciones médicas (descompensación cardíaca, complicaciones pulmonares postoperatorias, delirio postoperatorio, insuficiencia renal, etc.).
- **2.6.4:** Número de visitas al servicio de urgencias y las causas de esas visitas.
- **2.6.5:** Número de reingresos, las fechas de los reingresos y las causas de la hospitalización.
- **2.6.6.** Fallecimientos, fechas de las muertes y las causas de estas.

No se recogieron las fechas de la aparición de las complicaciones, de los reingresos ni de las visitas a urgencias. Damos importancia a si aparecían o no estos eventos. Todos estos datos fueron recogidos desde las historias clínicas por el mismo investigador en el archivo de Excel con

el resto de la información anteriormente detallada (Tabla 8).

Datos demográficos: Edad, sexo, talla, peso e IMC.
Datos de la consulta de preanestesia: ASA.
Datos analíticos: Hb, Cr.
Tipo de cirugía
Escalas utilizadas (MFI, RAI-A, G8-R)
Estancia hospitalaria/estancia hospitalaria prolongada
Complicaciones quirúrgicas
Complicaciones médicas
Visitas al S ^o de Urgencias, causas.
Reingresos
Mortalidad al año

Tabla 8. Variables de seguimiento recogidas durante el año de seguimiento.

d. Cálculo de tamaño muestral

Considerando un error del tipo I de 0,05, y una precisión del 6% para una mortalidad del 10% se obtendría un tamaño muestral de al menos de 96 pacientes. Considerando una pérdida del 20%, la muestra final de estudio sería de al menos de 120 pacientes.

e. Análisis estadístico

Inicialmente, se calculó la estadística descriptiva: media y desviaciones estándar (o medias y rangos intercuartílicos) para las variables continuas, y las frecuencias y los porcentajes para las variables categóricas.

La mortalidad a un año fue nuestra variable resultado principal. Las variables dependientes fueron la estancia hospitalaria prolongada, definida como una estancia hospitalaria mayor que el percentil 75, complicaciones totales, complicaciones intra-hospitalarias, complicaciones postoperatorias, reingresos y visitas al servicio de urgencias durante un año.

Para evaluar la relación entre el MFI, RAI-A y G8- R con la mortalidad se usó un análisis de regresión de Cox. Para evaluar la relación entre las escalas anteriormente mencionadas con los resultados secundarios se usó el análisis de regresión logística.

Además, para cada una de las escalas de fragilidad se obtuvieron los puntos de corte óptimos (la mejor combinación de sensibilidad y especificidad) de tal manera que se dividieron los pacientes en alto o bajo riesgo de muerte considerando la tasa de mortalidad a un año. Los hazard ratios y sus correspondientes intervalos de confianza fueron calculados mediante los modelos de regresión de Cox. El índice C de Harrel (C- index) fue utilizado para evaluar la potencia discriminativa de los modelos de regresión de Cox, considerando que valores por encima de

0,80 indicaron que el modelo era robusto. Adicionalmente, el test de Greenwood- Nam D' Agostino (GND) fue usado para evaluar la calibración de la tasa de mortalidad a un año en todos los modelos de supervivencia evaluados (un valor de p mayor o igual a 0,05 indica una buena calibración). El criterio de información de Akaike (AIC) fue calculado, siendo valores de AIC bajos indicadores de un mejor modelo. Para determinar el mejor modelo de regresión Cox fueron desarrollados pruebas de cociente de probabilidad entre aquellas definidas para cada una de las escalas de fragilidad. (tabla, página siguiente).

El siguiente paso fue desarrollar los modelos multivariantes. Para este punto, fueron identificados factores de confusión potenciales y añadidos a cada escala de riesgo. Después, seguimos los mismos procesos estadísticos para evaluar el poder discriminatorio del modelo y su calibración.

Como último paso, la relación entre los grupos de fragilidad establecidos para cada una de las escalas y los resultados de morbilidad fueron evaluados mediante la prueba de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher cuando fuese necesaria).

Todos los cálculos estadísticos fueron llevados a cabo mediante SAS software, versión 9,4, y las figuras se hicieron usando la versión 3,6 de R. Un valor de p menor de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

El encargado de la parte estadística fue Urko Aguirre, licenciado en Matemáticas (2001) y Máster en Telecomunicaciones (2003) por la Universidad del País Vasco UPV/EHU. Desde el 2004 trabaja como bioestadístico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (Osakidetza – Servicio Vasco de Salud), donde presta apoyo metodológico y estadístico al personal de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Barrualde-Galdakao. Tiene una amplia experiencia participando (como investigador colaborador y/o investigador principal) en numerosos proyectos de investigación públicos competitivos financiados por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Instituto Carlos III y de ámbito europeo. Su principal campo de investigación es el desarrollo, validación y aplicación de modelos predictivos estadísticos, metodología para el tratamiento de datos faltantes y la aplicación de minería de datos a las ciencias médicas. Ha publicado más de 100 artículos en revistas de impacto. Es miembro activo de uno de los grupos de investigación de la «Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS)» financiada por el Instituto de Salud Carlos III. Está acreditado como estadístico europeo desde septiembre de 2023.

2. ESTUDIO PROSPECTIVO (FRÁGIL II)

a. Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo, con pacientes recogidos en un único centro, el Hospital Universitario Galdakao – Usánsolo incluido en la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Barrualde – Galdakao y un seguimiento de un año. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Asistencial de nuestro hospital (Anexo 1).

La duración completa del estudio fue de 37 meses. El periodo de inclusión se inició en abril del 2020 y el seguimiento se prolongó hasta mayo del 2023. Durante este periodo la pandemia de la covid-19 demoró y dificultó la inclusión de los pacientes ya que muchas pruebas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas tuvieron que verse retrasadas por esta razón. Además, el Sº de Anestesia y Reanimación, en el que se desarrolló mi labor profesional, se hizo cargo de una gran parte de pacientes con covid-19 más graves y con necesidades de cuidados críticos. Esta situación inesperada hizo que este trabajo de investigación quedase en parte relegado a una posición secundaria durante los meses más duros de pandemia. En todos los pacientes el periodo de seguimiento fue de 12 meses, momento en el que se analizaron los resultados.

Este estudio se ha realizado de acuerdo a la normativa recogidas en la actual legislación española en materia de investigación biomédica 14/2007.

El Comité ético de investigación de la Organización De Salud Integrada Barrualde – Galdakao autorizó el proyecto en su reunión de abril del 2020 cuando fue presentado.

Los pacientes que reunían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión recibieron información oral y escrita (Anexo XXX) por miembros del equipo investigador con respecto a los fines del estudio, su diseño y a los posibles riesgos que de él hubieran podido derivarse. Los pacientes que accedieron a participar en el mismo y de acuerdo a la ley de investigación biomédica (14/2007), firmaron su consentimiento (Anexo XXX), sin que ello impidiese que en cualquier momento y por cualquier razón pudieran revocarlo y abandonar el estudio. El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecida en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de carácter personal.

b. Selección de la población

Los datos del estudio fueron recogidos mediante cuestionarios realizados a los pacientes y de las historias clínicas de nuestro programa informático «e-osabide» e introducidos en un archivo de Excel (Microsoft Excel for Mac, 2008; Microsoft Corp, Redmond, WA, USA).

Analizamos a los pacientes a lo largo del año posterior a la cirugía.

i. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores o iguales de 65 años remitidos al S^o. de Cirugía General del Hospital Universitario de Galdakao-Usánsolo (HUGU) para la realización de cirugía oncológica colorrectal.
- Cirugía con carácter programado por parte de la Unidad de Coloproctología del S^o de Cirugía General y Aparato Digestivo del HUGU.
- Cirugía laparoscópica.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

ii. Criterios de exclusión

- Cirugía de urgencia.
- Cirugía abierta o laparotomía.
- Pacientes menores de 65 años.
- Pacientes que carezcan de la capacidad de comprender el estudio y otorgar de forma libre el consentimiento necesario para su participación.
- Pacientes con procesos terminales y una esperanza de vida menor a los 6 meses (cirugía paliativa).
- Pacientes a los que por algún motivo no sea posible realizar los cuestionarios de fragilidad del estudio.

c. Procedimiento para la recogida de los datos

Reclutamiento de los pacientes

El reclutamiento de los pacientes se realizó en la consulta de preanestesia. Es aquí donde se revisaron las características de los pacientes para comprobar si estos cumplían con los criterios de inclusión y no lo hacían con los criterios de exclusión. Los pacientes fueron informados verbalmente y por escrito de las características del estudio y fueron invitados a participar en él. Los que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado. Una vez firmado el mismo se realizaron los diferentes test y cuestionarios relativos a la fragilidad, capacidad funcional y calidad de vida, así como la obtención de los datos de sus historias clínicas.

En ésta primera visita se recabaron los datos necesarios para cumplimentar las escalas de fragilidad, se anotaban también datos de la analítica preoperatoria, la pérdida de peso, el índice de masa corporal (IMC), datos necesarios para calcular la capacidad funcional y datos para conocer su calidad de vida preoperatoria. Del mismo modo, se

tomaba en cuenta la presencia o no de quimioterapia neoadyuvante. Además, se anotó que pacientes habían sido vacunados de la covid-19. Los datos se recogían desde las historias clínicas y eran introducidos en un archivo de Excel mediante un orden de secuenciación que anonimizaba los datos de los pacientes. (Microsoft Excel for Mac, 2008; Microsoft Corp, Redmond, WA, USA) (Figura 6).

Control del postoperatorio inmediato

Esta visita se llevaba a cabo el día del alta hospitalaria para anotar el tiempo en días de ingreso hospitalario y las complicaciones o los eventos sucedidos durante el ingreso.

Control a los 12 meses

Entrevista telefónica a los 12 meses tras el alta y revisión de la historia clínica de cada paciente en el «E-osabide global». Se evaluaban todos los eventos ocurridos tras el alta hospitalaria. Las visitas a urgencias y su motivo, los reingresos y sus motivos, las complicaciones médicas y quirúrgicas, la infección de la covid-19 y los exitus, con sus fechas correspondientes para poder calcular la mortalidad al año. Del mismo modo se recogían los datos necesarios para poder calcular la calidad de vida tras el año de la cirugía.

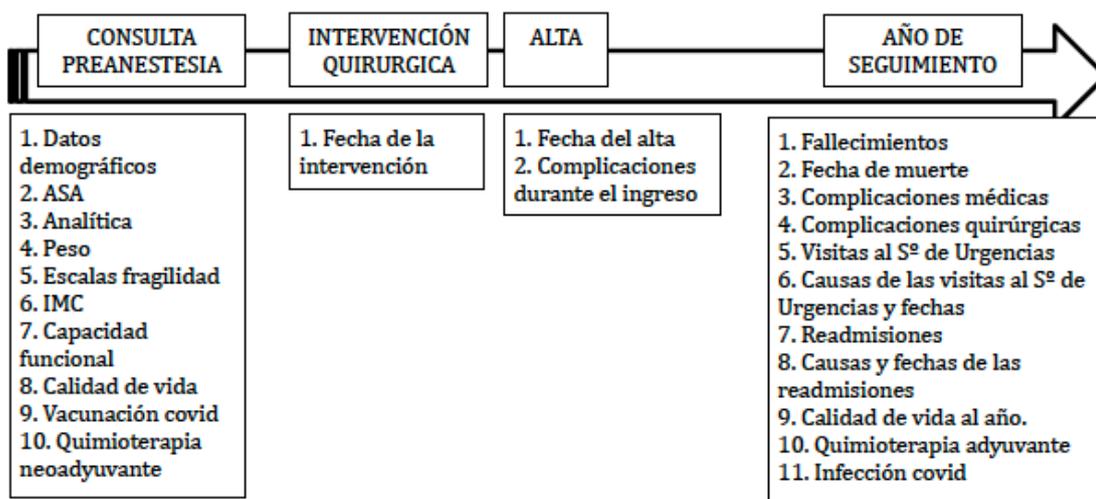


Figura 8. Procedimiento y cronología de recogida de las diferentes variables.

d. Variables del estudio (tabla 9)

i. Variable principal:

Mortalidad al año tras la cirugía oncológica colorrectal.

ii. Variables secundarias:

- **2.1: Datos demográficos:** edad (expresado en años), sexo (hombre, mujer), talla (expresada en cm.) y peso (expresado en kg.) para calcular el IMC (peso en kg. dividido entre la estatura en m²).
- **2.2: Datos de la consulta de preanestesia como el ASA** (valores de I a IV) de cada uno de los pacientes.
- **2.3: Datos analíticos de la analítica preoperatoria:** hemoglobina (g/dl) y creatinina (mg/dl) y PCR (mg/l).
- **2.4: Tipo de cirugía** de la que habían sido intervenidos: hemicolectomía derecha, resección segmentaria, sigmoidectomía, resección anterior baja, amputación abdominoperineal, operación de Hartman, todas ellas laparoscópicas.
- **2.5: Las escalas utilizadas en el estudio** fueron elegidas de acuerdo a los siguientes criterios: eran representativas de la definición de fragilidad, habían sido validadas anteriormente y eran implementables para estudios prospectivos. Basados en estos criterios, seleccionamos las escalas MFI, RAI-C. Además se incluyó la escala Barthel, y se les hizo el test FLIC de calidad de vida. Todas estas escalas serán explicadas posteriormente.
 - **2.5.1: MFI** fue desarrollada por Velanovich *el at.* mediante «The Canadian Study and Health and Aging Frailty Index (CSHA-FI)», condensando sus 70 puntos en 11 variables (Velanovich *el at.*, 2013). Las 11 variables eran las siguientes: historia de diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hipertensión arterial (HTA) en tratamiento farmacológico, accidente isquémico vascular (ACV o AIT), estado funcional de los pacientes (grado de dependencia), infarto de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumonía, la presencia de intervención coronaria percutánea, cirugía cardíaca o angina de miocardio, alteraciones sensoriales, vasculopatía periférica, y accidente cerebrovascular con déficit neurológico. Los pacientes son asignados un 1 si cumplen alguna de estas variables y 0 si no la cumplen, excepto en la variable de estado funcional que se evalúa del 0 al 2 (independiente, dependiente parcialmente y dependencia absoluta). La puntuación va desde 1 al 13, a más puntuación, mayor fragilidad (Tabla 9).

ESCALA MFI	
Historia de diabetes mellitus	0/1
Insuficiencia cardíaca congestiva	0/1
Hipertensión arterial que requiere medicación	0/1
Historia de ACV o AIT	0/1
Estado funcional	0 – 2 (*)
Infarto de miocardio	0/1

EPOC o neumonía	0/1
ESCALA MFI	
Intervención coronaria percutánea, cirugía cardíaca o angina de miocardio	0/1
Alteraciones sensoriales	0/1
Enfermedad vascular	0/1
Déficit neurológico	0/1

Tabla 9. Escala MFI (*) Los pacientes son asignados 0, 1, 2 si son independientes, dependientes o totalmente independientes.

- 2.5.2. RAI-C** fue desarrollada para ser utilizada para poblaciones quirúrgicas y estudios prospectivos, es una adaptación del Minimum Data Set Mortality Risk Index – Revised (Hall *et al.*, 2017). El cuestionario RAI-C consiste en 11 puntos: sexo, edad, la presencia o no de cáncer, pérdida de peso, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, pérdida de apetito en los últimos tres meses, disnea de reposo. Si el paciente residía en una casa independiente, o si en su defecto vivía en una casa con cuidador puntual, en una vivienda con ayuda continua o en una residencia. Se les preguntaba por su movilidad, la ayuda para comer, el aseo y la higiene personal (independiente, supervisada, con ayuda limitada, con ayuda importante y totalmente dependiente) La puntuación varía entre 0 y 81, a más puntuación mayor fragilidad (Tabla 10).

VARIABLE RAI-C	PUNTUACIÓN
Sexo	5 si es «hombre»
Edad	Puntuación variable (tabla adjunta)
Pérdida de peso en los últimos 3 meses (>4,5kg)	5 puntos
Fracaso renal agudo	6 puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva	4 puntos
Poco apetito	4 puntos
Disnea	8 puntos
Institucionalizado en residencia	8 puntos
Actividades del día a día (movilidad, alimentación, cuidado personal, higiene)	SIN DETERIORO COGNITIVO (16 totalmente independiente, 8 dependiente parcialmente, 0 independiente). CON DETERIORO COGNITIVO (21 totalmente independiente, 10 dependiente parcialmente, -2 independiente).

Tabla 10. Escala RAI-C (puntuación 0-81).

EDAD	SCORE SIN CÁNCER	SCORE CON CÁNCER
< 69	2	20
70 - 74	3	19
75 - 79	4	18
80 - 84	5	17
85 - 89	6	16
90 - 94	7	15
95 - 99	8	14
> 100	9	13

Tabla 11. Puntuación dependiendo de la edad y de la presencia de cáncer.

- 2.5.3. La Escala Barthel, o índice de Barthel** es un instrumento utilizado para la valoración de la funcionalidad de un paciente. Se valora la dependencia o la independencia en cada una de las actividades de la vida diaria (Mahoney & Barthel, 1965). Se debe interrogar al paciente sobre cada una de las actividades correspondientes y según su capacidad para desempeñarlas se le dará una puntuación de 0 si es independiente totalmente, 5 o 10, si es parcialmente dependiente y en algunas actividades hasta 15 puntos, donde los pacientes son totalmente dependientes. El índice tendrá hasta 100 puntos. Las actividades por las que se les interroga son: Comer (dependiente, necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos y si es independiente), trasladarse entre la silla y la cama, aseo personal, uso de retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse, subir y bajar escaleras, vestirse y desvestirse, control de heces, control de orina (tabla 12).

PARÁMETRO	Situación del paciente	Puntuación
COMER	Totalmente independiente	10
	Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc...	5
	Dependiente	0
LAVARSE	Independiente: entra y sale solo del baño	5
	Dependiente	0
VESTIRSE	Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos...	10
	Necesita ayuda	5
	Dependiente	0
ARREGLARSE	Independiente para lavarse	5
	Dependiente	0
DEPOSICIONES	Continente	10
	Ocasionalmente algún episodio de incontinencia	5
	Incontinente	0

PARÁMETRO	Situación del paciente	Puntuación
MICCIÓN	Continente o capaz de cuidarse la sonda	10
	Un episodio de incontinencia en 24h	5
	Incontinente	0
USAR EL RETRETE	Independiente para ir al WC, quitarse y ponerse la ropa	10
	Necesita ayuda para ir al WC pero se limpia solo	5
	Dependiente	0
TRASLADARSE	Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	Necesita ayuda	5
	Dependiente	0
DEAMBULAR	Independiente, camina solo 50 m.	15
	Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50m	10
	Independiente en silla de ruedas, sin ayuda	5
	Dependiente	0
ESCALONES	Independiente para subir y bajar escaleras	10
	Necesita ayuda física o supervisión	5
	Dependiente	0

Tabla 12. Índice de Barthel.

2.5.4. Functional Living Index Cancer (FLIC) (Finkelstein *et al.*, 1988): Cuestionario que consta de veintidós preguntas relacionadas con la calidad de vida en pacientes oncológicos. Los valores varían del 1 al 7 (nada – mucho), interrogando a los pacientes antes de la intervención y después de ésta. El test consta de las siguientes preguntas:

- La mayoría de la gente experimenta a veces sentimientos de depresión. Indique con qué frecuencia los nota usted.
- ¿Qué tal maneja su estrés diario?
- ¿Cuánto tiempo pasa pensando en su enfermedad?
- Indique su capacidad para mantener sus actividades normales de recreo.
- ¿Las náuseas le han afectado a su actividad diaria?
- ¿Qué tal se ha encontrado esta semana?
- ¿Se ha sentido esta semana lo bastante bien como para hacer la comida o alguna pequeña reparación?
- ¿Indique en qué medida su cáncer ha supuesto una carga para los más cercanos a usted durante las dos últimas semanas?
- Indique en que grado se encuentra descontento con su vida
- Grado de satisfacción con su trabajo y las tareas de casa durante el último mes

- ¿Se sintió incómodo esta semana?
- Indique en qué medida su cáncer ha interferido con los asuntos más cercanos a usted en las últimas dos semanas
- ¿Cuánto interfieren el dolor o la incomodidad en sus actividades diarias?
- Indique en qué medida el cáncer ha supuesto una carga para usted durante las últimas dos semanas
- ¿Cuántas de sus tareas caseras habituales puede hacer?
- Indique en qué medida ha estado dispuesto a ver los más cercanos a usted y pasar tiempo con ellos durante las últimas dos semanas?
- ¿Cuántas náuseas ha tenido?
- ¿En qué medida le asusta el futuro?
- Indique en qué medida ha estado dispuesto a ver a sus amigos y pasar tiempo con ellos durante las dos últimas semanas.
- ¿Cuánto dolor o incomodidad durante las dos últimas semanas
- Indique la confianza que tiene en su tratamiento.
- ¿Qué aspecto ha tenido durante la última semana?

iii. Variables de seguimiento:

- **2.6.1:** Estancia hospitalaria/ Estancia hospitalaria prolongada (expresado en días). Aquellos pacientes que hubiesen permanecido ingresados durante más tiempo que el percentil 75 podrían ser considerados como pacientes que habían tenido una **estancia prolongada.**
- **2.6.2:** Complicaciones quirúrgicas durante el año de seguimiento (dehiscencia de anastomosis, infección de herida quirúrgica, sangrado de herida quirúrgica, etc...)
- **2.6.3:** Complicaciones médicas (descompensación cardíaca, complicaciones pulmonares postoperatorias, delirio postoperatorio, insuficiencia renal, etc.).
- **2.6.4:** Número de visitas al servicio de urgencias y las causas de esas visitas.
- **2.6.5:** Número de reingresos, las fechas de los reingresos y las causas de la hospitalización.
- **2.6.6:** Fallecimientos, fechas de las muertes y las causas de estas.
- **2.6.7:** Se tomó en cuenta también si los pacientes habían recibido o no la **vacuna de la covid-19.**
- **2.6.8:** Del mismo modo, se tuvo en cuenta los pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante y coadyuvante.

- **2.6.9:** Se recogieron datos de las **comorbilidades** de los pacientes, muchas eran variables que ya formaban parte de las escalas de fragilidad pero además se analizaron también por separado.

Sexo
Edad
IMC
ASA
FECHA DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA
FECHA DE ALTA
Hemoglobina preoperatoria
Niveles de creatinina preoperatoria
PCR preoperatoria
Pérdida de peso (kg)
Puntuación ESCALA RAI- C
Puntuación ESCALA MFI
Puntuación ESCALA BARTHEL
FLIC pre-intervención
FLIC a los 6 meses
Vacunación COVID-19
Infección COVID- 19
Quimioterapia neoadyuvante
Quimioterapia adyuvante
Moralidad al año y la causa de la muerte
Número de visitas a urgencias
Readmisión, su motivo, fecha de admisión y fecha de alta
Complicaciones durante el ingreso y fuera de él
Fuga anastomosis
Infección de herida quirúrgica
Complicaciones cardiológicas
Complicaciones renales
Complicaciones respiratorias
Complicaciones neurológicas
Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva
Complicaciones trombóticas
Necesidad de nutrición parenteral
Necesidad de transfusión

Tabla 13. Variables recogidas en el estudio prospectivo.

e. Cálculo de tamaño muestral

Siguiendo las guías para el cálculo del tamaño muestral para los modelos de regresión de Cox, se estimó que eran necesarios 139 pacientes, con un error tipo I de 0,05 y un poder estadístico del 90%, con un hazard ratio de 2,5 y un 10% de los sujetos en el grupo expuesto.

f. Análisis estadístico

Se realizó una estadística descriptiva inicial, calculando medias y desviaciones estándar (o medianas y rangos intercuartílicos según el caso) para las variables continuas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas de exposición. La mortalidad en el primer año se fijó como resultado primario de nuestro estudio. Para medir la relación de las puntuaciones MFI y RAI-C con la mortalidad, se utilizó la regresión de Cox no ajustada. Se aplicó un análisis de regresión logística para evaluar la relación de las puntuaciones mencionadas con los resultados secundarios: duración prolongada de la estancia (pLOS, definida como una duración de la estancia superior al percentil 75), complicaciones globales, complicaciones intrahospitalarias, complicaciones postoperatorias, reingresos y visitas a urgencias en el plazo de 1 año. Además, para cada una de las puntuaciones de fragilidad, se optimizaron los puntos de corte (la mejor combinación de sensibilidad y especificidad) para la no fragilidad y la fragilidad, de forma que las puntuaciones determinaran los grupos de bajo y alto riesgo de muerte teniendo en cuenta las tasas de mortalidad en el plazo de 1 año. Los *hazard ratios* (HR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% se calcularon mediante modelos de regresión de Cox. Para evaluar la capacidad discriminativa de los modelos de regresión de Cox se utilizó el índice C de Harrell, cuyos valores > 0,80 indicaban que el modelo era robusto. Además, se calculó el método Greenwood-Nam D'Agostino (GND) para evaluar la calibración en las tasas de mortalidad a un año en todos los modelos de supervivencia evaluados (un valor $p \geq 0,05$ indica una buena calibración) [Demler OV, Paynter NP, Cook NR. Tests of calibration and goodness-of-fit in the survival setting. *Stat Med.* 2015;34(10):1659-1680. doi:10.1002/sim.6428]. Además, también se calculó el criterio de información de Akaike (AIC), los valores más bajos de AIC indican un mejor modelo. Por último, se realizaron pruebas de razón de verosimilitud parcial para determinar el mejor modelo de regresión de Cox entre los definidos para cada una de las puntuaciones de fragilidad. Para ello, se identificaron las variables potenciales que podrían ser consideradas como factores de confusión (previamente se comprobó si existía relación con la mortalidad a 1 año) y se añadieron a cada una de las puntuaciones de riesgo. A continuación, se siguieron los mismos procedimientos estadísticos para evaluar la capacidad de discriminación y la calibración del modelo. De manera adicional, se evaluó la relación entre los grupos de fragilidad establecidos por cada una de las escalas y los resultados de morbilidad mediante el test Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher cuando fue necesario).

Finalmente, se evaluó el cambio de la Calidad de Vida mediante el cuestionario FLIC a lo largo del estudio (DIF FLIC). Para ello, se definió dicho cambio como la diferencia entre la medición pre-intervención (FLIC PRE) y la post-intervención (FLIC POST), de manera que un valor negativo en dicho cambio indique una mejoría. Con el fin de evaluar las diferencias estadísticamente significativas entre las variables sociodemográficas, clínicas y de resultado arriba

mencionadas en el DIF FLIC, se hizo uso de los test no paramétricos de Wilcoxon y Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Todos los procedimientos estadísticos se llevaron a cabo utilizando SAS System (SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.) versión 9.4 , y R 3.6. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

La parte estadística fue llevada a cabo por Urko Aguirre, licenciado en Matemáticas (2001) y Máster en Telecomunicaciones (2003) por la Universidad del País Vasco UPV/EHU. Desde el 2004 trabaja como bioestadístico de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (Osakidetza – Servicio Vasco de Salud), donde presta apoyo metodológico y estadístico al personal de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Barrualde-Galdakao. Tiene una amplia experiencia participando (como investigador colaborador y/o investigador principal) en numerosos proyectos de investigación públicos competitivos financiados por el Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Instituto Carlos III y de ámbito europeo. Su principal campo de investigación es el desarrollo, validación y aplicación de modelos predictivos estadísticos, metodología para el tratamiento de datos faltantes y la aplicación de minería de datos a las ciencias médicas. Ha publicado más de 100 artículos en revistas de impacto. Es miembro activo de uno de los grupos de investigación de la «Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS)» financiada por el Instituto de Salud Carlos III. Está acreditado como estadístico europeo desde septiembre de 2023.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ESTUDIO RETROSPECTIVO (FRÁGIL I)

a. Análisis descriptivo de la muestra

i. Datos demográficos

En la muestra fueron incluidos 172 pacientes. La distribución por sexos mostró que un 58,7% fueron varones (101 varones), con una edad mayor o igual a 65 años que fueron intervenidos de cirugía colorrectal oncológica entre enero de 2017 y junio de 2018. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento durante un año.

La edad media fue de 75,7 (5,58) años. En cuanto al IMC, un 70,8 % de los pacientes superaba los 25 kg/m² de IMC.

Variables	N(%)
Sexo	
Hombre	101 (58.72)
Mujer	71 (41.28)
Edad	
Media (sd)	75.78 (5.58)
Mediana (P25-P75)	76 (71.5 - 80)
IMC	
<25	46 (29.11)
>=25	112 (70.89)

Tabla 14. Variables demográficas del estudio FRAIL - 1.

ii. Riesgo ASA

El análisis del riesgo ASA preoperatorio nos señala que el 45,9% de los pacientes fueron clasificados como ASA II, 45,3% como ASA III, 5,81% como ASA IV y un 2.91% fueron ASA I.

Variable	N(%)
ASA	
I	5 (2.91)
II	79 (45.93)
III	78 (45.35)
IV	10 (5.81)

Tabla 15. Variable ASA. Estudio FRAIL-I.

iii. Comorbilidades

El análisis de comorbilidades fue muy heterogéneo y queda reflejado en la tabla 16. La hipertensión arterial fue la condición comórbida más frecuente siendo detectada en dos tercios de los pacientes (66,2%). La media de la estancia hospitalaria fue de 6 días (rango intercuartílico: 5-12). Los detalles de las características demográficas son presentados en la tabla 16.

COMORBILIDADES	N(%)
<i>Diabetes mellitus</i>	37 (21.51)
<i>ICC (Insuficiencia cardiaca congestiva)</i>	21 (12.21)
<i>HTA con medicación</i>	114 (66.28)
<i>ACV y AIT</i>	21 (12.21)
<i>Estado funcional</i>	
Independiente	111 (64.53)
Parcialmente independiente	59 (34.30)
Totalmente dependiente	2 (1.16)
<i>IAM</i>	12 (6.98)
<i>EPOC y Neumonía</i>	12 (6.98)
<i>IQ cardiaca, STENT y/o ANGINA</i>	14 (8.14)
<i>Alteraciones cognitivas</i>	34 (19.77)
<i>Enfermedad vascular</i>	22 (12.79)
<i>Déficit neurológico</i>	38 (22.09)
<i>Movilidad</i>	
Limitado a la cama	4 (2.33)
Sale de la cama	62 (36.05)
Sale de casa	106 (61.63)
<i>Problemas neuropsicológicos</i>	
Demencia severa	5 (2.91)
Demencia media	53 (30.81)
No problemas neurológicos	114 (66.28)
<i>Polimedicación</i>	117 (68.02)
<i>Fracaso renal</i>	18 (10.47)
<i>Disnea</i>	32 (18.60)
Residencia	1 (0.58)
SNC	50 (29.07)

Tabla 16. Análisis descriptivo de la muestra.

b. Distribución según las escalas de fragilidad

Los pacientes fueron categorizados en grupos de fragilidad acorde a los datos de mortalidad, como se muestra en la tabla 17.

Así el 25% de los pacientes presentaron riesgo alto de fragilidad, teniendo en cuenta la escala G8-R. Un porcentaje del 33,33% de los pacientes fueron considerados muy frágiles basándonos en la escala MFI y RAI – A demostró un 41,7% de pacientes muy frágiles. Todas las escalas mostraron datos estadísticamente significativos. A pesar de que el porcentaje de pacientes muy frágiles variaba entre una escala y otra podemos asumir que más de un tercio de nuestra muestra mostraba una fragilidad elevada.

En cambio, la escala ASA no mostró datos estadísticamente significativos.

	N. evento/N. total (%)	HR (95% IC))	p-valor	C-index (se)
Grupos de riesgo				
G8-R				0.80 (0.05) ^a
<8	7/28 (25)	26.41 (3.25, 214.7)	<0.001	
8-9	4/52 (7.69)	7.36 (0.82, 65.81)	0.07	
>=10	1/92 (1.09)	Reference		
MFI				0.867 (0.04) ^a
<=4	1/126 (0.79)	Reference		
5	2/19 (10.53)	49.28 (6.24, 389.19)	<0.001	
>=6	9/27 (33.33)	13.83 (1.25, 152.5)	0.03	
RAI-A				0.85 (0.04) ^a
<30	1/121 (0.83)	Reference		
30-43	6/39 (15.38)	59.66 (6.95, 512.3)	<0.001	
>=43	5/12 (41.67)	20.61 (2.48, 171.2)	0.005	
ASA				0.649 (0.07) ^a
I-II	3/84 (3.57)	Reference		
III	7/78 (8.97)	6.28 (1.05, 37.62)	0.04	
IV	2/10 (20)	2.60 (0.67, 10.04)	0.17	

Tabla 17. Valores no ajustados categorizando a los pacientes en grupos de fragilidad.

Los valores no ajustados mostraron que los pacientes con MFI por encima de 5 puntos (HR [95% IC]: 33.6 [4.34,260.4], p <0.001), con una puntuación de RAI-A por encima de 37 puntos (HR [95% IC]: 26.8

[5.87,122.6, p <0.001) y un G8-R más bajo que 8 (HR [95% CI]: 8.15 [2.59,25.71], p<0.001) tenían más posibilidades de morir durante el primer año tras la cirugía. En cambio, la clasificación de ASA no estaba fuertemente asociada con la mortalidad a un año. Pacientes con ASA III-IV obtuvieron un HR (95% IC) de: 2.99 (0.81,11.03), p=0.1. (Tabla 18).

	N. evento/N. total (%)	HR (95% IC)	p-valor	C-index (se)
G8-R				0.72 (0.07)
<8	7/28 (25)	8.15 (2.59, 25.71)	<0.001	
>=8	5/144 (3.47)	Reference		
MFI				0.84 (0.04)
<=4	1/126 (0.79)	Reference		
>=5	11/46 (23.79)	33.60 (4.34, 260.4)	<0.001	
RAI-A				0.84 (0.05)
<37	2/141 (1.42)	Reference		
>=37	10/31 (32.26)	26.84 (5.87, 122.6)	<0.001	
ASA				0.63 (0.063) ^a
I-II	3/84 (3.57)	Reference		
III-IV	9/88 (10.23)	2.99 (0.81, 11.03)	0.10	

Tabla 18. Valores no ajustados categorizando a los pacientes en dos grupos de riesgo.

Después de ajustar los valores con los factores de confusión se obtuvieron resultados similares.

En los análisis ajustados, los valores de C-Index fueron de 0.63 (clasificación ASA), 0.89 (RAI-A y MFI), G8-R obtuvo un valor intermedio (C-index de 0,86) (Tabla 19). Todos los modelos de regresión de Cox desarrollados mostraron una calibración aceptable. Comparando los valores correspondientes de AIC, las diferencias entre las escalas fueron estadísticamente significativas excepto las siguientes comparaciones: G8-R vs MFI ($p = 0.21$); G8-R vs RAI-A ($p = 0.25$); and MFI vs RAI-A ($p = 0.32$).

Categorías continuas	HR (95% IC)	p-valor	C-index (se)
G8r	0.475 (0.341, 0.622)	<0.001	0.827 (0.045)
MFI	1.633 (1.353, 1.97)	<0.001	0.893 (0.029)
RAI-A	1.17 (1.10, 1.25)	<0.001	0.898 (0.029)
ASA		0.10	0,63 (0.063)

Tabla 19. Análisis ajustados de G8, MFI, RAI-A y ASA.

c. Mortalidad de la muestra

En total, 6.98% de los pacientes murieron durante el primer año de cirugía.

Mortalidad a un año	N%
No	160 (93.02)
Sí	12 (6.98)

Tabla 20. Mortalidad de la muestra.

Del mismo modo, basándonos en las escalas de fragilidad podemos comprobar que aquellos pacientes con valores medios de 7,17 (1,94) en el G8-R, MFI de 6,33 (1,78) y RAI-C de 40,33 (5,99) tenían más probabilidad de morir durante el primer año postoperatorio (Tabla 21).

Mortalidad a un año	G8-R	MFI	RAI-A
No	9.76 (1.91)	3.22 (1.80)	25.49 (7.96)
Sí	7.17(1.94)	6.33 (1.78)	40.33 (5.99)
HR (95% CI)	0.49 (0.35, 0.67)	1.63 (1.35, 1.97)	1.17 (1.10, 1.25)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 21. Relación entre la mortalidad a un año y las escalas de fragilidad.

OR (95% CI): Odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. HR(95% CI): Hazard ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Los valores no ajustado de la tabla fueron obtenidos de la regresión logística (EHP, complicaciones totales, complicaciones intrahospitalarias, complicaciones postquirúrgicas, readmisiones y visitas al Sº de Urgencias) o la regresión de Cox (mortalidad a un año).

d. Variables secundarias

En cuanto a las variables secundarias, la estancia prolongada fue detectada en el 24.4% de los pacientes, la estancia hospitalaria prolongada se define como aquella mayor al percentil 75 (13 días).

Variables secundarias	N (%)
Muestra	172
Estancia hospitalaria prolongada (EHP)	
No	130 (75.58)
Sí	42 (24.42)

Tabla 22. Estancia hospitalaria.

Las complicaciones postoperatorias fueron detectadas en el 43% de los pacientes de la muestra, 19.7% ocurrieron durante la hospitalización y el 27.3% después del alta hospitalaria. Además, 39.53% de los pacientes visitaron el servicio de urgencias y el 21.5% fueron readmitidos después del primer año de cirugía.

Variables secundarias	N (%)
Complicaciones durante el ingreso	
No	138 (80.23)
Sí	34 (19.77)
Complicaciones tras el alta hospitalaria	
No	125 (72.67)
Sí	47 (27.33)

Tabla 23. Complicaciones durante el ingreso y tras el alta hospitalaria.

Además, 39.53% de los pacientes visitaron el servicio de urgencias y el 21.5% fueron readmitidos después del primer año de cirugía.

VARIABLES SECUNDARIAS	N (%)
Readmisiones durante un año	
No	135 (78.49)
Sí	37 (21.51)
Visitas al Sº Urgencias	
No	104 (60.47)
Sí	68 (39.53)

Tabla 24. Readmisiones y visitas al Sº. de Urgencias.

Teniendo en cuenta las variables secundarias y su relación con las escalas de fragilidad, encontramos que:

Se obtuvieron unos valores medios de: 3.44 (1.97) para la escala MFI y 26.5 (8.69) para la escala RAI-A y 9.58 para la escala G8-R (Tabla 25).

Los pacientes que obtuvieron un MFI y una RAI-C mayor tenían más probabilidad de experimentar eventos adversos. Por ejemplo, los pacientes con valores medios de RAI-A de 32.9 (8.4) desarrollaron complicaciones y aquellos con 21.6 (4.94) no lo hicieron ($p < 0.001$). Las demás variables se muestran en la Tabla 25.

	G8-R	MFI	RAI-A
Muestra	9.58 (2.02)	3.44 (1.97)	26.53 (8.69)
Estancia hospitalaria prolongada			
No	9.95 (2.02)	3.03 (1.67)	24.25 (7.47)
Sí	8.40 (1.49)	4.69 (2.28)	33.57 (8.50)
OR (95% CI)	0.65 (0.53, 0.80)	1.55 (1.27, 1.89)	1.13 (1.08, 1.18)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001
Complicaciones totales			
No	10.65 (1.63)	2.45 (1.20)	21.66 (4.94)
Sí	8.15 (1.56)	4.74 (2.02)	32.97 (8.40)
OR (95% CI)	0.37 (0.28, 0.50)	2.51 (1.90, 3.33)	1.25 (1.17, 1.34)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001
Complicaciones intrahospitalarias			
No	9.90 (2.02)	3.09 (1.71)	24.72 (7.86)
Sí	8.26 (1.42)	4.85 (2.30)	33.85 (8.14)

	G8-R	MFI	RAI-A
OR (95% CI)	0.64 (0.51, 0.80)	1.56 (1.27, 1.93)	1.12 (1.07, 1.17)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001
Complicaciones postquirúrgicas			
No	10.18 (1.81)	2.97 (1.75)	24.19 (7.57)
Sí	7.96 (1.63)	4.68 (1.99)	32.74 (8.49)
OR (95% CI)	0.48 (0.37, 0.62)	1.60 (1.31, 1.96)	1.12 (1.07, 1.17)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001
Readmisiones durante un año			
No	9.91 (2.04)	3.18 (1.88)	25.05 (8.23)
Sí	8.35 (1.42)	4.38 (2.00)	31.92 (8.27)
OR (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)	1.34 (1.12, 1.61)	1.09 (1.05, 1.14)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001
Visitas al S° Urgencias			
No	10.26 (1.99)	2.94 (1.81)	23.90 (7.66)
Sí	8.53 (1.58)	4.19 (1.96)	30.54 (8.69)
OR (95% CI)	0.60 (0.49, 0.73)	1.42 (1.19, 1.70)	1.10 (1.06, 1.14)
p-value	<0.001	<0.001	<0.001

Tabla 25. La estancia hospitalaria prolongada se define como aquella mayor al percentil 75 (13 días).

OR (95% CI): Odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. HR(95% CI): Hazard ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Los valores no ajustado de la tabla fueron obtenidos de la regresión logística (EHP, complicaciones totales, complicaciones intrahospitalarias, complicaciones postquirúrgicas, readmisiones y visitas al S° de Urgencias) o la regresión de Cox (mortalidad a un año).

Las complicaciones que se tuvieron en cuenta, con sus respectivos porcentajes se muestran en la Tabla 26. En esta tabla no se dividen las complicaciones en complicaciones durante el ingreso o fuera de él. Hace referencia al tipo de complicación en sí, independientemente del momento en el que surgió.

COMPLICACIONES		
Fuga de anastomosis	23	13,33%
Infección de herida quirúrgica	24	13,95%
Otras complicaciones quirúrgicas (*)	46	26,74%
Complicaciones cardiológicas	11	6,39%
Complicaciones respiratorias	24	13,95%
Complicaciones neurológicas	15	8,72%

COMPLICACIONES		
Trombosis	3	1,74%
Fallo renal	17	9,88%
Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva	7	4,06%
Necesidad de transfusión sanguínea	20	11,62%

Tabla 26. Complicaciones.

(*) Otras complicaciones quirúrgicas como infección intraabdominal, evisceración, sangrado intraabdominal...

Las asociaciones de los grupos de fragilidad de riesgo establecidos con las variables de interés están indicadas en la tabla 14.

Resultados	Bajo riesgo	Alto riesgo	p-value
G8R	≥8	<8	
Total en la cohorte	144	28	
Estancia hospitalaria prolongada	31 (21.53)	11 (39.29)	0.06
Complicaciones totales	49 (34.03)	25 (89.29)	<0.001
Complicaciones durante el ingreso	23 (15.97)	11 (39.29)	0.008
Complicaciones postquirúrgicas	29 (20.14)	18 (64.29)	<0.001
Reingresos	26 (18.06)	11 (39.29)	0.02
Visitas al S ^o de Urgencias (1 año)	49 (34.03)	19 (67.86)	0.001

MFI score	≤4	≥5	
Total en la cohorte	126	46	
Estancia hospitalaria prolongada	20 (15.87)	22 (47.83)	<0.001
Complicaciones totales	33 (26.19)	41 (89.13)	<0.001
Complicaciones intrahospitalarias	16 (12.70)	18 (39.13)	<0.001
Complicaciones postquirúrgicas	21 (16.67)	26 (56.52)	<0.001
Reingresos	20 (15.87)	17 (36.96)	0.006
Visitas al S ^o de Urgencias (1 año)	39 (30.95)	29 (63.04)	<0.001

Resultados	Bajo riesgo	Alto riesgo	p-value
RAI-A score	<37	≥37	
Total en la cohorte	141	31	
Estancia hospitalaria prolongada	26 (18.44)	16 (51.61)	<0.001
Complicaciones totales	46 (32.62)	28 (90.32)	<0.001
Complicaciones intrahospitalarias	20 (14.18)	14 (45.16)	<0.001
Complicaciones postquirúrgicas	30 (21.28)	17 (54.84)	0.001
Reingresos	26 (18.44)	11 (35.48)	0.052
Visitas al Sº de Urgencias (1 año)	49 (34.75)	19 (61.29)	0.008
ASA	I-II	III-IV	
Total en la cohorte	84	88	
Estancia hospitalaria prolongada	15 (17.86)	27 (30.68)	0.05
Complicaciones totales	26 (30.95)	48 (54.55)	0.002
Complicaciones intrahospitalarias	12 (14.29)	22 (25)	0.09
Complicaciones postquirúrgicas	15 (17.86)	32 (36.36)	0.01
Reingresos	16 (19.05)	21 (23.86)	0.46
Visitas al Sº de Urgencias (1 año)	24 (28.57)	44 (50)	0.005

Tabla 27. Asociación de los grupos de bajo y alto riesgo con las diferentes variables.

2. ESTUDIO PROSPECTIVO (ESTUDIO FRÁGIL II)

a. Análisis descriptivo de la muestra

La muestra constaba de 141 pacientes (96 hombres; 68,09%), con una edad mayor o igual a 65 años que fueron intervenidos de cirugía colorrectal oncológica entre abril del 2020 y abril del 2022.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de un año.

La mayor parte de los pacientes de la muestra tenían un IMC por encima de 25 kg/m² (68,94%).

	N (%)
SEXO	
Hombre	96(68.09)
Mujer	45(31.91)
IMC	
<25	41(31.06)
>=25	91(68.94)

Tabla 28. Variables demográficas.

Teniendo en cuenta las escalas que no eran de fragilidad encontramos que la mayor parte de los pacientes fueron clasificados como ASA II (39,01%) y ASA III (51,06%), tan sólo el 1% fueron ASA I, y el 9,22% fueron ASA IV.

ASA	N (%)
1	1(0.71)
2	55(39.01)
3	72(51.06)
4	13(9.22)

Tabla 29. Variable ASA.

Del mismo modo, como observamos en la Tabla 30, la mayor parte de los pacientes eran independientes para las actividades de la vida diaria (92% de los pacientes presentaron un Barthel por encima de 60).

BARTHEL	
<=60	5(7.81)
>60	59(92.19)

Tabla 30. Número de pacientes y sus porcentajes con respecto a la escala Barthel.

Además, se recogió también si los pacientes habían recibido quimio-radioterapia neo y adyuvante para comprobar si ésta podría estar influyendo los resultados.

QUIMIO NEOADYUVANTE	
0	110(78.01)
1	31(21.99)
QUIMIO ADYUVANTE	
0	117 (82.98)
1	24 (17.02)

Tabla 31. Uso de tratamiento quimioterápico.

Igualmente y al ser un estudio postpandemia covid-19 recogimos datos de vacunación covid y observamos que durante el seguimiento de nuestros pacientes la gran mayoría fueron vacunados (83%) pero pese a ello el 62% contrajeron la enfermedad. Los datos demográficos y clínicos se muestran en la Tabla 32.

Vacuna COVID	
No	23 (16.91)
Sí	113 (83.09)
COVID	
No	51 (37.50)
Sí	85 (62.50)

Tabla 32. Datos demográficos y clínicos de la muestra.

Teniendo en cuenta los datos clínicos, podemos concluir que la hipertensión arterial fue la condición comórbida más frecuente siendo detectada en dos tercios de los pacientes (66%). El resto de datos clínicos, con sus respectivos porcentajes se muestran en la Tabla 33.

	N (%)
DMTII	
No	99(72.26)
Sí	38(27.74)
ICC	
No	88(64.23)
Sí	49(35.77)
HTA	
No	48(34.04)
Sí	93(65.96)
ACV/AIT	
No	127(90.07)
Sí	14(9.93)
IAM	
No	135(95.74)
Sí	6(4.26)
EPOC	
No	102(72.34)
Sí	39(27.66)
IQ CARDIACA/STENT/ANGINA	
No	137(97.16)
Sí	4(2.84)
ENFERMEDAD VASCULAR	
No	129(91.49)
Sí	12(8.51)
ACV con deficit neurologico	
No	134(95.04)
Sí	7(4.96)

Tabla 33. Datos clínicos.

b. Prevalencia de fragilidad de nuestra muestra

Al igual que en el estudio retrospectivo los pacientes fueron categorizados en grupos de fragilidad acorde a los datos de mortalidad, aplicando los puntos de corte obtenidos en el estudio retrospectivo y aquellos obtenidos en el estudio prospectivo. (Tabla 34)

Centrándonos en los puntos de corte conseguidos en el estudio retrospectivo y utilizándolos para el estudio prospectivo, vemos que los pacientes con un MFI por encima de 5 puntos presentaban más mortalidad, también se hicieron categorías nuevas con este nuevo estudio y se observó que los pacientes con una puntuación mayor de 4 (HR (95% IC): 4.31 (1.20, 15.46, p: 0.03)) tenían más posibilidades de morir durante el primer año tras la cirugía. Las categorías antiguas conseguidas en el primer estudio piloto retrospectivo obtuvieron mejores resultados que aquellos obtenidos mediante el estudio prospectivo, con un valor de p de 0.06. El punto de corte 5 discrimina mejor que el punto de corte 4.

En cambio y a diferencia del MFI, para el RAI no pudimos utilizar los mismos puntos de corte. RAI-A y RAI-C son escalas distintas y lo que hemos visto es que cada una tiene sus propios puntos de corte y que estas dos escalas no son comparables en cuanto a predecir mortalidad basándonos en sus categorías de fragilidad. La escala RAI-C con el punto de corte de 28 discrimina muy bien la mortalidad con una p de 0.008.

Del mismo modo, en el estudio prospectivo, el ASA no se asocia a la mortalidad a un año. Pacientes con ASA III-IV obtuvieron un (HR (95% IC): 4.08 (0.91, 18,21, p: 0.07)).

En los análisis ajustados los valores de C-index fueron de 0.63 para la clasificación ASA y de valores comprendidos entre 0,68 – 0,83 para las escalas de MFI y RAI-C. Estas dos escalas presentan mayor robustez estadística comparándola con la escala ASA. (Tablas 34 y 35)

ANÁLISIS NO AJUSTADO					
	N evento/N total (%)	HR (95% CI)	p-value	C-statistic (95% CI)	GND test
Variables continuas					
MFI	-	1.80 (1.027, 2.56)	0.001	0.72 (0.58, 0.86)	0.05
RAI-C	-	1.09 (1.04, 1.14)	<0.001	0.66 (0.55, 0.77)	0.04
Categorías					
MFI				0.68 (0.5, 0.73)	0.08
<5	5/99 (5.05)	Reference			
≥5	9/42 (21.43)	4.57 (1.53, 13.64)	0.006		
MFI				0.66 (0.55, 0.77)	0.03
<4	3/74 (4.05)	Reference			
≥4	11/67 (16.18)	4.31 (1.20, 15.46)	0.03		

ANÁLISIS NO AJUSTADO					
	N evento/N total (%)	HR (95% CI)	p-value	C-statistic (95% CI)	GND test
RAI-A				0.59 (0.50, 0.71)	
<37	1/73 (1.70)	Reference			
≥37	13/68 (19.12)	2.52 (0.84, 7.52)	0.10		
RAI-C				0.74 (0.67, 0.81)	0.08
<28	9/114 (7.89)	Reference			
≥28	5/27 (18.52)	15.49 (2.03, 118.5)	0.008		
ASA				0.63 (0.53, 0.73)	0.05
I-II	2/56 (3.57)	Reference			
III-IV	12/85 (14.11)	4.08 (0.91, 18.21)	0.07		

Tabla 34. N evento/N total: Número de pacientes que murieron/total de pacientes en su correspondiente categoría. HR (95% CI): Hazard ratio y su correspondiente intervalo de confianza. s.e.: standard error. AIC: Akaike's Information Criteria.

ANÁLISIS AJUSTADO					
	N evento/N total (%)	HR (95% CI)	p-valor	C-statistic (95% CI)	GND test
Variables continuas					
MFI	-	1.73 (1.23, 2.44)	0.002	0.82 (0.69, 0.96)	0.05
RAI-C	-	1.12 (1.04, 1.19)	<0.001	0.81 (0.69, 0.92)	0.047
Categorías					
MFI				0.81 (0.69, 0.93)	0.06
<5	5/99 (5.05)	Reference			
≥5	9/42 (21.43)	3.47 (0.94, 12.79)	0.06		
MFI				0.83 (0.72, 0.94)	0.07
<4	3/74 (4.05)	Reference			
≥4	11/67 (16.18)	5.33 (1.66, 17.18)	<0.001		
RAI-C				0.68 (0.55, 0.81)	0.08
<37	1/73 (1.70)	Reference			
≥37	13/68 (19.12)	2.07 (0.66, 6.54)	0.21		
RAI-C				0.78 (0.71, 0.85)	0.09
<28	9/114 (7.89)	Reference			
≥28	5/27 (18.52)	13.27 (1.73, 101.97)	0.01		

ANÁLISIS AJUSTADO					
	N evento/N total (%)	HR (95% CI)	p-valor	C-statistic (95% CI)	GND test
ASA				0.63 (0.53, 0.73)	0.05
I-II	2/56 (3.57)	Reference			
III-IV	12/85 (14.11)	4.08 (0.91, 18.21)	0.07		

Tabla 35. N evento/N total: Número de pacientes que murieron/total de pacientes en su correspondiente categoría. HR (95% CI): Hazard ratio y su correspondiente intervalo de confianza. s.e.: standard error. AIC: Akaike's Information Criteria. La escala MFI está ajustada por edad, sexo, quimioterapia neoadyuvante. La escala RAI – C esta ajustada mediante quimioterapia neoadyuvante, enfermedad vascular, ACV/AIT.

c. Mortalidad de la muestra

En total, 9.93% de los pacientes murieron durante el primer año tras la cirugía, como se muestra en la tabla 19, con valores estadísticamente significativos.

	N(%)	RAI-C		MFI	
		Media (SD)	Mediana (P25 - P75)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)
Mortalidad al año					
No	127 (90.07)	27.96 (7.80)	26.00 (23.00, 32.0)	3.24 (1.56)	3.00 (2.00, 5.0)
Sí	14 (9.93)	35.93 (5.99)	35.50 (33.00, 39.0)	4.79 (1.97)	5.00 (4.00, 6.0)
HR (95% CI)		1.09 (1.04, 1.14)		1.80 (1.27, 2.56)	
p-value		<0.001		0.001	

Tabla 36. La estancia hospitalaria prolongada definida como una estancia hospitalaria mayor que el p75 (9 días).

i. Variables secundarias:

Teniendo en cuenta las variables secundarias, la estancia prolongada fue detectada en el 19.86% de los pacientes como se muestra en la Tabla 37.

Los pacientes que tuvieron una estancia prolongada fueron aquellos pacientes que mostraron un valor de RAI-C medio de 30,61 y un valor mediano de MFI de 3,5.

		RAI-C		MFI	
	N(%)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)
Estancia prolongada					
No	113 (80.14)	28.29 (7.49)	27.00 (23.00, 33.0)	3.36 (1.59)	3.00 (2.00, 5.0)
Sí	28 (19.86)	30.61 (9.69)	28.00 (25.50, 35.5)	3.50 (1.97)	3.50 (2.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.04 (0.99, 1.09)		1.05 (0.82, 1.35)	
p-valor		0.17		0.70	

Tabla 37. La estancia hospitalaria prolongada definida como una estancia hospitalaria mayor que el p75 (9 días).

El 66% de los pacientes tuvieron complicaciones durante el año de seguimiento, el 4% las tuvieron durante el ingreso, y 65% de los pacientes sufrieron complicaciones después de la intervención, durante el ingreso y tras el alta hospitalaria. Los valores medios y medianas de las escalas RAI y MFI se exponen en la Tabla 38.

Los pacientes con valores altos de fragilidad obtenidos tanto por MFI como con RAI experimentaron más eventos adversos. Por ejemplo, los pacientes con valores medios de RAI-C de 29.99 sufrieron más complicaciones comparándolos con los que obtuvieron puntuaciones más bajas con resultados estadísticamente significativos.

		RAI-C		MFI	
	N(%)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)
Complicaciones globales					
No	48 (34.04)	26.35 (8.69)	24.00 (22.00, 29.0)	2.94 (1.78)	3.00 (1.50, 4.0)
Sí	93 (65.96)	29.99 (7.34)	29.00 (25.00, 36.0)	3.62 (1.56)	4.00 (2.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.07 (1.01, 1.12)		1.30 (1.04, 1.63)	
p-value		0.01		0.02	

	N(%)	RAI-C		MFI	
		Media (SD)	Mediana (P25 - P75)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)
Complicaciones durante el ingreso					
No	135 (95.74)	28.52 (7.95)	27.00 (23.00, 33.0)	3.36 (1.65)	3.00 (2.00, 5.0)
Sí	6 (4.26)	34.00 (7.46)	37.00 (27.00, 40.0)	4.17 (2.04)	4.50 (3.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.07 (0.98, 1.17)		1.34 (0.82, 2.18)	
p-value		0.11		0.25	
Complicaciones tras el alta					
No	48 (34.04)	26.35 (8.69)	24.00 (22.00, 29.0)	2.94 (1.78)	3.00 (1.50, 4.0)
Sí	93 (65.96)	29.99 (7.34)	29.00 (25.00, 36.0)	3.62 (1.56)	4.00 (2.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.07 (1.01, 1.12)		1.30 (1.04, 1.63)	
p-value		0.01		0.02	

Tabla 38. La estancia hospitalaria prolongada definida como una estancia hospitalaria mayor que el p75 (9 días).

En cuanto a los reingresos y las visitas al S°. Urgencias podemos concluir que el 28% de los pacientes de la muestra fueron reingresados y 58% de los pacientes visitaron el S° de Urgencias.

Valores medios de 33 para RAI-C reingresaron más que aquellos con valores más bajos, las demás variables secundarias con sus respectivos valores medios de MFI y de RAI-C se muestran en la Tabla 39.

Las dos escalas mostraron datos estadísticamente significativos para RAI y MFI en el caso de los reingresos, en cambio sólo RAI mostró datos estadísticamente significativos para las visitas al S°. de Urgencias.

	N(%)	RAI-C		MFI	
		Media (SD)	Mediana (P25 - P75)	Media (SD)	Mediana (P25 - P75)
Reingresos					
No	101 (71.63)	26.93 (7.69)	25.00 (23.00, 31.0)	3.06 (1.55)	3.00 (2.00, 4.0)
Sí	40 (28.37)	33.35 (6.85)	33.00 (27.50, 39.5)	4.23 (1.67)	4.00 (3.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.11 (1.06, 1.17)		1.58 (1.23, 2.02)	
p-value		<0.001		<0.001	
Visitas a urgencias en el primer año					
No	59 (41.84)	26.98 (8.18)	25.00 (22.00, 32.0)	3.12 (1.61)	3.00 (2.00, 5.0)
Sí	82 (58.16)	30.02 (7.64)	28.00 (24.00, 37.0)	3.59 (1.68)	4.00 (2.00, 5.0)
OR (95% CI)		1.05 (1.01, 1.10)		1.19 (0.97, 1.46)	
p-value		0.03		0.10	

Tabla 39. La estancia hospitalaria prolongada definida como una estancia hospitalaria mayor que el p75 (9 días).

Las asociaciones de los grupos de fragilidad de riesgo establecidos con las variables de interés están indicadas en la Tabla 40. Del mismo modo se muestra como el ASA se relaciona con las variables de interés, vemos que el ASA no obtiene valores significativos en ninguna de sus variables.

Por ejemplo, los pacientes con valores de RAI-A por encima de 28 (grupo con alta fragilidad) presentan complicaciones en un 77% comparándolo con aquellos del grupo de baja fragilidad o bajo riesgo, con valores estadísticamente significativos.

El resto de variables asociadas con MFI, RAI-A y ASA se muestran en la tabla 20 junto a sus valores de p.

	Bajo riesgo	Alto riesgo	p-value
MFI score	≤4	≥5	
No. en la cohorte	99	42	
Estancia prolongada	17 (17.2)	11 (26.2)	0.32
Complicaciones totales	62 (62.6)	31 (73.8)	0.28
Complicaciones intrahospitalarias	3 (3.0)	3 (7.1)	0.52
Complicaciones posthospitalarias	62 (62.6)	31 (73.8)	0.28
Readmisiones al año	21 (21.2)	19 (45.2)	0.007
Visitas a urgencias	55 (55.6)	27 (64.3)	0.44
RAI-C score	<28	≥28	
No. en la cohorte	73	68	
Estancia prolongada	14 (19.2)	14 (20.6)	0.84
Complicaciones totales	40 (54.8)	53 (77.9)	<0.001
Complicaciones intrahospitalarias	2 (2.7)	4 (5.9)	0.61
Complicaciones posthospitalarias	40 (54.8)	53 (77.9)	<0.001
Readmisiones al año	10 (13.7)	30 (44.1)	<0.001
Visitas a urgencias	37 (50.7)	45 (66.2)	0.09
ASA	I-II	III-IV	
No. en la cohorte	56	85	
Estancia prolongada	17 (30.4)	11 (12.9)	0.02
Complicaciones totales	33 (58.9)	60 (70.6)	0.21
Complicaciones intrahospitalarias	4 (7.1)	2 (2.4)	0.34
Complicaciones posthospitalarias	33 (58.9)	60 (70.6)	0.21
Readmisiones al año	7(12.5)	33 (38.8)	0.001
Visitas a urgencias	27 (48.2)	55 (64.7)	0.08

Tabla 40. Asociación de los grupos de riesgo de fragilidad y las diferentes variables.
Los valores expresan frecuencia en porcentaje.

En la Tabla 41 se muestran los valores de calidad de vida medida mediante la escala FLIC ya explicada anteriormente en el apartado de material y métodos. La muestra consta de 74 pacientes ya que no todos los pacientes respondieron al test FLIC un año tras la cirugía.

Se muestran los valores medios de FLIC PRE en la primera columna (calidad de vida antes de la intervención quirúrgica) y FLIC post (calidad de vida después de un año de seguimiento) junto con sus valores de p. que muestran valores no estadísticamente significativos en todas las filas, por lo que podemos concluir que en todos los pacientes la calidad de vida no se ve influida por ningún dato de comorbilidad o dato demográfico. Por ejemplo, los valores medios de FLIC PRE y POST en hombres y mujeres no presentan diferencias significativas, por lo que concluimos que el sexo no influye en la percepción de la calidad de vida ni antes ni después de la intervención. En las últimas columnas se muestra la diferencia entre el FLIC PRE y el FLIC POST y vemos que todas las filas muestran valores negativos, por lo que todos los pacientes independientemente de sus comorbilidades o datos demográficos mejoraron en cuanto a calidad de vida después de la intervención quirúrgica. El tratamiento quirúrgico de su neoplasia repercute positivamente en la calidad de vida de todos los pacientes. Y del mismo modo la diferencia de FLIC no muestra valores estadísticamente significativos, por lo que igualmente a las demás columnas esta diferencia no se ve influenciada por datos demográficos o datos clínicos.

N(%)		FLIC PRE		FLIC POST		Diferencia FLIC	
		Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor
SEXO		115.57 (38.79)	0.22	127.83 (36.07)	0.94	-12.26 (26.91)	0.33
Hombre	47 (63.51)						
Mujer	27 (36.499)	118.77 (42.84)		134.92 (27.63)		-16.15 (36.65)	
IMC		128.18 (23.82)	0.65	132.91 (25.32)	0.66	-4.73 (24.13)	0.68
≥ 25	25 (36.23)						
≤ 25	44 (63.77)	111.68 (44.47)		129.28 (36.34)		-17.60 (32.33)	
ASA		136.11 (29.71)	0.36	140.00 (27.78)	0.44	-3.89 (8.71)	0.68
2	22 (29.73)						
3	41 (55.41)	111.86 (42.63)		131.18 (34.17)		-19.32 (36.83)	
4	10 (13.51)	103.20 (35.96)		109.60 (33.57)		-6.40 (17.69)	
DM		128.41 (33.95)	0.20	132.64 (34.89)	0.24	-4.23 (20.60)	0.36
No	52 (71.23)						
Sí	21 (28.77)	98.36 (42.32)		126.86 (30.84)		-28.50 (37.44)	
ICC		118.50 (38.48)	0.98	131.82 (30.02)	0.46	-13.32 (34.42)	0.35
No	45 (61.64)						
Sí	28 (38.369)	113.93 (42.91)		128.14 (38.40)		-14.21 (23.68)	
HTA		132.62 (26.36)	0.26	142.92 (22.85)	0.32	-10.31 (22.51)	0.54
No	23 (31.08)						
Sí	51 (68.92)	107.74 (43.55)		123.30 (36.15)		-15.57 (34.29)	
ACV/AIT		120.56 (36.99)	0.07	135.81 (26.88)	0.046	-15.25 (31.65)	0.69
No	66 (89.19)						
Sí	8 (10.81)	86.00 (53.39)		87.00 (49.44)		-1.00 (11.60)	

		FLIC PRE		FLIC POST		Diferencia FLIC	
N(%)		Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor
BARTHEL							
≥ 60	46 (63.01)	113.00 (26.87)	0.66	94.00 (2.83)	0.11	19.00 (29.70)	0.22
≤ 60	27 (36.99)	116.94 (40.62)		132.53 (32.75)		-15.59 (29.66)	
IAM							
No	2 (5.41)	116.29 (40.21)	0.76	129.71 (33.27)	0.36	-13.43 (30.73)	0.41
Sí	35 (94.59)	132.00 .		154.00 .		-22.00 .	
EPOC							
No	73 (98.659)	121.81 (34.80)	0.69	134.77 (26.31)	0.54	-12.96 (31.60)	0.71
Sí	1 (1.35)	103.50 (50.01)		119.00 (46.08)		-15.50 (28.20)	
IQ CARDIACA/STENT							
No	56 (75.68)	116.29 (40.21)	0.76	129.71 (33.27)	0.36	-13.43 (30.73)	0.41
Sí	18 (24.31)	132.00 .		154.00 .		-22.00 .	
ALTERACIONES COGNITIVAS							
No	73 (98.65)	116.68 (44.45)	0.08	134.56 (35.89)	0.066	-17.88 (32.36)	0.95
Sí	1 (1.35)	116.82 (27.91)		120.91 (24.25)		-4.09 (23.65)	
ENF. VASCULAR							
No	56 (75.68)	115.94 (41.21)	0.98	131.63 (33.81)	0.23	-15.69 (31.46)	0.087
Sí	18 (24.32)	123.00 (28.12)		120.50 (27.87)		2.50 (10.25)	
ACV CON DÉF NEUROLOGICO							
No	69 (93.24)	114.94 (41.02)	0.75	131.91 (33.78)	0.57	-16.97 (29.26)	0.17
Sí	5 (6.76)	136.33 (7.51)		113.67 (19.86)		22.67 (15.01)	
QUIMIO PRE							
No	69 (93.24)	120.67 (36.62)	0.37	131.52 (32.89)	0.54	-10.85 (23.34)	0.85
Sí	5 (6.76)	73.33 (55.37)		118.00 (39.34)		-44.67 (76.17)	
QUIMIO POST							
No	57 (77.03)	121.00 (36.11)	0.14	131.29 (32.41)	0.56	-10.29 (23.21)	0.46
Sí	17 (22.97)	44.00 (31.11)		115.00 (55.15)		-71.00 (86.27)	
Vacuna COVID							
No	62 (83.78)	115.40 (28.05)	.42	132.80 (29.88)	0.47	-17.40 (31.21)	0.88
Sí	12 (16.22)	116.94 (41.65)		130.00 (33.96)		-13.06 (30.66)	
COVID							
No	8 (11.11)	115.83 (29.14)	0.97	127.33 (24.57)	0.82	-11.50 (31.65)	0.96
Sí	64 (88.89)	117.17 (44.65)		131.92 (36.95)		-14.75 (30.27)	

	N(%)	FLIC PRE		FLIC POST		Diferencia FLIC	
		Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor	Media (SD)	p-valor
	28 (38.89)						
	44 (61.11)						

Tabla 41. Calidad de vida mediante mediante la escala FLIC, antes y después de la intervención.
N: Frecuencia (porcentaje).

En la última tabla (Tabla 42) observamos la relación entre la calidad de vida y los eventos adversos ocurridos durante el año de seguimiento.

Como se observa en la tabla, los pacientes con una estancia prolongada tienen una pérdida de calidad de vida de 5.5 puntos. Aquellos que sufren complicaciones, la ganancia de calidad de vida es de 8.5 puntos, frente a la ganancia de 24 puntos observada en los que no sufren complicaciones. Del mismo modo, todos los pacientes que sufren eventos adversos muestran pérdidas en la calidad de vida comparándolos con aquellos que no los sufren.

Los pacientes que son reingresados o que muestran complicaciones tras la intervención muestran resultados estadísticamente significativos como se muestra en la Tabla 22.

	FLIC PRE	FLIC POST	DIF FLIC	
	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	p-valor
Estancia prolongada				0.059
No	115.23(39.57)	133.53(28.12)	-18.30(33.41)	
Sí	113.43(36.27)	107.93(43.82)	5.50(23.18)	
Complicaciones totales				0.035
No	115.52(36.32)	139.52(20.54)	-24.00(34.80)	
Sí	114.57(40.28)	123.16(36.66)	-8.59(31.05)	
Complicaciones hospitalarias				0.56
No	115.56(38.45)	129.67(32.22)	-14.11(33.36)	
Sí	91.00(57.98)	93.50(53.03)	-2.50(4.95)	
Complicaciones post-ingreso				0.035
No	115.52(36.32)	139.52(20.54)	-24.00(34.80)	
Sí	114.57(40.28)	123.16(36.66)	-8.59(31.05)	
Reingresos				0.001
No	118.29(38.92)	139.31(24.12)	-21.02(34.82)	
Sí	108.24(38.27)	107.88(38.07)	0.36(23.73)	
Visitas a urgencias				0.17
No	117.35(38.00)	135.15(26.76)	-17.81(29.37)	
Sí	113.56(39.46)	125.19(35.57)	-11.63(34.84)	
Mortalidad en el primer año				0.46
No	115.91(38.88)	129.75(32.86)	-13.85(30.50)	
Sí	107.56(39.06)	121.00(34.21)	-13.44(49.68)	

Tabla 42. Calidad de vida medida mediante la escala FLIC, antes y después de la intervención teniendo en cuenta los distintos eventos adversos ocurridos durante el seguimiento. N: Frecuencia (porcentaje)

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El envejecimiento progresivo de la población, la inversión de la pirámide poblacional y el aumento de la esperanza de vida a nivel global ha provocado que en nuestros sistemas de salud se atiendan a pacientes cada vez más ancianos con una buena calidad de vida. El avance obtenido por la medicina moderna en los distintos procedimientos quirúrgicos y en las medidas de soporte, han acercado tratamientos muy ambiciosos a pacientes en edades avanzadas de la vida, que hasta hace relativamente poco tiempo no estaban disponibles para ellos.

Estas circunstancias nos obligan a los profesionales sanitarios a integrar en nuestra práctica clínica habitual patologías prevalentes de los pacientes añosos, así como, planificar estrategias terapéuticas propias de este grupo poblacional. Por esta razón, uno de los aspectos importantes del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal y por ende del pronóstico del mismo es la evaluación de la fragilidad preoperatoria, ya que ésta es un factor determinante en el curso evolutivo de la enfermedad de estos pacientes.

La fragilidad es un síndrome multidimensional caracterizado por un declive de las funciones fisiológicas del organismo y se define como un estado de mayor vulnerabilidad a eventos adversos que conlleva un aumento del riesgo de dependencia, deterioro funcional, morbilidad y mortalidad.

En las últimas décadas han aumentado progresivamente los estudios de valoración de la fragilidad que han evidenciando la existencia de una sólida asociación entre ésta y el aumento de la morbimortalidad en todos los procesos médicos y quirúrgicos (Kazaure *et al.*, 2020). En lo que respecta a los pacientes quirúrgicos hay mucha bibliografía en cirugía ortopédica (Wong *et al.*, 2023) y cirugía cardíaca (Emmert *et al.*, 2022), pero escasa en cirugía general y menor aun con pacientes oncológicos, que ya de por sí, por su enfermedad de base, son aun más frágiles.

No obstante, la imprecisión a la hora de estandarizar conceptos y la falta de herramientas adecuadas para medir la fragilidad ha provocado que siga sin cuantificarse la influencia de la fragilidad en la evolución postoperatoria de los pacientes ancianos.

Una profunda reflexión sobre estas realidades nos permiten plantear la fragilidad como un factor predictivo de morbimortalidad en los pacientes ancianos. El poder de cuantificar dicha fragilidad mediante un test apropiado nos permitiría tomar decisiones sobre la idoneidad de una intervención quirúrgica, las posibilidades de optimizar la situación preoperatoria, decidir el tipo de intervención a realizar y elegir entre las distintas opciones de tratamientos complementarios.

Teniendo en cuenta los escasos estudios existentes en cirugía general y por las afirmaciones expuestas, hemos decidido realizar un estudio de fragilidad en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de CCR, oncológicos, y por lo tanto potencialmente más frágiles, sometidos a una intervención quirúrgica.

A pesar de que no existe un consenso en cómo medir o definir la fragilidad, sí que hay un consenso en saber qué no es la fragilidad. Y es que a pesar de estar relacionada con la comorbilidad o la incapacidad, es un concepto muy distinto (L. P. Fried *et al.*, 2004). Además, aunque se ha cuantificado ocasionalmente con parámetros de laboratorio (hipoalbuminemia, área muscular, medida indirecta de sarcopenia), estos valores por sí solos no pueden medir directamente el estado de fragilidad de un individuo (Rodríguez-Mañas *et al.*, 2013). De hecho y a pesar de que los déficits van apareciendo durante el proceso de envejecimiento normal de un individuo, la fragilidad no es sinónimo de ancianidad, y debería de usarse para identificar pacientes sustancialmente más vulnerables que otros de su misma edad (Rockwood *et al.*, 2011). Algunos estudios ya han demostrado que pacientes más jóvenes pero frágiles presentan mayores complicaciones que aquellos pacientes añosos y no frágiles (McIsaac *et al.*, 2016).

En la medicina moderna la toma de decisiones terapéuticas está influenciada por la identificación de factores de riesgo que condicionan el éxito o el fracaso. Así para que un condicionante de salud se considere un factor de riesgo, éste debe tener una alta prevalencia en nuestra población, debe ser capaz de predecir eventos adversos durante el proceso evolutivo, o de predecir una mayor comorbilidad y ser un factor de riesgo modificable. A lo largo de esta discusión trataremos de demostrar que la fragilidad cumple con estas tres consideraciones.

Los pacientes quirúrgicos muestran una fragilidad mayor que los no-quirúrgicos, ya que las herramientas que se utilizan para estimar fragilidad en este grupo estima un 30-40% de prevalencia. El tipo de urgencia que deriva de la propia cirugía, tanto si ésta es cirugía de urgencia o programada y si los pacientes son oncológicos o no, también interfieren en la estimación de la prevalencia de fragilidad. Los pacientes oncológicos y operados de cirugía de urgencia son más frágiles que aquellos no oncológicos e intervenidos de forma programada (McIsaac *et al.*, 2016), (Handforth *et al.*, 2015).

Según la literatura publicada, en torno al 25% de los pacientes con CCR son frágiles. Además, conocemos que la fragilidad en el paciente con CCR que es intervenido quirúrgicamente añade, de forma independiente una morbimortalidad tanto a corto como a largo plazo (Serra-Pla *et al.*, 2020).

Si fuéramos capaces de detectar a estos pacientes de forma preoperatoria podríamos anticiparnos y prevenir potenciales complicaciones. Ya que, como hemos explicado anteriormente la fragilidad es reversible. Así, si logramos revertirla en nuestros pacientes realizando ejercicio físico, interviniendo nutricionalmente en ellos y estabilizando enfermedades crónicas descompensadas mediante programas interventores, podríamos evitar complicaciones no deseadas. Del mismo modo, adecuaríamos nuestros actos quirúrgicos, optando por cirugías menos agresivas que minimizaran los riesgos en estos pacientes frágiles.

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación en nuestro hospital no se realizaban escrutinios de fragilidad preoperatoria y con frecuencia se planteaban tratamientos protocolizados sin tener en cuenta dicha particularidad. Si bien es cierto que se realizaban protocolos de prehabilitación siguiendo recomendaciones de la guía RICA, la cual no integra el concepto de fragilidad (Fearon *et al.*, 2005).

En nuestra OSI, como en la inmensa mayoría de los hospitales, prácticamente a todos los pacientes se les plantea el mismo tratamiento quirúrgico sin tener en cuenta si son o no son frágiles y no hay un protocolo específico de reversión de la misma ya que aún no estudiamos la fragilidad de forma preoperatoria. De ahí a que hayamos querido estudiar la prevalencia de fragilidad en nuestros ancianos y específicamente en aquéllos que iban a ser intervenidos de CCR oncológica de forma programada. Del mismo modo, hemos intentado demostrar la asociación independiente de la fragilidad con la morbimortalidad en nuestra población para así tener un punto de partida en el que basarnos para poder desarrollar posibles protocolos interventores de reversión de fragilidad en el futuro. No sólo para revertirla, si no con la intención de adoptar actitudes terapéuticas individualizadas y evitar posibles encarnizamientos diagnósticos y terapéuticos, siempre consensuándolo con los pacientes, sus familiares y profesionales.

Elección de las escalas de fragilidad

Una vez seleccionada la población objeto de estudio nos planteamos cómo cuantificar la fragilidad, analizando las diferentes escalas existentes.

A pesar de la heterogeneidad entre las numerosas escalas de fragilidad publicadas, elegimos tres (MFI, RAI y G8); todas ellas eran representativas de la definición de fragilidad, habían sido validadas anteriormente y eran implementables tanto para estudios retrospectivos como prospectivos.

MFI fue desarrollada por Velanovich *et al.* a partir del estudio «The Canadian Study and Health and Aging Frailty Index (CSHA-FI)», condensando sus 70 puntos en 11 variables (Velanovich *et al.*, 2013). Este índice ha demostrado ser una herramienta sólida como predictor de morbimortalidad a lo largo de múltiples cohortes de pacientes quirúrgicos en múltiples subespecialidades (Wan *et al.*, 2022). De hecho, según la revisión de Panayi AC *et al.* (Panayi *et al.*, 2019), ha sido la escala más utilizada en poblaciones quirúrgicas hasta la fecha.

Hall et al (Hall *et al.*, 2017), propusieron la escala RAI como una herramienta para detectar fragilidad que era válida tanto para estudios prospectivos (RAI-C), como retrospectivos (RAI-A) en cohortes de pacientes quirúrgicos. Esta escala fue validada y desarrollada por el programa «Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program (VASQIP) en pacientes quirúrgicos programados. Esta es la razón por la que esta escala se adecuaba a la perfección a nuestra población y a nuestro estudio, que consta de una primera parte retrospectiva, donde hemos utilizado la escala RAI-A y otra prospectiva (RAI-C) en pacientes quirúrgicos programados.

La tercera escala elegida fue el cuestionario G8, el único de nuestro estudio validado en pacientes oncológicos. Las dos escalas anteriores habían sido validadas en poblaciones quirúrgicas pero no en poblaciones oncológicas únicas. Esa fue la razón por las que decidimos incluir este test. Es un test que se completa fácil y rápidamente y ha demostrado de forma prospectiva una correlación con la mortalidad en pacientes oncológicos muy significativa (Decoster *et al.*, 2015; Soubeyran *et al.*, 2014).

A pesar de que no estaba validada para estudios retrospectivos, la incluimos en el estudio FRAIL I por ser la escala con la sensibilidad más alta en detectar fragilidad en pacientes oncológicos (Hamaker *et al.*, 2012). Además, ha demostrado ser el test más robusto a la hora de discernir qué pacientes oncológicos son los más frágiles y podrían ser candidatos de ser evaluados de forma geriátrica integral. Comparándola con las otras dos escalas podríamos validarla en pacientes oncológicos y quirúrgicos.

¿Por qué realizamos primeramente un estudio piloto retrospectivo?

Durante el diseño del presente estudio de investigación nos surgió la duda sobre cómo de frágil era nuestra población objeto de estudio. Para responderla y tratar de comprobar que nuestros planteamientos no se alejaban de la realidad decidimos plantear un estudio retrospectivo inicial.

La razón por la que planteamos un estudio retrospectivo inicial fue para poder comprobar que nuestras hipótesis no se alejaban de la realidad y si nuestra población era verdaderamente una población frágil de una forma más rápida y ágil. No tendría sentido haber planteado un estudio de fragilidad si nuestra población anciana hubiese sido una población robusta que no se pudiese beneficiar de intervenciones prequirúrgicas para mejorar o revertir una fragilidad que no tienen.

Asimismo, utilizamos el estudio retrospectivo piloto para probar la viabilidad de un estudio prospectivo en nuestro hospital con nuestros medios y pacientes.

El trabajo nos ayudó a definir las variables de interés y así decidir cómo medir cada una de ellas. Por ejemplo, en el primer estudio elegimos tres escalas de fragilidad, mientras que, en el prospectivo nos quedamos únicamente con dos, aquellas que habían predicho morbilidad de forma más significativa. Además, con el estudio retrospectivo establecimos los puntos de corte de riesgo de cada una de las escalas (riesgo alto, medio, bajo) que fueron los que utilizamos para el estudio definitivo.

Del mismo modo, al ir analizando los datos e ir conociendo nuestra población nos fuimos dando cuenta de que podríamos analizar nuevas variables y descartar otras que el estudio retrospectivo nos reveló que no eran tan relevantes. De hecho, en el estudio piloto analizamos y comparamos las escalas de fragilidad con la clasificación ASA en cuanto a predictor de morbilidad, ya que es la única herramienta de rutina que tenemos en cuenta en nuestra consulta de preanestesia. Los resultados se analizarán más exhaustivamente en líneas posteriores.

Asimismo, el estudio piloto se hizo pre-pandemia covid-19 y la recogida de datos del estudio definitivo se vio retrasada por dicha razón. Nos pareció una idea interesante tener en cuenta este hecho tan relevante y por eso tuvimos en cuenta la presencia o no de la infección covid en nuestros pacientes y de si fueron o no fueron vacunados para posteriormente valorar la posible relación de esta infección con la fragilidad y su evolución en el tratamiento del CCR en esta cohorte en concreto. Añadimos además, otras variables que habían sido imposible recoger en el estudio retrospectivo como por ejemplo la calidad de vida y la funcionalidad medida mediante la escala Barthel (Macías-Valle *et al.*, 2023), entre otras.

Finalmente deseamos recordar que la realización de un estudio prospectivo siempre minimiza los sesgos al analizar los datos, ya que no tenemos los datos de forma preexistente como ocurre en los retrospectivos. De esta manera nuestro trabajo global (retrospectivo piloto y prospectivo) es mucho más preciso y veraz.

Caracterización de la muestra

La muestra de pacientes incluida en el estudio fue constituida por 172 pacientes en el estudio retrospectivo y 141 pacientes en el estudio prospectivo, cuyas características epidemiológicas representadas en el apartado de resultados, muestran una población envejecida con una alta prevalencia de enfermedades crónicas y alto riesgo perioperatorio, como lo refleja la escala ASA. El 60% de la población estudiada presentaba un riesgo ASA de III o IV, por lo que podemos concluir, que los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con patologías sistémicas relativamente graves que comprometen el estado de salud general de estos. Consecuentemente, los pacientes y nosotros, como sus profesionales sanitarios, asumimos riesgos quirúrgicos moderadamente altos, como lo defiende en su estudio Stelzner *el at.* (Stelzner *el at.*, 2003).

La presencia de alteraciones cognitivas y las enfermedades en el sistema cardiorrespiratorio, impactan dramáticamente en el pronóstico de los pacientes quirúrgicos, como recogen las «2022 ESC Guidelines on Cardiovascular Assessment and Management of Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery» (Halvorsen *el at.*, 2022).

Asimismo y contrariamente a lo que podríamos pensar el tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante (Fagard *el at.*, 2016) en el cáncer de recto, no aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias y sí mejora los resultados oncológicos haciendo las intervenciones quirúrgicas más conservadoras (Valero *el at.*, 2001). La mayoría de los autores comunican mejores resultados en los pacientes con tratamiento neoadyuvante que en aquellos con cirugía sola o terapia adyuvante postoperatoria. La mejoría en los resultados está relacionada con la disminución en la estadificación del tumor, la disminución de la recurrencia local, la disminución de las metástasis a distancia, el aumento de la cirugía preservadora de esfínteres y, en algunos estudios, el aumento de la supervivencia (Fagard *el at.*, 2016). El papel de la quimioterapia preoperatoria en combinación con la radioterapia ha sido investigado por distintos grupos y se ha demostrado una mayor supervivencia al asociar la quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto es objeto de polémica ya que hay disparidad de estudios y se necesitan aun más trabajos que avalen estos resultados.

Si tenemos en cuenta nuestros datos demográficos, el 9% de nuestros pacientes eran vasculópatas, el 5% habían sufrido un infarto de miocardio y el 27% eran broncópatas. El 22% de la muestra había requerido radioquimioterapia neo-adyuvante, con todo lo que ello implica.

Prevalencia de la fragilidad

La prevalencia de fragilidad en nuestra muestra fue de un 30% y de un 48% detectadas por la escala MFI y RAI-C respectivamente. Estudios previos en cohortes similares otorgaron datos de prevalencia similares a los nuestros (Carneiro *el at.*, 2017).

El «Canadian Study of Health and Aging» sugirió una prevalencia de fragilidad del 7% en adultos de entre 65 a 75 años, alcanzando una prevalencia del 36% en aquellos mayores de 85 años, medida mediante los criterios de Fried (Rockwood *et al.*, 2005). Fagard K *et al.* demostraron una prevalencia de fragilidad de entre 25 y 46% en su revisión en pacientes mayores de 65 años oncológicos intervenidos de cirugía colorectal programada (Fagard *et al.*, 2016). Esta revisión sistemática estudió 3.237 artículos, de los cuales eligió finalmente cuatro que relacionaban CCR, fragilidad y dividían a los pacientes en grupos de riesgo. Cada estudio utilizaba sus propias escalas o una combinación de ellas (Comprehensive geriatric assessment, índice de Barthel, la escala de Fried, el número de caídas, la concentración de albumina...)(Fagard *et al.*, 2016).

Otro metaanálisis encontró ciertas limitaciones en cuanto a la estimación de la prevalencia de fragilidad dependiendo de la escala utilizada. La prevalencia de fragilidad variaba dependiendo de población estudiada y las distintas escalas no identificaban exactamente los mismos grupos de fragilidad (Theou *et al.*, 2013).

Asociación de la fragilidad con la morbimortalidad

Durante los últimos años, la fragilidad preoperatoria ha ido ganando peso y reconocimiento como un importante factor de riesgo de morbimortalidad postoperatoria. Este interés sobre la fragilidad en el campo del CCR queda patente en la revisión publicada en el 2021 por Maturana *et al.* (Michaud Maturana *et al.*, 2021). Esta revisión sistemática muestra que la fragilidad es uno de los principales factores de riesgo que influyen los resultados quirúrgicos de mayor interés. En esta revisión siete estudios muestran una relación lineal entre la mortalidad y la fragilidad. La mortalidad la miden a los 30, 90 días, a los 6 meses, al año, al igual que nuestro estudio y a los cinco años. Los otros estudios muestran relación lineal pero no con resultados estadísticamente significativos. Cada estudio utilizaba diferentes escalas de fragilidad.

En cuanto a las complicaciones, la gran mayoría de trabajos en pacientes oncológicos intervenidos quirúrgicamente reportaba una relación directa entre fragilidad y complicaciones postoperatorias, tanto durante el ingreso como tras el alta. Ommundsen et al (Ommundsen *et al.*, 2018) reportaron una tasa de complicaciones del 82%, en pacientes frágiles durante el primer mes tras el alta hospitalaria donde la gran mayoría eran complicaciones médicas y no tanto quirúrgicas. Esto mismo ha ocurrido en nuestro trabajo, pero lo analizaremos más detenidamente en líneas posteriores.

Esta revisión también estudió la tasa de reingreso, donde se vio un aumento significativo de reingresos en pacientes frágiles. Y también estudió la asociación entre las reintervenciones y el tiempo de estancia hospitalaria. Ambos dos eventos presentaron una relación estadísticamente significativa con la fragilidad.

La fragilidad como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes oncológicos intervenidos de CCR mayores de 65 años

Basándonos en la bibliografía actual, la fragilidad presenta una asociación significativa con la mortalidad en la evolución postoperatoria de los pacientes oncológicos intervenidos de CCR. Nuestro trabajo confirma nuestra hipótesis y reafirma el objetivo principal en esta tesis, asociar el fenotipo frágil con la mortalidad a un año en pacientes oncológicos intervenidos de CCR mayores de 65 años.

Los resultados de ambos estudios, el retrospectivo y el prospectivo mostraron datos estadísticamente significativos con valores de p menores de 0.001 para todas las escalas analizadas, RAI-A, MFI y G8-R en el estudio retrospectivo y RAI-C y MFI en el prospectivo.

Este hallazgo es concordante con casi todos los estudios publicados hasta el momento en cohortes similares. Como ejemplo citaremos el meta-análisis publicado recientemente por Cai *et al.* en el que analizan 10 estudios con un total de 4721 pacientes y muestran datos estadísticamente significativos en los análisis de todas las variables. Estos estudios muestran que la fragilidad se relaciona con la mortalidad a los 90 días, al año, con el RR de 3,5 (1.43, 8.57), a los dos años y a los cinco años (Cai *et al.*, 2022).

En nuestro trabajo los pacientes fueron categorizados en dos grupos (frágiles y no frágiles) teniendo en cuenta la variable resultado de mortalidad, usando aquellos puntos de corte que maximizasen tanto la especificidad como la sensibilidad. Si nos centramos en los puntos de corte conseguidos mediante el estudio retrospectivo y utilizándolos para el estudio prospectivo, comprobamos que los pacientes con un valor de MFI por encima de cinco puntos, considerados frágiles, presentaban mayor mortalidad. Se hicieron categorías nuevas con este nuevo estudio prospectivo, donde comprobamos que pacientes con una puntuación mayor de 4 tenían más posibilidades de morir durante el primer año tras la cirugía. Aun así, las categorías antiguas conseguidas en el estudio retrospectivo piloto obtuvieron mejores resultados de morbilidad que aquellos obtenidos mediante el estudio prospectivo, con un valor de p de 0.06. El punto de corte 5 discrimina mejor que el 4 para la escala MFI.

En cambio y a diferencia de la escala MFI, para la escala RAI no pudimos utilizar los mismos puntos de corte. RAI- A y RAI-C son escalas distintas y cada una tiene sus propios puntos de corte. La escala RAI- C con su punto de corte de 28 discrimina muy bien la mortalidad con un valor de p menor de 0.008.

Hall *et al.* llevaron a cabo un análisis similar en un estudio de cohortes de pacientes quirúrgicos. En su estudio, los índices de contingencia (C-index) para la predicción de mortalidad a un año fue de 0.846 con el RAI-A y 0.739 para el MFI (Hall *et al.*, 2017). Del mismo modo, en nuestro estudio los C-index de mortalidad a un año fueron de 0.89, con el RAI-A y 0.86 con el MFI en el estudio retrospectivo y de 0,898 para RAI-C y 0,893 para MFI en el retrospectivo.

La fragilidad como marcador pronóstico de morbilidad postoperatoria en pacientes oncológicos intervenidos de CCR mayores de 65 años

Nuestro objetivo secundario fue demostrar que la fragilidad se relacionaba de forma independiente con la aparición de complicaciones posteriores a la cirugía tanto durante el ingreso como durante el año posterior a esta. Así se valoraron variables generales ampliamente aceptadas como indicadores de morbilidad postoperatoria como: estancia postoperatoria hospitalaria prolongada, reingresos y las visitas al Servicio de Urgencias durante el primer año. Simultáneamente se valoró la presencia de complicaciones quirúrgicas (dehiscencia de anastomosis, infección de herida quirúrgica, sangrado de herida quirúrgica, etc.) (Hanna & Hawkins, 2021) y complicaciones médicas (descompensación cardiaca, complicaciones pulmonares postoperatorias, delirio postoperatorio, insuficiencia renal, etc.) (Librero *et al.*, 1999).

Si analizamos únicamente nuestro estudio retrospectivo observamos que la estancia prolongada, entendida como, aquellos pacientes que hubiesen permanecido ingresados durante más tiempo que el percentil 75, fue la que se relacionó significativamente con las escalas de RAI- A y MFI. El estudio prospectivo sí que mostró asociación entre la estancia prolongada y la fragilidad, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos.

Gracias a nuestra investigación podemos decir que los pacientes con un MFI > 5 y un RAI mayor de 28 prolongan más su estancia hospitalaria.

Al igual que en nuestro estudio, Hewitt *et al.* demostraron, utilizando otra escala «7-point Clinical Frailty Scale», que los pacientes frágiles permanecían más tiempo en el hospital después de una intervención de urgencia. En este estudio, la cirugía de urgencia era de cualquier índole, de diferentes especialidades y sólo descartaron aquellas cirugías de urgencia que fuesen derivadas de otra cirugía anterior (estancia media de 19 días vs 7 días en pacientes no frágiles; $p= 0.02$) (Hewitt *et al.*, 2019).

Esta estancia prolongada se debe a una serie de factores. Como ya sabemos, los pacientes frágiles tienen una disminución de la reserva fisiológica y de la capacidad de recuperación, lo que puede hacer que enfrenten mayores desafíos durante su hospitalización: sufren más complicaciones, tanto médicas como quirúrgicas y esto dilatará el tiempo de ingreso, lo comentaremos detalladamente en epígrafes posteriores. Además, dado que los pacientes frágiles tienen una capacidad de recuperación disminuida, es probable que su proceso de recuperación sea más lento. Esto puede requerir cuidados y atención más prolongados en el entorno hospitalario, tardan más en recuperar su estado cognitivo habitual, su movilidad, su tránsito intestinal...

Del mismo modo, puede que necesiten cuidados multidisciplinarios en el momento del alta y la gestión por los familiares y los medios sociales a veces no son óptimos.

Los pacientes frágiles a menudo requieren una atención de múltiples especialistas, terapeutas y profesionales de la salud ya que la fragilidad a menudo está asociada con enfermedades crónicas múltiples. La gestión de estas enfermedades conlleva desafíos adicionales, como

ajustes en la medicación, seguimiento cercano y manejo de complicaciones, lo que puede extender la estancia hospitalaria.

Teniendo en cuenta las tasas de reingreso, nuestros resultados mostraron que los pacientes frágiles fueron reingresados más veces, alcanzando significativa estadística en ambos estudios (retrospectivo – Frail I y prospectivo – Frail II).

Sin embargo, cuando analizamos la tasa de reingresos limitada al primer mes, no se obtuvieron diferencias significativas, de modo similar a lo mostrado en el estudio de Hewitt *et al.* (Hewitt *et al.*, 2019). Una de las hipótesis que se podrían plantear para entender este hecho es que como se ha explicado en líneas anteriores, los pacientes frágiles permanecen más tiempo ingresados tras el evento quirúrgico, algunos incluso, permaneciendo un mes ingresados tras la cirugía. Las causas de este primer ingreso más prolongado son variables: complicaciones quirúrgicas y médicas, recuperación de la motilidad gastrointestinal enlentecida, problema socio-familiares de cuidado de estos pacientes tras el alta, etc... Esta estancia prolongada debida a su fragilidad hace que la tasa de reingreso a los 30 días en estos pacientes sea baja y estadísticamente no significativa respecto a los no frágiles. Durante ese periodo de 30 días tras la cirugía, la gran mayoría de los pacientes frágiles permanecen ingresados, y es por eso que no «reingresan».

La relación más importante se observó entre la fragilidad y la tasa de reingreso a los 12 meses.

Del mismo modo, el estudio prospectivo nos confirmó lo que ya observamos en el estudio piloto, la gran capacidad de la fragilidad para predecir reingresos durante el primer año. Así, los resultados fueron muy relevantes, con una significación estadística por debajo de 0,001.

Los pacientes frágiles tenían un riesgo incrementado de complicaciones postoperatorias, pero sorprendentemente, las escalas de fragilidad predijeron con más precisión las complicaciones posteriores al alta. Estos datos manifiestan que las escalas de fragilidad son mejores predictores de complicaciones médicas tardías. Es lo mismo que les ocurrió a Ommundsen N. *et al.* (Ommundsen *et al.*, 2018) que comprobaron que las complicaciones médicas eran más frecuentes que las complicaciones quirúrgicas en los pacientes frágiles (110 vs. 40), y que el 19% de los pacientes desarrollaban su primera complicación después del alta. De la misma manera, Chen *et al.* concluyeron que los pacientes frágiles sufrían más de complicaciones médicas, que de complicaciones quirúrgicas tales como la infección del lecho quirúrgico o de la herida (Chen *et al.*, 2018).

Tan *et al.* demostraron que la fragilidad incrementaba el riesgo tanto de complicaciones médicas y quirúrgicas, con un odds ratio de 3.467 (95% IC, 1.113-10.795) para complicaciones totales (Tan *et al.*, 2012).

Todos los análisis muestran que la comorbilidad por si sola no predice mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, reingresos o complicaciones mientras que la fragilidad sí lo hace.

Al analizar los resultados del estudio prospectivo, confirmamos lo que nos mostró el retrospectivo y es que la mayor parte de las complicaciones postoperatorias de cualquier

índole, quirúrgicas y médicas, fueron posteriores al primer ingreso, el 66% de los pacientes se complicaron tras el alta del primer ingreso, con una relación con la fragilidad estadísticamente significativa.

El meta-análisis de Cai *et al.* va aun más allá y declara que la fragilidad no es relevante prediciendo complicaciones menores, pero sí que lo hace para complicaciones mayores, con un RR (95% CI) de hasta 2.24 (1.48, 3.38) en uno de los trabajos recogidos (Cai *et al.*, 2022).

Podríamos plantear que para explicar este aumento de las complicaciones médicas frente a las quirúrgicas sería que el propio evento quirúrgico influye negativamente en el paciente.

La propia cirugía genera respuestas inherentes a la técnica quirúrgica como: el neumoperitoneo, el traumatismo quirúrgico, drenajes... y además una respuesta neuroendocrina que genera unos cambios fisiológicos que influyen más profundamente en los pacientes ancianos frágiles que presentan una menor reserva fisiológica. Podemos pensar que en el paciente frágil este evento quirúrgico tiene un impacto mayor que en el resto de los pacientes ya que sus mecanismos de reserva fisiológica son menores, presentan más comorbilidad, una menor movilización, una menor función cognitiva, un menor peristaltismo intestinal... y las consecuencias «no – quirúrgicas» de la cirugía repercute profundamente en la vida de estos pacientes.

Pero, sin embargo, la técnica quirúrgica impacta en cuánto estrés generamos, por eso sería interesante evaluar la fragilidad de forma preoperatoria para además de revertir esa fragilidad, adecuar la cirugía y la agresividad de esta para minimizar el estrés que esta genera, disminuyendo las posibles descompensaciones médicas de estos pacientes.

Además, con este trabajo hemos observado que este estrés inducido en el paciente parece que se mantiene en el tiempo. No hay una recuperación posterior temprana y esta cirugía marca un hito en la vida de estos pacientes frágiles que no se equilibran completamente durante el año de seguimiento, de ahí a que reingresen, sufran más complicaciones y mueran más durante el año de seguimiento.

Del mismo modo, Cai *et al.*, dedujeron en su meta-análisis que la fragilidad impacta claramente en el pronóstico y la evolución de esta enfermedad independientemente de la escala de fragilidad utilizada y que el test utilizado no influye en los resultados. (Cai *et al.*, 2022).

Hiromichi *et al.* van más allá y concluyen que el cáncer empeora drásticamente la fragilidad de los pacientes oncológicos independientemente de la escala utilizada. (Maeda *et al.*, 2023).

A pesar de que la mayoría de estudios no muestran diferencias significativas entre las diferentes escalas de fragilidad y que todas ellas impactan negativamente en el pronóstico independientemente del test utilizado, basándonos en nuestro trabajo, podemos concluir que las escalas que consiguieron una asociación más fuerte con la mortalidad, complicaciones, reingresos y estancia prolongada fueron la escala MFI seguida por RAI-A en el estudio retrospectivo. En cambio, en el estudio prospectivo, solamente RAI- C mostró datos estadísticamente significativos prediciendo complicaciones, reingresos, visitas al Sº de Urgencias y estancia prolongada.

El test RAI es un cuestionario muy completo y consta de un rango de variables que afectan a los pacientes quirúrgicos y que no están contempladas en la escala MFI, es algo más complicada de calcular y requiere más tiempo para ser contestada pero merece la pena ya que los resultados obtenidos en comparación con aquellos obtenidos mediante la escala MFI son dignos de tener en cuenta.

La escala ASA no predice morbimortalidad

La clasificación ASA utilizada ampliamente por la comunidad de anestesiólogos ha sido validada previamente como un buen predictor de morbi-mortalidad. Hackett *el at.* mostraron que la clasificación ASA tenía la habilidad de predecir complicaciones médicas postoperatorias y mortalidad (Hackett *el at.*, 2015). Sin embargo, en nuestro estudio, la clasificación ASA no predijo ni mortalidad ni morbilidad. El c-index a mortalidad a un año con la escala ASA fue de 0.63 ($p= 0.1$) en el estudio retrospectivo y en el prospectivo. Igualmente, la clasificación ASA no se relacionó con la estancia hospitalaria, las complicaciones, reingresos o número de visitas a urgencias. Otros autores han puesto en duda a la escala ASA en cuanto a su utilidad para predecir morbilidad y mortalidad (Mayhew *el at.*, 2019). Específicamente, Kim *el at.* demostraron en su estudio sobre pacientes ancianos que la fragilidad predecía de forma más exacta la mortalidad por cualquier causa que la escala ASA (AUC, 0.821 vs 0.647; $p= 0.1$) (S. Kim *el at.*, 2014).

La clasificación ASA ha demostrado durante décadas ser de gran utilidad a nivel nacional e internacional. A pesar de esto, la aplicación de esta escala no está libre de variabilidad interobservador que difiere mucho dependiendo de la experiencia del anestesista que vea al paciente en la consulta de preanestesia o del estado de salud del paciente durante la consulta. El estado de salud de los pacientes es dinámico. Por ejemplo, si durante la consulta el paciente tiene una reagudización de su patología de base, el médico especialista puede considerar que ese paciente presenta un valor de IV en la escala ASA ese día pero una vez tratada esa reagudización el paciente pasaría a una escala ASA de III.

Relación entre la fragilidad y la calidad de vida

Otro de los objetivos de este trabajo fué analizar la influencia de la fragilidad en la calidad de vida de los pacientes mayores oncológicos intervenidos de CCR.

Este tipo de «outcomes» relacionados con la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes, en la literatura anglosajona han sido bautizados como «patientcentered outcomes» (Sun *el at.*, 2022). La evaluación de esta variable cobra especial importancia cuando indicamos la cirugía en pacientes mayores, en los que, aunque podamos conseguir una alta tasa de supervivencia y baja mortalidad postoperatoria, un deterioro importante en su situación funcional previa podría conducirles a una situación de dependencia y discapacidad interfiriendo negativamente en la calidad de vida posterior de dichos pacientes.

La Organización Mundial de la Salud define calidad de vida como «la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones» (Beatriz Eugenia Botero

de Mejía, s. f.). Al aplicar este concepto al ámbito de la salud, debemos asociarlo a la enfermedad y el impacto que esta ejerce en su tratamiento, en la percepción de satisfacción, en el bienestar físico, psíquico, social e incluso espiritual.

El problema para medir la calidad de vida radica en la falta de un instrumento único y global capaz de aglutinar todos los componentes que la definen. Actualmente existe una amplia gama de cuestionarios de medida de calidad de vida en pacientes oncológicos (Fernández *et al.*, 2020).

En nuestro estudio hemos empleado el «Functional Living Index Cancer (FLIC)» (Finkelstein *et al.*, 1988) para realizar la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

Cuando analizamos los resultados obtenidos mediante nuestro trabajo, midiendo los valores medios de FLIC preoperatorio (calidad de vida antes de la intervención quirúrgica) y los valores de FLIC postoperatorios (después de un año de seguimiento) observamos que mejoran. Es decir, todos los pacientes (independientemente de sus comorbilidades o sus características) mejoran en cuanto a calidad de vida después de la intervención quirúrgica.

Además, teniendo en cuenta nuestros datos, podemos concluir que en todos los pacientes la calidad de vida no se ve influenciada individualmente por ningún dato de comorbilidad ni dato demográfico. Ya que, al comparar, por ejemplo, la calidad de vida por grupo de sexo, no se muestran diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres, y así con cada dato demográfico o dato clínico recogido en el estudio. El ASA, la enfermedad cardiovascular, el deterioro cognitivo, la presencia o no de covid... no influye negativamente en la percepción de la calidad de vida antes y tampoco después de la intervención quirúrgica. En cambio, la intervención quirúrgica de su neoplasia repercute positivamente en la calidad de vida de todos los pacientes. Y del mismo modo, la diferencia de FLIC no se ve influenciada por datos demográficos o datos clínicos.

Asimismo, analizamos la relación entre la calidad de vida y los eventos adversos ocurridos durante el año de seguimiento y observamos que todos aquellos pacientes que sufren complicaciones de cualquier índole, los que reingresan o los que más visitas hacen al Servicio de Urgencias, la ganancia de calidad de vida es menor en comparación con los que no sufren eventos adversos durante el año de seguimiento.

Esto nos hace pensar que a pesar de que las complicaciones impactan negativamente en la calidad los pacientes siguen teniendo mejor calidad de vida que antes de la intervención quirúrgica.

En pacientes ancianos frágiles el CCR se diagnostica mayoritariamente cuando éste es sintomático (síndrome anémico, alteración del tránsito intestinal, hemorragia digestiva, descompensación de su patología de base...) (Weithorn *et al.*, 2020). Es decir, el tratamiento del CCR en el paciente anciano suele ser sintomático, por lo tanto, la eliminación del tumor mediante cirugía hace que esos síntomas previos disminuyan y consecuentemente haya un impacto favorable en la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de que haya habido complicaciones, si estas no suponen una vuelta a la situación inicial, la cirugía y la eliminación de los síntomas previos al diagnóstico de CCR mejoran la calidad de vida de los pacientes ancianos frágiles.

Nuestros datos concuerdan con lo publicado por Ronning et al, quienes demostraron que los pacientes intervenidos de CCR de forma programada presentaban una mejora en su estado emocional y calidad de vida en el postoperatorio. En este estudio Ronning *et al.* utilizaron el cuestionario desarrollado por la «European organization for research and treatment of cancer quality of life» (EORTC) (Rønning *et al.*, 2016).

Si revisamos el impacto del fenotipo frágil sobre la salud y la calidad de vida de la población española, todos los estudios existentes presentan importantes asociaciones negativas de la fragilidad con dicha calidad de vida y salud percibida. Una valoración global de la bibliografía nos permite afirmar que la fragilidad es un predictor importante tanto de calidad de vida como de salud percibida por el individuo.

Como muestra de lo anteriormente expuesto podemos citar a Mulasso *et al.* quienes estudiaron las relaciones de la fragilidad con la salud general y la salud mental encontrando fuertes relaciones entre ellas. (Mulasso *et al.*, 2014)

Del mismo modo, Orueta – Sánchez *et al.* concluyeron que los mayores con fragilidad presentaron un grado importante de deterioro subjetivo de calidad de vida (Orueta Sánchez *et al.*, 2008)

En la misma línea, Fernández *et al.* demostraron una asociación negativa entre la fragilidad y la salud percibida en una muestra de personas mayores de 75 años residentes en Castellón, sobre una muestra de 326 pacientes (Fernández *et al.*, 2020).

La predicción de los resultados quirúrgicos en términos de calidad de vida pueden ser de gran ayuda a la hora de informar al paciente y familiares sobre las expectativas reales esperables tras la cirugía, y de este modo, poder tomar la decisión terapéutica más adecuada para cada paciente. Sin embargo, aunque se han desarrollado potentes modelos de predicción del riesgo quirúrgico en términos de morbilidad, la calidad de vida esperable tras la cirugía es un elemento que probablemente no ha recibido toda la atención que merece.

En resumen, podemos decir que, la elevada capacidad predictiva del modelo permite enfatizar ante las autoridades sanitarias la necesidad de establecer medidas preventivas y de tratar la fragilidad prontamente, dado el importante impacto potencial que tienen tanto en el bienestar físico como psicológico de las personas mayores.

Hasta ahora, hemos demostrado y discutido que a más fragilidad, más complicaciones y peor calidad de vida. Por lo tanto, si disminuimos la fragilidad, disminuirán el número de complicaciones y mejorará la calidad de vida. Se trata de una opinión excesivamente simplista dado que no hemos estudiado los mecanismos subyacentes que justifiquen el impacto de la fragilidad en los factores antes comentados y en definitiva en el pronóstico del CCR en el paciente frágil.

Mecanismos subyacentes a la fragilidad

No hemos estudiado los mecanismos subyacentes de por qué la fragilidad tiene un impacto tan importante en el pronóstico del CCR. No obstante, varios estudios han demostrado que los niveles altos de proteína C reactiva, interleucina – 6 y el factor de necrosis tumoral alpha, que sugieren un estado de inflamación crónica pueden jugar un papel importante (Cai *et al.*, 2022). Parece, que la inflamación crónica interfiere en su estado inmunitario y por lo tanto reduce la reserva funcional dificultando su adaptación al estrés, como puede ser una intervención quirúrgica. (Cai *et al.*, 2022). A su vez, esta reducción de la reserva funcional puede disminuir la tolerancia a los eventos adversos consecuentes al tratamiento oncológico quimioterápico recibiendo tratamientos incompletos (Cai *et al.*, 2022).

Por otro lado, el pronóstico de los pacientes con CCR no sólo se limita a la fragilidad. Muchos estudios ha encontrado que la sarcopenia es común en pacientes con cáncer y predice estancias hospitalarias prolongadas, complicaciones postoperatorias graves, susceptibilidad a la toxicidad de la quimioterapia, pérdida de calidad de vida y menor supervivencia (Trejo-Avila *et al.*, 2021). Los estudios sugieren que los marcadores inflamatorios se relacionan con la sarcopenia y juegan un papel relevante en desarrollar y perpetuar la sarcopenia (M.-J. Wen *et al.*, 2013). Cuando las concentraciones de marcadores inflamatorios están elevados como la interleucina – 6 y el factor de necrosis tumoral alpha, se activan algunas vías metabólicas, que reducen la degradación y la formación proteica, interfiriendo en la respuesta de la señal insulínica, provocando una resistencia a la insulina que consecuentemente reduce aun más la masa muscular. Esto es lo que ocurre en los pacientes oncológicos, donde este estado de inflamación crónica promueve su degeneración muscular. Los músculos son imprescindibles en el mantenimiento de las actividades fisiológicas del ser humano y la inflamación crónica y consecuente sarcopenia hace que el pronóstico de los pacientes frágiles con CCR no sea optimista.

De igual modo, la malnutrición afecta negativamente al pronóstico en la evolución de los pacientes con CCR. Los pacientes malnutridos tienen una pérdida de peso significativa después de la cirugía CCR y esto se ha relacionado claramente con el desarrollo de shock séptico, la necesidad de transfusión sanguínea y de ventilación mecánica y el aumento de la tasa de reintervención (Hu *et al.*, 2019). La malnutrición conduce a inmunosupresión, inflamación e infecciones. Las deficiencias nutricionales se han relacionado con mayor inflamación , menores niveles de albumina sérica y riesgo aumentado de fuga anastomótica (Lohsiriwat, 2014). Los pacientes con malnutrición han demostrado estancias hospitalarias prolongadas, tiempos más alargados en la recuperación de la funcionalidad gastrointestinal (Liu *et al.*, 2015)

Es por eso que todas las intervenciones prequirúrgicas deberían de ir encaminadas en esta línea. Además, teniendo en cuenta la reversibilidad de la fragilidad deberían adecuarse unos programas de pre-habilitación basados en disminuir la inflamación crónica, la sarcopenia y la malnutrición.

Reversibilidad de la fragilidad

Como ya se ha comentado en numerosas ocasiones, una de las principales características de la fragilidad es su carácter total o parcialmente reversible. Esta potencial «reversibilidad» de la fragilidad cobra especial interés si tenemos en cuenta que además, constituye un importante y ampliamente reconocido factor predisponente para la aparición de discapacidad, la cual es más difícilmente reversible.

Este carácter reversible de la fragilidad fue puesto de manifiesto en estudios comunitarios como el de Binder *et al.* (Binder *et al.*, 2002) y el de Gill *et al.* (Gill *et al.*, 2002). En el primero de ellos se aleatorizaron 152 personas sedentarias de la comunidad, con una media de edad de 83 ± 4 años y con un screening previo de fragilidad ligera o moderada, a la realización de ejercicios de estiramiento en el grupo control o estiramientos y diversos ejercicios de fuerza, equilibrio y resistencia durante 9 meses. Los individuos que realizaron los ejercicios mostraron una marcada mejoría de su nivel previo de fragilidad cuantificado mediante el test PPT modificado (modified Physical Performance Test) y de su capacidad funcional medida a través de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (SFQ). En el segundo de los estudios, se aleatorizaron 188 personas de 75 o más años de edad, con diagnóstico de fragilidad y que vivían en casa, a la realización o no de un programa de ejercicios para realizar en su propia casa durante 6 meses. Los ejercicios estaban basados principalmente en la fuerza muscular, equilibrio y movilidad. El objetivo principal era analizar los cambios en la puntuación de capacidad funcional a través de las actividades de la vida diaria. Se encontró un beneficio significativo en el grupo de intervención en los pacientes con fragilidad moderada, no así en los de fragilidad severa en los que la discapacidad previa era más patente.

En las conclusiones derivadas de la reunión de expertos de fragilidad en 2012, se hacía hincapié en el carácter reversible de la fragilidad y se indicaban las cuatro medidas que han mostrado más eficacia para el tratamiento de la misma:

13. Ejercicio físico (de resistencia y aeróbico).
14. Suplementos dietéticos calóricos y proteicos.
15. Suplementos de vitamina D cuando exista deficiencia de la misma.
16. Reducción de la polifarmacia.

Bibas *et al.* (Bibas *et al.*, 2014), publicaron en 2014 una revisión sistemática de los estudios aleatorizados que habían analizado distintas intervenciones terapéuticas sobre pacientes frágiles. Entre los diferentes estudios analizados se incluían ejercicios físicos, suplementos nutricionales, agentes farmacológicos y combinaciones de los anteriores a través de un abordaje multidisciplinar. Concluyeron que los programas de tratamiento multidisciplinar son una opción terapéutica prometedora para las personas frágiles.

La evidencia creciente de que la fragilidad supone un importante factor de riesgo para la aparición de complicaciones postoperatorias y de que además pueda ser parcial o totalmente revertida mediante distintas intervenciones terapéuticas, ha favorecido la aparición de programas de tratamiento multidisciplinar en pacientes frágiles antes de una cirugía programada. Este grupo de intervenciones terapéuticas preoperatorias se conoce con el nombre de pre - rehabilitación y su objetivo es mejorar la recuperación postoperatoria y disminuir la incidencia de complicaciones.

En esta misma línea (Carli *et al.*, 2020) han realizado un ensayo clínico recientemente sobre 110 pacientes intervenidos de CCR mínimamente invasiva que fueron prehabilitados mediante intervenciones nutricionales y de ejercicio cardiovascular y de resistencia. Los pacientes recibieron además valoración y tratamiento psicológico encaminados a mejorar su estado de ansiedad y depresión pre-quirúrgica. Este grupo de pacientes fue comparado con otro que no recibió pre-habilitación pero sí rehabilitación postoperatoria durante cuatro semanas como se venía haciendo anteriormente en ese mismo hospital canadiense. Comprobaron que el programa de pre-habilitación no influía positivamente en los resultados quirúrgicos. Una de las razones por las que el ensayo no resultó exitoso fue que la adherencia a la intervención pre - quirúrgica fue menor de la esperada, y que cuatro semanas de intervención son pocas para conseguir cambios reales en el aparato locomotor de los pacientes y cambios psicológicos relevantes que impliquen un cambio en su estado de fragilidad. Por eso, concluyeron que habría que analizar estrategias alternativas para preparar a los pacientes frágiles para la cirugía.

A pesar de este último ensayo, la pre-habilitación se muestra como una prometedora, y actualmente poco valorada, herramienta para mejorar los resultados quirúrgicos en los pacientes frágiles.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es un estudio de un único centro hospitalario que proporciona cuidados médicos a una población muy homogénea de Europa. Por esta razón, la generalización de estos hallazgos es limitada; por otra parte, la población estudiada de esta región tiene una esperanza de vida y una fragilidad alta, factores interesantes a tener en cuenta.

Además, desafortunadamente, los pacientes que fueron intervenidos de forma urgente fueron excluidos del estudio. La cirugía de urgencia, por su naturaleza, está frecuentemente asociada con infección, sangrado y empeoramiento cardiovascular, y por esta razón, la estratificación del riesgo, la toma de decisiones preoperatorias y los cuidados avanzados son cruciales en este tipo de pacientes.

A su vez, este estudio tiene un bajo tamaño muestral. Los criterios de inclusión han sido bastante estrictos: solamente se incluyeron pacientes con edad de 65 o más años, intervenidos de manera programada de cirugía oncológica de colon. Un número bajo de pacientes puede impedir realizar las comparaciones entre grupos con suficiente potencia, especialmente cuando se analizan eventos de baja incidencia, como es el caso de la mortalidad. En este sentido, además de la mortalidad aislada hemos analizado también la incidencia de un evento compuesto por mortalidad y complicaciones mayores y que por tanto tiene mayor incidencia. De esta manera,

aunque hemos podido demostrar con una significación estadística muy clara la mayor incidencia de morbimortalidad en los pacientes frágiles, hay otras variables que no han conseguido esa significación estadística (las visitas al Servicio de Urgencias o las complicaciones intra – ingreso por ejemplo). No obstante, se puede apreciar una tendencia lineal también para estos eventos aislados, que probablemente, con un número mayor de pacientes hubiera alcanzado también la significación estadística.

Igualmente, no se ha realizado un análisis por separado para cada uno de los grupos de patología intervenidos, por ejemplo, no hemos diferenciado la cirugía de recto de la de colon y tampoco hemos hecho diferencia entre el colon derecho o el izquierdo, por ejemplo. Si hubiéramos querido realizar este tipo de análisis, los grupos de comparación se habrían multiplicado y no hubiéramos contado con suficiente tamaño muestral para tal fin.

Por otra parte, hemos realizado una única visita de seguimiento al año tras la cirugía para este trabajo. Hubiera sido interesante, además, analizar como sigue evolucionando la calidad de vida y la propia fragilidad más tardíamente, para tener una idea global de la calidad de vida de esos pacientes más amplia. No descartamos avanzar en este estudio, aunque no es materia para esta tesis doctoral.

No hemos diferenciado a los pacientes según el estadiaje del tumor (TNM), el tamaño o la localización y el tipo de cirugía (laparoscopia, laparotomía), tratamiento complementario (radioterapia o quimioterapia) y tampoco hemos recogido datos de si los pacientes presentaban obstrucción intestinal previa a la cirugía o si tenían ostomías (temporales o permanentes). Todos estos factores también afectan al resultado y al pronóstico. De hecho Saxton et al, demostraron que otros factores independientes de la fragilidad como el tipo de tumor y el estadiaje, la localización de éste y la presencia o no de metástasis juegan un papel determinante (Saxton & Velanovich, 2011).

Además, algunos pacientes frágiles, con tumores más avanzados puede que hayan requerido un tratamiento quimioterápico más agresivo y que sea la toxicidad de éste la causa de sus complicaciones y de la comorbilidad en el año de seguimiento (Sarfati *et al.*, 2016). Del mismo modo, y a pesar de los beneficios de la quimioterapia, muchos pacientes frágiles con comorbilidad no son candidatos de recibir los tratamientos estándares de la quimioterapia por su elevada toxicidad y consecuentemente no se benefician al máximo de este tratamiento (Lee *et al.*, 2011). Por eso, los tratamientos radioquimioterápicos estarían actuando como factores de confusión en este trabajo.

PERSPECTIVAS FUTURAS

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las perspectivas futuras no deberían ser futuras y sí actuales ya que el crecimiento de la población anciana y frágil en las sociedades desarrolladas es una realidad actual que copa nuestra sociedad y por lo tanto nuestros hospitales. Este reto debe ser abordado con criterios de humanidad, equidad y eficiencia. Por lo tanto, tras este trabajo de investigación podemos considerar que en este futuro inmediato deberían tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Deberían incorporarse las escalas de fragilidad a los protocolos asistenciales hospitalarios habituales.
- Conociendo la potencial reversibilidad de la fragilidad, deberían implementarse programas de prehabilitación (rehabilitación física, cognitiva y nutricional) y valorar su eficacia en pacientes quirúrgicos durante un periodo de tiempo limitado para no demorar la cirugía.
- Reconocer estos pacientes frágiles para individualizar el tratamiento quirúrgico disminuyendo la agresividad quirúrgica innecesaria y así evitar descompensaciones médicas que interfieran en su calidad de vida posterior.
- Evaluar y analizar si esta individualización quirúrgica en pacientes frágiles supone un beneficio en los resultados y en la calidad de vida de estos.
- Hacer extensible estos programas a otros tipos de cáncer y a otras especialidades quirúrgicas.
- Promover estos programas a pacientes crónicos de otras especialidades que no van a someterse a cirugía pero sí pacientes reumatológicos o oncohematológicos.

CONCLUSIONES FINALES

CONCLUSIONES FINALES

- Una fragilidad preoperatoria alta, determinada por un índice o una escala de fragilidad (RAI-A, MFI y G8-R en el estudio FRAIL-1 y RAI-C y MFI en el estudio FRAIL-2), se relaciona con una mortalidad alta en pacientes quirúrgicos mayores de 65 años intervenidos de CCR.
- Las escalas de fragilidad MFI Y RAI-A obtuvieron los mejores resultados en el estudio retrospectivo FRAIL-1.
- La escala RAI-C predijo morbilidad y mortalidad de una manera más rigurosa que la escala MFI en el estudio prospectivo FRAIL-2.
- La prevalencia de fragilidad en los pacientes oncológicos intervenidos de CCR varía de entre el 30% y el 48% detectadas por la escala MFI y RAI-C respectivamente.
- La escala RAI-C con su punto de corte de 28 discrimina mortalidad de la forma más rigurosa.
- La escala de riesgo anestésico ASA no predice mortalidad ni morbilidad en pacientes frágiles mayores de 65 años intervenidos de CCR.
- Los pacientes oncológicos frágiles presentan la mayor parte de las complicaciones tanto médicas como quirúrgicas después del alta hospitalaria.
- Las escalas de fragilidad son mejores predictores de complicaciones médicas tardías.
- Los pacientes frágiles presentan una mayor tasa de reingresos, de visitas al Servicio de Urgencias y una estancia hospitalaria más prolongada respecto a los no frágiles.
- El tratamiento quirúrgico del CCR en el paciente frágil genera una mejoría en su calidad de vida incluso tras la aparición de eventos adversos durante el año de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Abellan Garcia, Aceituno Nieto, Perez Diaz, & Ramiro Fariñas. (2019). *Un perfil de las personas mayores en España. Indicadores estadísticos básicos*.
- Abizanda, P., Romero, L., Sánchez-Jurado, P. M., Martínez-Reig, M., Gómez-Arnedo, L., & Alfonso, S. A. (2013). Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA study. *Maturitas*, 74(1), 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.018>
- Ahnen, D. J., Wade, S. W., Jones, W. F., Sifri, R., Mendoza Silveiras, J., Greenamyre, J., Guiffre, S., Axilbund, J., Spiegel, A., & You, Y. N. (2014). The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: A call to action. *Mayo Clinic Proceedings*, 89(2), 216-224. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.006>
- Akiyoshi, T., Kuroyanagi, H., Oya, M., Konishi, T., Fukuda, M., Fujimoto, Y., Ueno, M., & Yamaguchi, T. (2009). Short-term outcomes of laparoscopic rectal surgery for primary rectal cancer in elderly patients: Is it safe and beneficial? *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(9), 1614-1618. <https://doi.org/10.1007/s11605-009-0961-0>
- Alcántara, M., Serra-Aracil, X., Falcó, J., Mora, L., Bombardó, J., & Navarro, S. (2011). Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World Journal of Surgery*, 35(8), 1904-1910. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1139-y>
- Allemani, C., Rachet, B., Weir, H. K., Richardson, L. C., Lepage, C., Faivre, J., Gatta, G., Capocaccia, R., Sant, M., Baili, P., Lombardo, C., Aareleid, T., Ardanaz, E., Bielska-Lasota, M., Bolick, S., Cress, R., Elferink, M., Fulton, J. P., Galceran, J., ... Coleman, M. P. (2013). Colorectal cancer survival in the USA and Europe: A CONCORD high-resolution study. *BMJ Open*, 3(9), e003055. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003055>
- Alvarez, J. A., Baldonado, R. F., Bear, I. G., Alvarez, P., & Jorge, J. L. (2004). Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 6(1), 41-42. <https://doi.org/10.1080/13651820310015798>
- Alves, A., Panis, Y., Mathieu, P., Kwiatkowski, F., Slim, K., Manton, G., & Association Française de Chirurgie (AFC). (2005). Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 29(5), 509-514. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(05\)82121-9](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(05)82121-9)

- Amri, R., Bordeianou, L. G., Sylla, P., & Berger, D. L. (2013). Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surgery*, *148*(8), 747-754. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.8>
- Angevaren, M., Vanhees, L., Wendel-Vos, W., Verhaar, H. J. J., Aufdemkampe, G., Aleman, A., & Verschuren, W. M. M. (2007). Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, *14*(6), 825-830. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3282ef995b>
- Antoniou, S. A., Antoniou, G. A., Koch, O. O., Pointner, R., & Granderath, F.-A. (2015). Laparoscopic colorectal surgery confers lower mortality in the elderly: A systematic review and meta-analysis of 66,483 patients. *Surgical Endoscopy*, *29*(2), 322-333. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3672-x>
- Babayan, R. K. (2015). Re: A prospective study examining the association between preoperative frailty and postoperative complications in patients undergoing minimally invasive surgery. *The Journal of Urology*, *193*(3), 907-908. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.12.007>
- Baek, S.-J., Kim, S.-H., Kim, S.-Y., Shin, J.-W., Kwak, J.-M., & Kim, J. (2013). The safety of a «fast-track» program after laparoscopic colorectal surgery is comparable in older patients as in younger patients. *Surgical Endoscopy*, *27*(4), 1225-1232. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2579-7>
- Bagnall, N. M., Malietzis, G., Kennedy, R. H., Athanasiou, T., Faiz, O., & Darzi, A. (2014). A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, *16*(12), 947-956. <https://doi.org/10.1111/codi.12718>
- Bakker, I. S., Grossmann, I., Henneman, D., Havenga, K., & Wiggers, T. (2014). Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *The British Journal of Surgery*, *101*(4), 424-432; discussion 432. <https://doi.org/10.1002/bjs.9395>
- Bartali, B., Frongillo, E. A., Bandinelli, S., Lauretani, F., Semba, R. D., Fried, L. P., & Ferrucci, L. (2006). Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(6), 589-593. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.589>
- Beasley, J. M., LaCroix, A. Z., Neuhaus, M. L., Huang, Y., Tinker, L., Woods, N., Michael, Y., Curb, J. D., & Prentice, R. L. (2010). Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *58*(6), 1063-1071. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02866.x>
- Beatriz Eugenia Botero de Mejia. (s. f.). *Hacia la Promocion de la Salud* (Vol. 12, pp. 11-24).

- Bellera, C. A., Rainfray, M., Mathoulin-Pélissier, S., Mertens, C., Delva, F., Fonck, M., & Soubeyran, P. L. (2012). Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(8), 2166-2172. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr587>
- Bibas, L., Levi, M., Bendayan, M., Mullie, L., Forman, D. E., & Afilalo, J. (2014). Therapeutic interventions for frail elderly patients: Part I. Published randomized trials. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(2), 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.07.004>
- Binder, E. F., Schechtman, K. B., Ehsani, A. A., Steger-May, K., Brown, M., Sinacore, D. R., Yarasheski, K. E., & Holloszy, J. O. (2002). Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: Results of a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(12), 1921-1928. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50601.x>
- Bischoff, H. A., Staehelin, H. B., & Willett, W. C. (2006). The effect of undernutrition in the development of frailty in older persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 585-589. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.585>
- Blaum, C. S., Xue, Q. L., Michelon, E., Semba, R. D., & Fried, L. P. (2005). The association between obesity and the frailty syndrome in older women: The Women's Health and Aging Studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(6), 927-934. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53300.x>
- Bonnefoy, M., Berrut, G., Lesourd, B., Ferry, M., Gilbert, T., Guérin, O., Hanon, O., Jeandel, C., Paillaud, E., Raynaud-Simon, A., Ruault, G., & Rolland, Y. (2015). Frailty and nutrition: Searching for evidence. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(3), 250-257. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0568-3>
- Burnett-Hartman, A. N., Newcomb, P. A., & Potter, J. D. (2008). Infectious agents and colorectal cancer: A review of Helicobacter pylori, Streptococcus bovis, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(11), 2970-2979. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0571>
- Byers, S. W., Rowlands, T., Beildeck, M., & Bong, Y.-S. (2012). Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 13(1), 31-38. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9196-y>
- Cai, M., Gao, Z., Liao, J., Jiang, Y., & He, Y. (2022). Frailty affects prognosis in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 12, 1017183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1017183>
- Carli, F., Bousquet-Dion, G., Awasthi, R., Elsherbini, N., Liberman, S., Boutros, M., Stein, B., Charlebois, P., Ghitulescu, G., Morin, N., Jagoe, T., Scheede-Bergdahl, C., Minnella, E. M., & Fiore, J. F. (2020). Effect of Multimodal Prehabilitation vs Postoperative Rehabilitation on 30-Day Postoperative Complications for Frail Patients Undergoing Resection of Colorectal Cancer:

- A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 155(3), 233-242. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5474>
- Carneiro, J. A., Cardoso, R. R., Durães, M. S., Guedes, M. C. A., Santos, F. L., Costa, F. M. da, & Caldeira, A. P. (2017). Frailty in the elderly: Prevalence and associated factors. *Revista Brasileira De Enfermagem*, 70(4), 747-752. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0633>
- Cercek, A., Chatila, W. K., Yaeger, R., Walch, H., Fernandes, G. D. S., Krishnan, A., Palmaira, L., Maio, A., Kemel, Y., Srinivasan, P., Bandlamudi, C., Salo-Mullen, E., Tejada, P. R., Belanfanti, K., Galle, J., Joseph, V., Segal, N., Varghese, A., Reidy-Lagunes, D., ... Stadler, Z. K. (2021). A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(12), 1683-1692. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab124>
- Chan, A. O. O., Jim, M. H., Lam, K. F., Morris, J. S., Siu, D. C. W., Tong, T., Ng, F. H., Wong, S. Y., Hui, W. M., Chan, C. K., Lai, K. C., Cheung, T. K., Chan, P., Wong, G., Yuen, M. F., Lau, Y. K., Lee, S., Szeto, M. L., Wong, B. C. Y., & Lam, S. K. (2007). Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA*, 298(12), 1412-1419. <https://doi.org/10.1001/jama.298.12.1412>
- Chan, D. S. M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E., & Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PloS One*, 6(6), e20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>
- Chang, G. J., Skibber, J. M., Feig, B. W., & Rodriguez-Bigas, M. (2007). Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. *Annals of Surgery*, 246(2), 215-221. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318070838f>
- Chao, A., Thun, M. J., Connell, C. J., McCullough, M. L., Jacobs, E. J., Flanders, W. D., Rodriguez, C., Sinha, R., & Calle, E. E. (2005). Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 293(2), 172-182. <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.172>
- Chapman, I. M., Visvanathan, R., Hammond, A. J., Morley, J. E., Field, J. B. F., Tai, K., Belobrajdic, D. P., Chen, R. Y. T., & Horowitz, M. (2009). Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(3), 880-889. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26538>
- Chen, S. Y., Stem, M., Cerullo, M., Gearhart, S. L., Safar, B., Fang, S. H., Weiss, M. J., He, J., & Efron, J. E. (2018). The Effect of Frailty Index on Early Outcomes after Combined Colorectal and Liver Resections. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 22(4), 640-649. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3641-5>
- Chin A Paw, M. J. M., de Jong, N., Schouten, E. G., van Staveren, W. A., & Kok, F. J. (2002). Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*, 36(2), 126-131. <https://doi.org/10.1136/bjism.36.2.126>

- Choi, J., Ahn, A., Kim, S., & Won, C. W. (2015). Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly With National Population-Based Surveys. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(7), 548-550. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.004>
- Cigolle, C. T., Ofstedal, M. B., Tian, Z., & Blaum, C. S. (2009). Comparing models of frailty: The Health and Retirement Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(5), 830-839. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02225.x>
- Cirocchi, R., Farinella, E., Trastulli, S., Desiderio, J., Listorti, C., Boselli, C., Parisi, A., Noya, G., & Sagar, J. (2013). Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology*, 22(1), 14-21. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2012.10.003>
- Clegg, A. P., Barber, S. E., Young, J. B., Forster, A., & Iliffe, S. J. (2012). Do home-based exercise interventions improve outcomes for frail older people? Findings from a systematic review. *Reviews in Clinical Gerontology*, 22(1), 68-78. <https://doi.org/10.1017/S0959259811000165>
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *Lancet (London, England)*, 381(9868), 752-762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62167-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9)
- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1487-1492. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
- Colorectal cancer. NICE guideline [NG151]*. (2020). [dataset].
- Coppé, J.-P., Patil, C. K., Rodier, F., Krtolica, A., Beauséjour, C. M., Parrinello, S., Hodgson, J. G., Chin, K., Desprez, P.-Y., & Campisi, J. (2010). A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen. *PLoS One*, 5(2), e9188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009188>
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J.-P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing*, 39(4), 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L.-K., Fielding, R. A., Martin, F. C., Michel, J.-P., Sieber, C., Stout, J. R., Studenski, S. A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M., & Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*, 43(6), 748-759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
- David, G. G., Slavin, J. P., Willmott, S., Corless, D. J., Khan, A. U., & Selvasekar, C. R. (2010). Loop ileostomy following anterior resection: Is it really temporary? *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 12(5), 428-432. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01815.x>

- Day, L. W., & Velayos, F. (2015). Colorectal cancer screening and surveillance in the elderly: Updates and controversies. *Gut and Liver*, 9(2), 143-151. <https://doi.org/10.5009/gnl14302>
- De Caluwé, L., Van Nieuwenhove, Y., & Ceelen, W. P. (2013). Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2), CD006041. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006041.pub3>
- De Miguel, J., & Diez Nicolas, J. (1985). *Políticas de Poblacion*. Espasa- Calpe.
- de Souto Barreto, P., Lapeyre-Mestre, M., Mathieu, C., Piau, C., Bouget, C., Cayla, F., Vellas, B., & Rolland, Y. (2013). Prevalence and associations of the use of proton-pump inhibitors in nursing homes: A cross-sectional study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(4), 265-269. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.10.018>
- Decoster, L., Van Puyvelde, K., Mohile, S., Wedding, U., Basso, U., Colloca, G., Rostoft, S., Overcash, J., Wildiers, H., Steer, C., Kimmick, G., Kanesvaran, R., Luciani, A., Terret, C., Hurria, A., Kenis, C., Audisio, R., & Extermann, M. (2015). Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations†. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 26(2), 288-300. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu210>
- Deer, R. R., & Volpi, E. (2015). Protein intake and muscle function in older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(3), 248-253. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000162>
- Dekker, J. W. T., van den Broek, C. B. M., Bastiaannet, E., van de Geest, L. G. M., Tollenaar, R. a. E. M., & Liefers, G. J. (2011). Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*, 18(6), 1533-1539. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1671-x>
- Departamento de Salud del Gobierno Vasco. (2013). *Líneas Estratégicas del Departamento de Salud*.
- Drey, M. (2011). Sarcopenia—Pathophysiology and clinical relevance. *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*, 161(17-18), 402-408. <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0002-y>
- Egea Garcia & Sarabia Sanchez. (s. f.). *Clasificación Internacional de Discapacidad (OMS, 1980)*.
- Ellis, G., Whitehead, M. A., O'Neill, D., Langhorne, P., & Robinson, D. (2011). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD006211. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006211.pub2>
- Emmert, D. A., Arcario, M. J., Maranhao, B., & Reidy, A. B. (2022). Frailty and cardiac surgery: To operate or not? *Current Opinion in Anaesthesiology*, 35(1), 53-59. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001075>
- Fagard, K., Leonard, S., Deschodt, M., Devriendt, E., Wolthuis, A., Prenen, H., Flamaing, J., Milisen, K., Wildiers, H., & Kenis, C. (2016). The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(6), 479-491. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.06.001>

- Faiz, O., Haji, A., Bottle, A., Clark, S. K., Darzi, A. W., & Aylin, P. (2011). Elective colonic surgery for cancer in the elderly: An investigation into postoperative mortality in English NHS hospitals between 1996 and 2007. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 13(7), 779-785. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02290.x>
- Farhat, J. S., Velanovich, V., Falvo, A. J., Horst, H. M., Swartz, A., Patton, J. H., & Rubinfeld, I. S. (2012). Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 72(6), 1526-1530; discussion 1530-1531. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182542fab>
- Fearon, K. C. H., Ljungqvist, O., Von Meyenfeldt, M., Revhaug, A., Dejong, C. H. C., Lassen, K., Nygren, J., Hausel, J., Soop, M., Andersen, J., & Kehlet, H. (2005). Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clinical Nutrition*, 24(3), 466-477. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.002>
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H., Forman, D., & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 49(6), 1374-1403. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
- Fernández, I., Sentandreu-Mañó, T., & Tomas, J. M. (2020). [Impact of frailty status on health and quality of life in Spanish older adults]. *Atencion Primaria*, 52(10), 731-737. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.11.006>
- Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Studenski, S., Fried, L. P., Cutler, G. B., Walston, J. D., & Interventions on Frailty Working Group. (2004). Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(4), 625-634. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x>
- Fiatarone, M. A., O'Neill, E. F., Ryan, N. D., Clements, K. M., Solares, G. R., Nelson, M. E., Roberts, S. B., Kehayias, J. J., Lipsitz, L. A., & Evans, W. J. (1994). Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England Journal of Medicine*, 330(25), 1769-1775. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406233302501>
- Finkelstein, D. M., Cassileth, B. R., Bonomi, P. D., Ruckdeschel, J. C., Ezdinli, E. Z., & Wolter, J. M. (1988). A pilot study of the Functional Living Index-Cancer (FLIC) Scale for the assessment of quality of life for metastatic lung cancer patients. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *American Journal of Clinical Oncology*, 11(6), 630-633. <https://doi.org/10.1097/00000421-198812000-00007>
- Fontani, A., Martellucci, J., Civitelli, S., & Tanzini, G. (2011). Outcome of surgical treatment of colorectal cancer in the elderly. *Updates in Surgery*, 63(4), 233-237. <https://doi.org/10.1007/s13304-011-0085-4>

- Frasson, M., Braga, M., Vignali, A., Zuliani, W., & Di Carlo, V. (2008). Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Diseases of the Colon and Rectum*, 51(3), 296-300. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9124-0>
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(3), 255-263. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.m255>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Fried, T. R., Bradley, E. H., Williams, C. S., & Tinetti, M. E. (2001). Functional disability and health care expenditures for older persons. *Archives of Internal Medicine*, 161(21), 2602-2607. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.21.2602>
- Frisoli, A., Chaves, P. H., Ingham, S. J. M., & Fried, L. P. (2011). Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: Results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone*, 48(4), 952-957. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.025>
- Gill, T. M., Baker, D. I., Gottschalk, M., Peduzzi, P. N., Allore, H., & Byers, A. (2002). A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *The New England Journal of Medicine*, 347(14), 1068-1074. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020423>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., & Han, L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of Internal Medicine*, 166(4), 418-423. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.418>
- Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., Sherrington, C., Gates, S., Clemson, L. M., & Lamb, S. E. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(9), CD007146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>
- Gillessen, S., Templeton, A., Marra, G., Kuo, Y.-F., Valtorta, E., & Shahinian, V. B. (2010). Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(23), 1760-1770. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq419>
- Giovannucci, E. (1995). Insulin and colon cancer. *Cancer Causes & Control: CCC*, 6(2), 164-179. <https://doi.org/10.1007/BF00052777>
- Giovannucci, E. (1998). Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *American Journal of Epidemiology*, 147(11), 1043-1052. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009398>

- Goldspink, G. (2007). Loss of muscle strength during aging studied at the gene level. *Rejuvenation Research*, 10(3), 397-405. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0597>
- Goodman, D., & Irvin, T. T. (1993). Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *The British Journal of Surgery*, 80(10), 1327-1329. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800801037>
- Greenblatt, D. Y., Weber, S. M., O'Connor, E. S., LoConte, N. K., Liou, J.-I., & Smith, M. A. (2010). Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality. *Annals of Surgery*, 251(4), 659-669. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d3d27c>
- Griffin, M. R., Bergstralh, E. J., Coffey, R. J., Beart, R. W., & Melton, L. J. (1987). Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*, 60(9), 2318-2324. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871101\)60:9<2318::aid-cnrcr2820600934>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871101)60:9<2318::aid-cnrcr2820600934>3.0.co;2-b)
- Guo, M.-G., Feng, Y., Zheng, Q., Di, J.-Z., Wang, Y., Fan, Y.-B., & Huang, X.-Y. (2011). Comparison of self-expanding metal stents and urgent surgery for left-sided malignant colonic obstruction in elderly patients. *Digestive Diseases and Sciences*, 56(9), 2706-2710. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1648-4>
- Gur, C., Ibrahim, Y., Isaacson, B., Yamin, R., Abed, J., Gamliel, M., Enk, J., Bar-On, Y., Stanietzky-Kaynan, N., Copenhagen-Glazer, S., Shussman, N., Almogy, G., Cuapio, A., Hofer, E., Mevorach, D., Tabib, A., Ortenberg, R., Markel, G., Miklič, K., ... Mandelboim, O. (2015). Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*, 42(2), 344-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>
- Gustafsson, U. O., Scott, M. J., Schwenk, W., Demartines, N., Roulin, D., Francis, N., McNaught, C. E., Macfie, J., Liberman, A. S., Soop, M., Hill, A., Kennedy, R. H., Lobo, D. N., Fearon, K., Ljungqvist, O., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), & International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). (2013). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World Journal of Surgery*, 37(2), 259-284. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1772-0>
- Habr-Gama, A., Sabbaga, J., Gama-Rodrigues, J., São Julião, G. P., Proscurshim, I., Bailão Aguilár, P., Nadalin, W., & Perez, R. O. (2013). Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: Are we getting closer to anal cancer management? *Diseases of the Colon and Rectum*, 56(10), 1109-1117. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a25c4e>
- Hackett, N. J., De Oliveira, G. S., Jain, U. K., & Kim, J. Y. S. (2015). ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *International Journal of Surgery (London, England)*, 18, 184-190. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.04.079>

- Hall, D. E., Arya, S., Schmid, K. K., Blaser, C., Carlson, M. A., Bailey, T. L., Purviance, G., Bockman, T., Lynch, T. G., & Johannig, J. (2017). Development and Initial Validation of the Risk Analysis Index for Measuring Frailty in Surgical Populations. *JAMA Surgery*, *152*(2), 175-182. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.4202>
- Halvorsen, S., Mehilli, J., Cassese, S., Hall, T. S., Abdelhamid, M., Barbato, E., De Hert, S., de Laval, I., Geisler, T., Hinterbuchner, L., Ibanez, B., Lenarczyk, R., Mansmann, U. R., McGreavy, P., Mueller, C., Muneretto, C., Niessner, A., Potpara, T. S., Ristić, A., ... ESC Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal*, *43*(39), 3826-3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
- Hamaker, M. E., Jonker, J. M., de Rooij, S. E., Vos, A. G., Smorenburg, C. H., & van Munster, B. C. (2012). Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: A systematic review. *The Lancet. Oncology*, *13*(10), e437-444. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70259-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70259-0)
- Handforth, C., Clegg, A., Young, C., Simpkins, S., Seymour, M. T., Selby, P. J., & Young, J. (2015). The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: A systematic review. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, *26*(6), 1091-1101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu540>
- Hanna, D. N., & Hawkins, A. T. (2021). Colorectal: Management of Postoperative Complications in Colorectal Surgery. *The Surgical Clinics of North America*, *101*(5), 717-729. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.05.016>
- Hewitt, J., Carter, B., McCarthy, K., Pearce, L., Law, J., Wilson, F. V., Tay, H. S., McCormack, C., Stechman, M. J., Moug, S. J., & Myint, P. K. (2019). Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age and Ageing*, *48*(3), 388-394. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy217>
- Hewitt, J., Moug, S. J., Middleton, M., Chakrabarti, M., Stechman, M. J., McCarthy, K., & Older Persons Surgical Outcomes Collaboration. (2015). Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *American Journal of Surgery*, *209*(2), 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.05.022>
- Hildebrandt, U., Kessler, K., Plusczyk, T., Pistorius, G., Vollmar, B., & Menger, M. D. (2003). Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surgical Endoscopy*, *17*(2), 242-246. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-9148-9>
- Hindin, S. B., & Zelinski, E. M. (2012). Extended practice and aerobic exercise interventions benefit untrained cognitive outcomes in older adults: A meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(1), 136-141. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03761.x>
- Holleczeck, B., Rossi, S., Domenic, A., Innos, K., Minicozzi, P., Francisci, S., Hackl, M., Eisemann, N., Brenner, H., & EURO-CARE-5 Working Group: (2015). On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe

- 1999-2007—Results from the EURO CARE-5 study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 51(15), 2158-2168. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.024>
- Houles, M., Canevelli, M., van Kan, G. A., Ousset, P. J., Cesari, M., & Vellas, B. (2012). Frailty and Cognition. *The Journal of Frailty & Aging*, 1(2), 56-63. <https://doi.org/10.14283/jfa.2012.11>
- Hu, W.-H., Eisenstein, S., Parry, L., & Ramamoorthy, S. (2019). Preoperative malnutrition with mild hypoalbuminemia associated with postoperative mortality and morbidity of colorectal cancer: A propensity score matching study. *Nutrition Journal*, 18(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0458-y>
- Hubbard, R. E., Lang, I. A., Llewellyn, D. J., & Rockwood, K. (2010). Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(4), 377-381. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp186>
- Hubbard, R., Ng, K., & Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine. (2015). Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine: Position statement - frailty in older people. *Australasian Journal on Ageing*, 34(1), 68-73. <https://doi.org/10.1111/ajag.12195>
- Hulzebos, E. H. J., Smit, Y., Helders, P. P. J. M., & van Meeteren, N. L. U. (2012). Preoperative physical therapy for elective cardiac surgery patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), CD010118. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010118.pub2>
- Hulzebos, E. H. J., & van Meeteren, N. L. U. (2016). Making the elderly fit for surgery. *The British Journal of Surgery*, 103(4), 463. <https://doi.org/10.1002/bjs.10134>
- Hur, J., Otegbeye, E., Joh, H.-K., Nimptsch, K., Ng, K., Ogino, S., Meyerhardt, J. A., Chan, A. T., Willett, W. C., Wu, K., Giovannucci, E., & Cao, Y. (2021). Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut*, 70(12), 2330-2336. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323450>
- Inoue, M., Iwasaki, M., Otani, T., Sasazuki, S., Noda, M., & Tsugane, S. (2006). Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of Internal Medicine*, 166(17), 1871-1877. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1871>
- Islami, F., Ward, E. M., Sung, H., Cronin, K. A., Tangka, F. K. L., Sherman, R. L., Zhao, J., Anderson, R. N., Henley, S. J., Yabroff, K. R., Jemal, A., & Benard, V. B. (2021). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *Journal of the National Cancer Institute*, 113(12), 1648-1669. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab131>
- Izquierdo, M., & Cadore, E. L. (2014). Muscle power training in the institutionalized frail: A new approach to counteracting functional declines and very late-life disability. *Current Medical Research and Opinion*, 30(7), 1385-1390. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.908175>
- Kanapuru, B., & Ershler, W. B. (2009). Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *The American Journal of Medicine*, 122(7), 605-613. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.01.030>

- Karahalios, A., English, D. R., & Simpson, J. A. (2015). Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, *181*(11), 832-845. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu357>
- Kazaure, H. S., Lidsky, M. E., & Lagoo-Deenadayalan, S. A. (2020). If the Patient Is Frail, Emergency Abdominal Surgery Is High Risk. *JAMA Surgery*. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.5398>
- Kelaiditi, E., Cesari, M., Canevelli, M., van Kan, G. A., Ousset, P.-J., Gillette-Guyonnet, S., Ritz, P., Duveau, F., Soto, M. E., Provencher, V., Nourhashemi, F., Salvà, A., Robert, P., Andrieu, S., Rolland, Y., Touchon, J., Fitten, J. L., Vellas, B., & IANA/IAGG. (2013). Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, *17*(9), 726-734. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0367-2>
- Kim, H., Lipsyc-Sharf, M., Zong, X., Wang, X., Hur, J., Song, M., Wang, M., Smith-Warner, S. A., Fuchs, C., Ogino, S., Wu, K., Chan, A. T., Cao, Y., Ng, K., & Giovannucci, E. L. (2021). Total Vitamin D Intake and Risks of Early-Onset Colorectal Cancer and Precursors. *Gastroenterology*, *161*(4), 1208-1217.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.002>
- Kim, S., Han, H.-S., Jung, H., Kim, K., Hwang, D. W., Kang, S.-B., & Kim, C.-H. (2014). Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surgery*, *149*(7), 633-640. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.241>
- Kim, Y. I., & Mason, J. B. (1996). Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: A critical review. *Nutrition Reviews*, *54*(9), 259-279. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03947.x>
- Kunitake, H., Zingmond, D. S., Ryoo, J., & Ko, C. Y. (2010). Caring for octogenarian and nonagenarian patients with colorectal cancer: What should our standards and expectations be? *Diseases of the Colon and Rectum*, *53*(5), 735-743. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181cdd658>
- Kurian, A., Suryadevara, S., Ramaraju, D., Gallagher, S., Hofmann, M., Kim, S., Zebley, M., & Fassler, S. (2011). In-hospital and 6-month mortality rates after open elective vs open emergent colectomy in patients older than 80 years. *Diseases of the Colon and Rectum*, *54*(4), 467-471. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3182060904>
- Lagergren, J., Ye, W., & Ekblom, A. (2001). Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, *121*(3), 542-547. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27083>
- Lasithiotakis, K., Petrakis, J., Venianaki, M., Georgiades, G., Koutsomanolis, D., Andreou, A., Zoras, O., & Chalkiadakis, G. (2013). Frailty predicts outcome of elective laparoscopic cholecystectomy in geriatric patients. *Surgical Endoscopy*, *27*(4), 1144-1150. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2565-0>
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., Straif, K., & International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. (2016). Body Fatness and Cancer—Viewpoint of the IARC Working Group. *The New England Journal of Medicine*, *375*(8), 794-798. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1606602>

- Lee, L., Cheung, W. Y., Atkinson, E., & Krzyzanowska, M. K. (2011). Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: A systematic review. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(1), 106-117. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.3049>
- Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Próchnicki, M., Rudzki, S., Laskowska, B., & Brudniak, J. (2020). Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(19), 6938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
- Librero, J., Peiró, S., & Ordiñana, R. (1999). Chronic comorbidity and outcomes of hospital care: Length of stay, mortality, and readmission at 30 and 365 days. *Journal of Clinical Epidemiology*, 52(3), 171-179. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00160-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00160-7)
- Lippi, G., Jansen-Duerr, P., Viña, J., Durrance-Bagale, A., Abugessaisa, I., Gomez-Cabrero, D., Tegnér, J., Grillari, J., Erusalimsky, J., Sinclair, A., Rodriguez-Manás, L., & FRAILOMIC consortium. (2015). Laboratory biomarkers and frailty: Presentation of the FRAILOMIC initiative. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53(10), e253-255. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0147>
- Liu, M.-Y., Tang, H.-C., Hu, S.-H., Yang, H.-L., & Chang, S.-J. (2015). Influence of preoperative peripheral parenteral nutrition with micronutrients after colorectal cancer patients. *BioMed Research International*, 2015, 535431. <https://doi.org/10.1155/2015/535431>
- Lohsiriwat, V. (2014). The influence of preoperative nutritional status on the outcomes of an enhanced recovery after surgery (ERAS) programme for colorectal cancer surgery. *Techniques in Coloproctology*, 18(11), 1075-1080. <https://doi.org/10.1007/s10151-014-1210-4>
- Macías-Valle, A., Rodríguez-López, C., González-Senac, N. M., Mayordomo-Cava, J., Vidán, M. T., Cruz-Arnés, M. L., Jiménez-Gómez, L. M., Dujovne-Lindenbaum, P., Pérez-Menéndez, M. E., Ortiz-Alonso, J., Valenzuela, P. L., Rodríguez-Romo, G., & Serra-Rexach, J. A. (2023). Exercise effects on functional capacity and quality of life in older patients with colorectal cancer: Study protocol for the ECOOL randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 23(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04026-6>
- Maeda, H., Takahashi, M., Seo, S., & Hanazaki, K. (2023). Frailty and Colorectal Surgery: Review and Concept of Cancer Frailty. *Journal of Clinical Medicine*, 12(15), 5041. <https://doi.org/10.3390/jcm12155041>
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61-65.
- Majumdar, S. R., Fletcher, R. H., & Evans, A. T. (1999). How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(10), 3039-3045. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x>
- Makary, M. A., Segev, D. L., Pronovost, P. J., Syin, D., Bandeen-Roche, K., Patel, P., Takenaga, R., Devgan, L., Holzmueller, C. G., Tian, J., & Fried, L. P. (2010). Frailty as a predictor of

- surgical outcomes in older patients. *Journal of the American College of Surgeons*, 210(6), 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.028>
- Manku, K., Bacchetti, P., & Leung, J. M. (2003). Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. *Anesthesia and Analgesia*, 96(2), 583-589, table of contents. <https://doi.org/10.1097/00000539-200302000-00051>
- Margalit, D. N., Mamon, H. J., Ancukiewicz, M., Kobayashi, W., Ryan, D. P., Blaszkowsky, L. S., Clark, J., Willett, C. G., & Hong, T. S. (2011). Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81(5), e735-741. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.056>
- Martijn, H., & Vulto, J. C. M. (2007). Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer? *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 43(15), 2301-2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.06.014>
- Mayhew, D., Mendonca, V., & Murthy, B. V. S. (2019). A review of ASA physical status—Historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3), 373-379. <https://doi.org/10.1111/anae.14569>
- McIsaac, D. I., Bryson, G. L., & van Walraven, C. (2016). Association of Frailty and 1-Year Postoperative Mortality Following Major Elective Noncardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Surgery*, 151(6), 538-545. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.5085>
- McTiernan, A., Friedenreich, C. M., Katzmarzyk, P. T., Powell, K. E., Macko, R., Buchner, D., Pescatello, L. S., Bloodgood, B., Tennant, B., Vaux-Bjerke, A., George, S. M., Troiano, R. P., Piercy, K. L., & 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. (2019). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6), 1252-1261. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001937>
- Michaud Maturana, M., English, W. J., Nandakumar, M., Li Chen, J., & Dvorkin, L. (2021). The impact of frailty on clinical outcomes in colorectal cancer surgery: A systematic literature review. *ANZ Journal of Surgery*, 91(11), 2322-2329. <https://doi.org/10.1111/ans.16941>
- Montminy, E. M., Zhou, M., Maniscalco, L., Abualkhair, W., Kim, M. K., Siegel, R. L., Wu, X.-C., Itzkowitz, S. H., & Karlitz, J. J. (2021). Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 174(2), 157-166. <https://doi.org/10.7326/M20-0068>
- Montuclard, L., Garrouste-Orgeas, M., Timsit, J. F., Misset, B., De Jonghe, B., & Carlet, J. (2000). Outcome, functional autonomy, and quality of life of elderly patients with a long-term intensive care unit stay. *Critical Care Medicine*, 28(10), 3389-3395. <https://doi.org/10.1097/00003246-200010000-00002>
- Morley, J. E. (2016). Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcified Tissue International*, 98(4), 319-333. <https://doi.org/10.1007/s00223-015-0022-5>

- Morley, J. E., Argiles, J. M., Evans, W. J., Bhasin, S., Cella, D., Deutz, N. E. P., Doehner, W., Fearon, K. C. H., Ferrucci, L., Hellerstein, M. K., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., MacDonald, N., Mulligan, K., Muscaritoli, M., Ponikowski, P., Posthauer, M. E., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., ... Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease. (2010). Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association, 11*(6), 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014>
- Morley, J. E., Vellas, B., van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. (2013). Frailty consensus: A call to action. *Journal of the American Medical Directors Association, 14*(6), 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>
- Moulis, F., Moulis, G., Balardy, L., Gérard, S., Montastruc, F., Sourdet, S., Rougé-Bugat, M.-E., Lapeyre-Mestre, M., Montastruc, J.-L., Rolland, Y., & Vellas, B. (2015). Exposure to atropinic drugs and frailty status. *Journal of the American Medical Directors Association, 16*(3), 253-257. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.11.017>
- Mulasso, A., Roppolo, M., & Rabaglietti, E. (2014). The role of individual characteristics and physical frailty on health related quality of life (HRQOL): A cross sectional study of Italian community-dwelling older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 59*(3), 542-548. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.08.012>
- Murphy, R. A., Reinders, I., Register, T. C., Ayonayon, H. N., Newman, A. B., Satterfield, S., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Kritchevsky, S. B., & Harris, T. B. (2014). Associations of BMI and adipose tissue area and density with incident mobility limitation and poor performance in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition, 99*(5), 1059-1065. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080796>
- Naciones Unidas. (2020). Perspectivas de la población mundial 2019: Metodología de las Naciones Unidas para las estimaciones y proyecciones de población. En *Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)*.
- Ng, T. P., Feng, L., Nyunt, M. S. Z., Feng, L., Niti, M., Tan, B. Y., Chan, G., Khoo, S. A., Chan, S. M., Yap, P., & Yap, K. B. (2015). Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Medicine, 128*(11), 1225-1236.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.017>
- Ngo, S. N. T., Williams, D. B., Cobiaci, L., & Head, R. J. (2007). Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *The Journal of Nutrition, 137*(10), 2264-2269. <https://doi.org/10.1093/jn/137.10.2264>
- Normandin, E., Houston, D. K., & Nicklas, B. J. (2015). Caloric restriction for treatment of geriatric obesity: Do the benefits outweigh the risks? *Current Nutrition Reports, 4*(2), 143-155. <https://doi.org/10.1007/s13668-015-0123-9>

- Odlund Olin, A., Koochek, A., Cederholm, T., & Ljungqvist, O. (2008). Minimal effect on energy intake by additional evening meal for frail elderly service flat residents—A pilot study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging, 12*(5), 295-301. <https://doi.org/10.1007/BF02982658>
- Ommundsen, N., Nesbakken, A., Wyller, T. B., Skovlund, E., Bakka, A. O., Jordhøy, M. S., & Rostoft, S. (2018). Post-discharge complications in frail older patients after surgery for colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 44*(10), 1542-1547. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.024>
- Ooi, B. S., Tjandra, J. J., & Green, M. D. (1999). Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: An overview. *Diseases of the Colon and Rectum, 42*(3), 403-418. <https://doi.org/10.1007/BF02236362>
- Orueta Sánchez, R., Rodríguez de Cossí, Á., Carmona de la Morena, J., Moreno Álvarez-Vijande, A., García López, A., & Pintor Córdoba, C. (2008). Anciano Frágil y Calidad de Vida. *Revista Clínica de Medicina de Familia, 2*, 101-105.
- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. M., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Sink, K. M., Williamson, J. D., & LIFE study investigators. (2014). Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The LIFE study randomized clinical trial. *JAMA, 311*(23), 2387-2396. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5616>
- Panayi, A. C., Orkaby, A. R., Sakthivel, D., Endo, Y., Varon, D., Roh, D., Orgill, D. P., Neppel, R. L., Javedan, H., Bhasin, S., & Sinha, I. (2019). Impact of frailty on outcomes in surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Surgery, 218*(2), 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.11.020>
- Pande, M., Lynch, P. M., Hopper, J. L., Jenkins, M. A., Gallinger, S., Haile, R. W., LeMarchand, L., Lindor, N. M., Campbell, P. T., Newcomb, P. A., Potter, J. D., Baron, J. A., Frazier, M. L., & Amos, C. I. (2010). Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: Results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 16*(4), 1331-1339. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1877>
- Panwalker, A. P. (1988). Unusual infections associated with colorectal cancer. *Reviews of Infectious Diseases, 10*(2), 347-364. <https://doi.org/10.1093/clinids/10.2.347>
- Papamichael, D., Audisio, R., Horiot, J.-C., Glimelius, B., Sastre, J., Mitry, E., Van Cutsem, E., Gosney, M., Köhne, C.-H., Aapro, M., & SIOG. (2009). Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology, 20*(1), 5-16. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn532>

- Papanicolaou, D. A., Ather, S. N., Zhu, H., Zhou, Y., Lutkiewicz, J., Scott, B. B., & Chandler, J. (2013). A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 17(6), 533-543. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0335-x>
- Papillon, J., Mayer, M., Montbarbon, J. F., Gerard, J. P., Chassard, J. L., & Bailly, C. (1983). A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer*, 51(10), 1830-1837. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830515\)51:10<1830::aid-cncr2820511013>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1830::aid-cncr2820511013>3.0.co;2-z)
- Pasetto, L. M., Friso, M. L., Pucciarelli, S., Basso, U., Falci, C., Bortolami, A., Toppan, P., Agostini, M., Rugge, M., Serpentine, S., Nitti, D., & Monfardini, S. (2006). Rectal cancer neoadjuvant treatment in elderly patients. *Anticancer Research*, 26(5B), 3913-3923.
- Peterson, M. J., Giuliani, C., Morey, M. C., Pieper, C. F., Evenson, K. R., Mercer, V., Cohen, H. J., Visser, M., Brach, J. S., Kritchevsky, S. B., Goodpaster, B. H., Rubin, S., Satterfield, S., Newman, A. B., Simonsick, E. M., & Health, Aging and Body Composition Study Research Group. (2009). Physical activity as a preventative factor for frailty: The health, aging, and body composition study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(1), 61-68. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln001>
- Petit-Monéger, A., Rainfray, M., Soubeyran, P., Bellera, C. A., & Mathoulin-Pélissier, S. (2016). Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(2), 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.01.004>
- Pieper, C. F., Rao, K. M., Currie, M. S., Harris, T. B., & Cohen, H. J. (2000). Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(11), M649-657. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.m649>
- Polissar, L., Sim, D., & Francis, A. (1981). Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Diseases of the Colon and Rectum*, 24(5), 364-369. <https://doi.org/10.1007/BF02603420>
- Ramos, M., Esteva, M., Cabeza, E., Campillo, C., Llobera, J., & Aguiló, A. (2007). Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: A review. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 43(17), 2467-2478. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.08.023>
- Ratto, C., Sofo, L., Ippoliti, M., Merico, M., Doglietto, G. B., & Crucitti, F. (1998). Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Diseases of the Colon and Rectum*, 41(8), 1033-1049. <https://doi.org/10.1007/BF02237397>
- Rejnmark, L., Avenell, A., Masud, T., Anderson, F., Meyer, H. E., Sanders, K. M., Salovaara, K., Cooper, C., Smith, H. E., Jacobs, E. T., Torgerson, D., Jackson, R. D., Manson, J. E., Brixen, K., Mosekilde, L., Robbins, J. A., Francis, R. M., & Abrahamsen, B. (2012).

- Vitamin D with calcium reduces mortality: Patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), 2670-2681. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3328>
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: An evolving concept. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 150(4), 489-495.
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., & Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 173(5), 489-495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Rockwood, K., Song, X., & Mitnitski, A. (2011). Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: Evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 183(8), E487-494. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101271>
- Rodríguez-Mañas, L., Féart, C., Mann, G., Viña, J., Chatterji, S., Chodzko-Zajko, W., Gonzalez-Colaço Harmand, M., Bergman, H., Carcaillon, L., Nicholson, C., Scuteri, A., Sinclair, A., Pelaez, M., Van der Cammen, T., Beland, F., Bickenbach, J., Delamarche, P., Ferrucci, L., Fried, L. P., ... FOD-CC group (Appendix 1). (2013). Searching for an operational definition of frailty: A Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(1), 62-67. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls119>
- Rønning, B., Wyller, T. B., Nesbakken, A., Skovlund, E., Jordhøy, M. S., Bakka, A., & Rostoft, S. (2016). Quality of life in older and frail patients after surgery for colorectal cancer-A follow-up study. *Journal of Geriatric Oncology*, 7(3), 195-200. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.03.002>
- Rutten, H., den Dulk, M., Lemmens, V., Nieuwenhuijzen, G., Krijnen, P., Jansen-Landheer, M., van de Poll Franse, L., Coebergh, J.-W., Martijn, H., Marijnen, C., & van de Velde, C. (2007). Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 43(15), 2295-2300. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.009>
- Sagar, J. (2011). Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(11), CD007378. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007378.pub2>
- Sarfati, D., Koczwara, B., & Jackson, C. (2016). The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(4), 337-350. <https://doi.org/10.3322/caac.21342>
- Satz, P., Cole, M. A., Hardy, D. J., & Rassovsky, Y. (2011). Brain and cognitive reserve: Mediator(s) and construct validity, a critique. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 121-130. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.493151>

- Sauce, D., Larsen, M., Fastenackels, S., Duperrier, A., Keller, M., Grubeck-Loebenstien, B., Ferrand, C., Debré, P., Sidi, D., & Appay, V. (2009). Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *The Journal of Clinical Investigation*, *119*(10), 3070-3078. <https://doi.org/10.1172/JCI39269>
- Savela, S. L., Koistinen, P., Stenholm, S., Tilvis, R. S., Strandberg, A. Y., Pitkälä, K. H., Salomaa, V. V., & Strandberg, T. E. (2013). Leisure-time physical activity in midlife is related to old age frailty. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *68*(11), 1433-1438. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt029>
- Saxton, A., & Velanovich, V. (2011). Preoperative frailty and quality of life as predictors of postoperative complications. *Annals of Surgery*, *253*(6), 1223-1229. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318214bce7>
- Schoenfeld, D. A. (1983). Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*, *39*(2), 499-503.
- Schrag, D., Cramer, L. D., Bach, P. B., & Begg, C. B. (2001). Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *93*(11), 850-857. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.11.850>
- Seishima, R., Okabayashi, K., Hasegawa, H., Tsuruta, M., Shigeta, K., Matsui, S., Yamada, T., & Kitagawa, Y. (2015). Is laparoscopic colorectal surgery beneficial for elderly patients? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, *19*(4), 756-765. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2748-9>
- Senagore, A. J., Madbouly, K. M., Fazio, V. W., Duepre, H. J., Brady, K. M., & Delaney, C. P. (2003). Advantages of laparoscopic colectomy in older patients. *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)*, *138*(3), 252-256. <https://doi.org/10.1001/archsurg.138.3.252>
- Serra-Pla, S., Pallisera-Lloveras, A., Mora-López, L., Granados Maturano, A., Gallardo, S., Del Pino Zurita, C., & Serra-Aracil, X. (2020). Multidisciplinary management and optimization of frail or high surgical risk patients in colorectal cancer surgery: Prospective observational analysis. *Cirugía Española*, *98*(7), 389-394. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.01.004>
- Serra-Rexach, J. A., Jimenez, A. B., García-Alhambra, M. A., Pla, R., Vidán, M., Rodríguez, P., Ortiz, J., García-Alfonso, P., & Martín, M. (2012). Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. *The Oncologist*, *17*(10), 1277-1285. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0060>
- Shaukat, A., Scouras, N., & Schünemann, H. J. (2005). Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: A metaanalysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Gastroenterology*, *100*(2), 390-394. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41220.x>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>

- Smith, F. M., Rao, C., Oliva Perez, R., Bujko, K., Athanasiou, T., Habr-Gama, A., & Faiz, O. (2015). Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: Results of a decision-analytic model. *Diseases of the Colon and Rectum*, 58(2), 159-171. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000281>
- Soubeyran, P., Bellera, C., Goyard, J., Heitz, D., Curé, H., Rousselot, H., Albrand, G., Servent, V., Jean, O. S., van Praagh, I., Kurtz, J.-E., Périn, S., Verhaeghe, J.-L., Terret, C., Desauw, C., Girre, V., Mertens, C., Mathoulin-Pélissier, S., & Rainfray, M. (2014). Screening for vulnerability in older cancer patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*, 9(12), e115060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115060>
- Speights, V. O., Johnson, M. W., Stoltenberg, P. H., Rappaport, E. S., Helbert, B., & Riggs, M. (1991). Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *Southern Medical Journal*, 84(5), 575-578.
- Stapley, S., Peters, T. J., Sharp, D., & Hamilton, W. (2006). The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: A cohort study using medical records. *British Journal of Cancer*, 95(10), 1321-1325. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603439>
- Stelzner, S., Hellmich, G., Koch, R., Albert, W., & Ludwig, K. (2003). [Perioperative risk assessment in surgery—An analysis in 10 395 patients]. *Zentralblatt Fur Chirurgie*, 128(11), 963-969. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44804>
- Stewart, M., Macrae, F. A., & Williams, C. B. (1982). Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *The British Journal of Surgery*, 69(7), 414-416. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800690720>
- Stewart, R. J., Stewart, A. W., Turnbull, P. R., & Isbister, W. H. (1983). Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*, 26(10), 658-660. <https://doi.org/10.1007/BF02553336>
- Sumukadas, D., Witham, M. D., Struthers, A. D., & McMurdo, M. E. T. (2007). Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: A randomized controlled trial. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 177(8), 867-874. <https://doi.org/10.1503/cmaj.061339>
- Sun, L. Y., Jabagi, H., Fang, J., & Lee, D. S. (2022). Comparison of Multidimensional Frailty Instruments for Estimation of Long-term Patient-Centered Outcomes After Cardiac Surgery. *JAMA Network Open*, 5(9), e2230959. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30959>
- Surgery for colorectal cancer in elderly patients: A systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. (2000). *Lancet (London, England)*, 356(9234), 968-974.
- Taddei, S., Virdis, A., Mattei, P., Ghiadoni, L., Gennari, A., Fasolo, C. B., Sudano, I., & Salvetti, A. (1995). Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, 91(7), 1981-1987. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.7.1981>

- Tan, K.-Y., Kawamura, Y. J., Tokomitsu, A., & Tang, T. (2012). Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *American Journal of Surgery*, *204*(2), 139-143. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.08.012>
- Tan, K.-Y., Tan, P., & Tan, L. (2011). A collaborative transdisciplinary «geriatric surgery service» ensures consistent successful outcomes in elderly colorectal surgery patients. *World Journal of Surgery*, *35*(7), 1608-1614. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1112-9>
- Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery, European Society of Cardiology (ESC), Poldermans, D., Bax, J. J., Boersma, E., De Hert, S., Eeckhout, E., Fowkes, G., Gorenek, B., Hennerici, M. G., Jung, B., Kelm, M., Kjeldsen, K. P., Kristensen, S. D., Lopez-Sendon, J., Pelosi, P., Philippe, F., Pierard, L., Ponikowski, P., ... Vermassen, F. (2009). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Heart Journal*, *30*(22), 2769-2812. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp337>
- Theou, O., Brothers, T. D., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2013). Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, *61*(9), 1537-1551. <https://doi.org/10.1111/jgs.12420>
- Thomas, D. R., Cote, T. R., Lawhorne, L., Levenson, S. A., Rubenstein, L. Z., Smith, D. A., Stefanacci, R. G., Tangalos, E. G., Morley, J. E., & Dehydration Council. (2008). Understanding clinical dehydration and its treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, *9*(5), 292-301. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.03.006>
- Thompson, M. R., O'Leary, D. P., Flashman, K., Asiimwe, A., Ellis, B. G., & Senapati, A. (2017). Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *The British Journal of Surgery*, *104*(10), 1393-1404. <https://doi.org/10.1002/bjs.10573>
- Trejo-Avila, M., Bozada-Gutiérrez, K., Valenzuela-Salazar, C., Herrera-Esquivel, J., & Moreno-Portillo, M. (2021). Sarcopenia predicts worse postoperative outcomes and decreased survival rates in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, *36*(6), 1077-1096. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03839-4>
- Tsai, H.-L., Hsieh, J.-S., Yu, F.-J., Wu, D.-C., Chen, F.-M., Huang, C.-J., Huang, Y.-S., Huang, T.-J., & Wang, J.-Y. (2007). Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *International Journal of Colorectal Disease*, *22*(1), 15-19. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0097-6>
- Ugolini, G., Ghignone, F., Zattoni, D., Veronese, G., & Montroni, I. (2014). Personalized surgical management of colorectal cancer in elderly population. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(14), 3762-3777. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3762>
- Vacanti, C. J., VanHouten, R. J., & Hill, R. C. (1970). A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesthesia and Analgesia*, *49*(4), 564-566.

- Valero, G., Luján, J. A., Hernández, Q., De Las Heras, M., Pellicer, E., Robles, R., Serrano, A., & Parrilla, P. (2001). La quimioterapia y la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto incrementan las tasas de cirugía conservadora de esfínteres, sin aumentar la dificultad técnica de la intervención ni las complicaciones postoperatorias. *Cirugía Española*, *70*(2), 61-64. [https://doi.org/10.1016/S0009-739X\(01\)71844-1](https://doi.org/10.1016/S0009-739X(01)71844-1)
- Velanovich, V., Antoine, H., Swartz, A., Peters, D., & Rubinfeld, I. (2013). Accumulating deficits model of frailty and postoperative mortality and morbidity: Its application to a national database. *The Journal of Surgical Research*, *183*(1), 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.021>
- Vuong, T., Devic, S., & Podgorsak, E. (2007). High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, *19*(9), 701-705. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.07.006>
- Wan, M. A., Clark, J. M., Nuño, M., Cooke, D. T., & Brown, L. M. (2022). Can the Risk Analysis Index for Frailty Predict Morbidity and Mortality in Patients Undergoing High-risk Surgery? *Annals of Surgery*, *276*(6), e721-e727. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004626>
- Watkins, L. F., Lewis, L. R., & Levine, A. E. (1990). Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *International Journal of Cancer*, *45*(2), 372-375. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910450227>
- Weithorn, D., Ariently, V., Solsky, I., Umadat, G., Levine, R., Rapkin, B., Leider, J., & In, H. (2020). Diagnosis Setting and Colorectal Cancer Outcomes: The Impact of Cancer Diagnosis in the Emergency Department. *The Journal of Surgical Research*, *255*, 164-171. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.05.005>
- Wen, M.-J., Hsieh, C.-H., Wu, C.-Z., Hsiao, F.-C., Hsia, T.-L., Hung, Y.-J., & Pei, D. (2013). The adipokines and inflammatory marker in young type 2 diabetics with metabolic syndrome: A pilot study. *Obesity Research & Clinical Practice*, *7*(3), e206-210. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.12.002>
- Wen, Y., Jabir, M. A., Dosokey, E. M. G., Choi, D., Petro, C. C., Brady, J. T., Steele, S. R., & Delaney, C. P. (2017). Using Modified Frailty Index to Predict Safe Discharge Within 48 Hours of Ileostomy Closure. *Diseases of the Colon and Rectum*, *60*(1), 76-80. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000722>
- Williams, E. A., Coxhead, J. M., & Mathers, J. C. (2003). Anti-cancer effects of butyrate: Use of micro-array technology to investigate mechanisms. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *62*(1), 107-115. <https://doi.org/10.1079/PNS2002230>
- Wolin, K. Y., & Tuchman, H. (2011). Physical activity and gastrointestinal cancer prevention. *Recent Results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, *186*, 73-100. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7_4
- Wong, B. L. L., Chan, Y. H., O'Neill, G. K., Murphy, D., & Merchant, R. A. (2023). Frailty, length of stay and cost in hip fracture patients. *Osteoporosis International*, *34*(1), 59-68. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06553-1>

- Wu, S., Feng, B., Li, K., Zhu, X., Liang, S., Liu, X., Han, S., Wang, B., Wu, K., Miao, D., Liang, J., & Fan, D. (2012). Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, *125*(6), 551-559.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.022>
- Xue, Q.-L., Bandeen-Roche, K., Varadhan, R., Zhou, J., & Fried, L. P. (2008). Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(9), 984-990. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.9.984>
- Yin, M. T., & Shane, E. (2006). Low bone-mineral density in patients with HIV: Pathogenesis and clinical significance. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes*, *13*(6), 497-502. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3280109b6c>
- Zbar, A. P., Gravitz, A., & Audisio, R. A. (2012). Principles of surgical oncology in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, *28*(1), 51-71. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2011.09.002>

ANEXOS

1. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA EL ESTUDIO FRAIL I



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

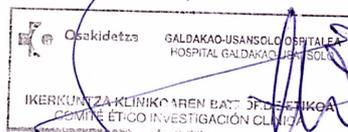
Habiendo evaluado el C.E.I.C., en su reunión del 17 de enero de 2019, el **Protocolo 03/19 “Impacto de la fragilidad en pacientes mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal en la comarca interior de Bizkaia.”**

Don Julio Audicana Uriarte, presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI Barrualde-Galdakao.

CERTIFICA

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos, así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado por **Eider Garcia Perez** del Sº de Anestesia-Reanimación del HGU.

Lo que firmo en Galdakao, a 21 de enero de 2019



El Presidente:
DR. JULIO AUDICANA URIARTE



GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

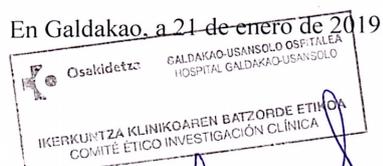
COMPOSICION DEL C.E.I.C. OSI BARRUALDE-GALDAKAO.

Protocolo 03/19: “Impacto de la fragilidad en pacientes mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal en la comarca interior de Bizkaia.”

Adjunto le remito para su conocimiento y efectos oportunos, la composición del C.E.I.C. de la OSI Barrualde-Galdakao.

- PRESIDENTE:** D. Julio Audicana. ADJUNTO UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS.
VICEPRESIDENTE: D. Carmelo Aguirre Gomez. FARMACOVIGILANCIA
SECRETARIO: Dña. Amaia Santos Ibañez. FARMACIA
VOCALES
D. Karmelo Intxaurreaga Fernandez. ADJUNTO ANESTESIA
Dña. Nerea Ingunza Basterra. ENFERMERA DOCENCIA
D. Arturo Ortega Salazar. CONTRATACIÓN
Dña. Agurtzane Ortego Fdez-Retana. CENTRO SALUD GALDAKAO
D. José María Pérez Carballo. CONTRATACIÓN
Dña. Silvia Santos Cabrera. BIOLOGA CVTTH
Dña. Maria Armendariz. ATENCION PRIMARIA OSI BARRUALDE
Dña. Mercedes Cárdenas Sierra. RESIDENTE FARMACIA

Atentamente



Fdo. Amaia Santos

Secretaria del CEIC OSI Barrualde-Galdakao



2. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA PARA EL ESTUDIO FRAIL II



BARRUALDE-GALDAKAO ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA BARRUALDE-GALDAKAO

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

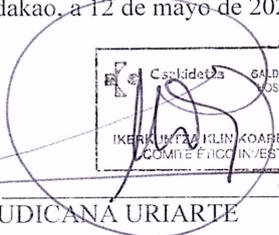
Habiendo revisado las aclaraciones, solicitadas por el CEI en su reunión del 23 de abril de 2020, del **Protocolo 05/20: “Impacto de la fragilidad en pacientes mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal en la organización sanitaria integrada (OSI) Barrualde-Galdakao. Estudio prospectivo.”**

Don Julio Audicana Uriarte, presidente del Comité de Ética de la Investigación de la OSI Barrualde-Galdakao.

CERTIFICA

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos, así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado por **Eider García Pérez** del Servicio de Anestesia-Reanimación de la OSI Barrualde-Galdakao.

Lo que firmo en Galdakao, a 12 de mayo de 2020.

El Presidente: 
DR. JULIO AUDICANA URIARTE

 Osakidetza GALDAKAO-USANEGLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO
IKERKUNTZA KLINIKOAREN BATZORDE ETIKOA
COMITÉ ÉTICO INVESTIGACIÓN CLÍNICA



BARRUALDE-GALDAKAO ERAKUNDE SANITARIO INTEGRATUA
ORGANIZACIÓN SANITARIA INTEGRADA BARRUALDE-GALDAKAO

COMPOSICION DEL C.E.I. OSI BARRUALDE-GALDAKAO.

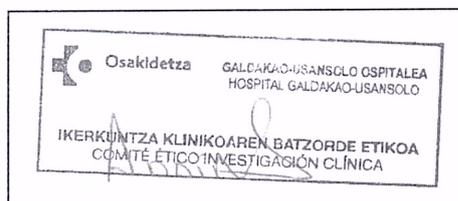
Protocolo 05/20: “Impacto de la fragilidad en pacientes mayores de 65 años intervenidos de cirugía colorrectal en la organización sanitaria integrada (OSI) Barrualde-Galdakao. Estudio prospectivo.”

Adjunto le remito para su conocimiento y efectos oportunos, la composición del C.E.I. de la OSI Barrualde-Galdakao.

- PRESIDENTE:** D. Julio Audicana. ADJUNTO UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS.
VICEPRESIDENTE: D. Carmelo Aguirre Gomez. FARMACOVIGILANCIA
SECRETARIA: Dña. Amaia Santos Ibañez. FARMACIA
VOCALES
D. Karmelo Intxaurreaga Fernandez. ADJUNTO ANESTESIA
Dña. Nerea Ingunza Basterra. ENFERMERA DOCENCIA
D. Arturo Ortega Salazar. CONTRATACIÓN
D. José María Pérez Carballo. CONTRATACIÓN
Dña. Silvia Santos Cabrera. BIÓLOGA CVTTH
Dña. Maria Armendariz. FARMACIA ATENCIÓN PRIMARIA.
Dña. Teresa Moreno Calle. PSIQUIATRA
Dña. Lara Menendez Liendo. RESIDENTE FARMACIA

Atentamente

En Galdakao, a 12 de mayo de 2020



Fdo. Amaia Santos

Secretaria del CEI OSI Barrualde-Galdakao

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO ENTREGADO A LOS PACIENTES DEL ESTUDIO FRAIL II APROBADO POR EL COMITÉ DE ETICA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE QUE PARTICIPE EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: "IMPACTO DE LA FRAGILIDAD EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA COLORRECTAL EN LA COMARCA INTERIOR DE BIZKAIA. ESTUDIO PROSPECTIVO"

El Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Galdakao-Usánsolo ha iniciado un estudio cuyo objetivo es determinar la fragilidad de los pacientes mayores de 65 años mediante la escala MFI y demostrar la relación entre la fragilidad y la morbimortalidad quirúrgica.

Usted, responderá cuestionarios para medir su fragilidad prequirúrgica, mediremos datos analíticos que se pueden recoger de la analítica que le hagan para la consulta preoperatoria y después de la cirugía contestará otro cuestionario de calidad de vida de forma telefónica.

El hecho de participar en este estudio no alterará la atención médica ni determinará ningún cambio en el tratamiento médico o quirúrgico. Los médicos que le atenderán no modificarán sus decisiones, ni durante su estancia en el centro ni después del alta por el hecho de que participe o no en este estudio. Participando en este estudio usted no obtendrá beneficios clínicos directos ni ninguna compensación económica; su participación es totalmente voluntaria y altruista.

El presente estudio se realiza según la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, del 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros por lo que no se utilizará ni hará publico ningún dato que pueda identificar a los participantes.

Su información clínica será sometida a un proceso de anonimización. Los responsables del análisis de estos datos, desconocerán en todo momento su identidad. Únicamente el investigador principal del estudio tendrá acceso al vínculo entre su identidad y el código numérico que identifica su información clínica.

Además se tomarán las medidas, técnicas y organizativas necesarias que garanticen la seguridad de los datos y eviten su alteración, pérdida, tratamiento o acceso autorizado.

Ni su nombre, ni ninguna información que le identifique aparecerán en ningún escrito y/o comunicación derivada de este estudio.

Sobre todos sus datos registrados en el fichero, usted tendrá los derechos de acceso para su conocimiento, rectificación de los datos inexactos o incompletos y cancelación cuando ya no sean necesarios. Para ejercer sus derechos deberá dirigirse al Sº de Anestesia del H. Galdakao- Usánsolo y realizar una petición a la Dra. Eider García, médico adjunto del Sº. De Anestesia y responsable principal de este estudio.

He leído y entendido este consentimiento y deseo participar en el estudio.

Fdo:

DNI Nº:

Dra. Eider García

Nº colegiado: 4811702

4. ARTÍCULO CIENTÍFICO PUBLICADO EN LA REVISTA ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA «Frailty assessment has come to stay: retrospective analysis pilot study of two frailty scales in oncological older patients undergoing colorectal surgery»

+Model

ARTICLE IN PRESS

Revista Española de Anestesiología y Reanimación xxx (xxxx) xxx–xxx



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar


ORIGINAL ARTICLE

Frailty assessment has come to stay: Retrospective analysis pilot study of two frailty scales in oncological older patients undergoing colorectal surgery

E. Garcia-Perez^{a,*}, U. Aguirre-Larracochea^b, V. Portugal-Porras^c,
N. Azpiazu-Landa^a, S. Telletxea-Benguria^d

^a Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Galdakao-Usánsolo Hospital, Galdakao, Spain

^b Research Unit, REDISSEC, Health Services Research on Chronic Patients Network, Hospital Galdakao-Usánsolo, Galdakao, Spain

^c General Surgery Department, Medicine and Surgery Faculty, Basque Country University, Galdakao-Usánsolo Hospital, Galdakao, Spain

^d Department of Anesthesiology and Intensive Care, Galdakao-Usánsolo Hospital, Galdakao, Spain

Received 20 November 2020; accepted 24 May 2021

KEYWORDS

Frailty;
Cancer;
Elderly population;
Colorectal surgery

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is a disease of the elderly and its main treatment is surgery. Frailty, a clinical syndrome of decreased reserve, increases with age and has been recognized as a predictive factor for postoperative mortality. Our primary objective was to assess the association between two frailty scores and mortality within the first year after surgery, by retrospectively linking frailty scores to mortality data and comparing the strength of their association with mortality to that of the ASA Classification. The frailty scales used were: the Modified Frailty Index (MFI) and, the Risk Analysis Index-A (RAI-A) and the G8 screening test (G8). As secondary objectives, we assessed the relationship of the frailty scales with morbidity and compared all the scales with the ASA.

Material and methods: We retrospectively studied 172 patients aged 65 years and older who underwent laparoscopic colorectal surgery for cancer between January 2017 and June 2018, following them up for 1 year after surgery.

Results: Both morbidity and mortality were significantly associated with all frailty scale scores ($p < .001$). The more frailty, the greater probability of prolonged hospital stay, complications, readmissions and emergency department visits. Using each scale, patients were categorized into two groups (frail and non-frail patients). The C-indexes for 1-year mortality with the RAI-A and, MFI and G8 were 0.89 and, 0.86 and 0.86 respectively. On the other hand, ASA status is not strongly associated with mortality, with a C-index of .63.

* Corresponding author.

E-mail address: eiderg55@gmail.com (E. Garcia-Perez).

Discussion: Frailty scores should begin to influence medical and surgical strategies and further research is needed to develop guidelines for interventions in geriatric patients.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Fragilidad;
Cáncer;
Población anciana;
Cirugía colorrectal

La evaluación de la fragilidad ha venido para quedarse: estudio piloto retrospectivo de dos escalas de fragilidad en ancianos oncológicos intervenidos de cirugía colorrectal

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal es una enfermedad que habitualmente aparece en ancianos y su principal tratamiento continúa siendo quirúrgico. La fragilidad es síndrome clínico que se caracteriza por presentar una disminución de la reserva fisiológica, aumenta con la edad y ha sido reconocido como un factor predictivo de mortalidad postoperatoria. Nuestro objetivo primario ha sido evaluar la asociación entre dos escalas de fragilidad y la mortalidad a un año después de la cirugía, y comparando la fuerza de su asociación del poder predictivo de mortalidad de las escalas de fragilidad y la de la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA). Las escalas utilizadas fueron: *Modified Frailty Index* (MFI) y el *Risk Analysis Index* (RAI-A). Los objetivos secundarios han sido la evaluación de la relación de las escalas de fragilidad con la morbilidad y la comparación de estas con la clasificación ASA en cuanto a predicción de morbilidad.

Material y métodos: Analizamos retrospectivamente 172 pacientes mayores de 65 años que fueron intervenidos de cirugía oncológica colorrectal laparoscópica desde enero de 2017 hasta junio de 2018 con un seguimiento de un año posterior a la cirugía.

Resultados: La fragilidad está significativamente asociada a la mortalidad y morbilidad ($p < 0,001$). A más fragilidad, mayor probabilidad de estancia hospitalaria, complicaciones, ingresos y visitas a urgencias. Los pacientes fueron categorizados en dos grupos (pacientes frágiles y no frágiles). Los *C-index* de la predicción a mortalidad a un año obtenidos con el RAI-A y el MFI fueron 0,89 y 0,86, respectivamente. Por otro lado, la clasificación ASA no se relaciona con mortalidad, su *C-index* fue del 0,63.

Discusión: Las escalas de fragilidad deberían empezar a influenciar las intervenciones médicas y quirúrgicas, y se deberían implementar guías y protocolos que tuviesen en cuenta el grado de fragilidad de los pacientes geriátricos.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

It is estimated that by 2050 the population over 65 years of age will reach two billion people.^{1,2} The Basque Country in Spain is a region with one of the highest life expectancies in Europe³ and one of the lowest birth rates. This will have a direct impact on the use of healthcare resources, and one of the most frequent diseases of old age is colorectal cancer, the main treatment for which is surgery.

The elderly population has a multidimensional decline in functional reserve, known as frailty, described by Fried et al. in 2001⁴ which makes frail individuals vulnerable to adverse outcomes⁴⁻⁸ and death. However, frailty is a reversible state: optimising nutritional and haematological status,^{9,10} increasing physical activity and correcting sarcopenia¹¹ may delay the frailty state.¹² There is no gold standard method to assess frailty. The two accepted methods for the diagnosis of

frailty are the frailty phenotype,¹³ validated in the Cardiovascular Health Study and the frailty index¹⁴ developed by Rockwood et al. in the Canadian Study of Health and Aging. The frailty phenotype is based on a set of five criteria that explore the presence and absence of certain signs and symptoms. In contrast, the frailty index is composed of a long list of clinical conditions.

Frailty status has been recognised as a predictor of post-operative mortality, morbidity and complications.⁸ However, not many studies have compared different frailty scales in colorectal cancer surgery. This is the reason why frailty involvement should be explored in our elderly and oncological patients and, in turn, explore how frailty is associated with mortality and morbidity.

Our primary objective was to assess the association between two frailty scales and mortality during one year after colorectal surgery and to establish cut-off points for

each of the scales. In addition, we compared the strength of the association with mortality and, in turn, with the ASA classification.

The frailty scales used were: the Modified Frailty Index (MFI)¹⁵ and the Risk Analysis Index-Administrative (RAI-A).¹⁶

All scales are explained in the material and methods paragraph.

As secondary objectives, we assessed the relationship of frailty scales with morbidity (prolonged hospital stay, occurrence of complications, readmissions during one year and Emergency Department visits), and compared the association with one-year mortality with the ASA classification. The ASA classification was first proposed in 1941 and was considered a reliable predictor of mortality. The ASA classification remains the routine scale in perioperative risk assessment, guiding anaesthesiologists in the management of these patients.^{17–19}

Material and methods

Ethics Committee approval

The Institutional Review Board and the Ethics Committee of our hospital approved the study protocol; it was conducted according to established principles of good clinical practice. The committee considered that informed consent was not required as it was a retrospective cohort study. The manuscript adheres to the EQUATOR guidelines.

Sample

A retrospective cohort study was designed with patients over 65 years of age, who underwent laparoscopic colorectal oncological surgery between January 2017 and June 2018 at Galdakao–Usansolo Hospital. Our centre is a 400-bed university hospital, part of the Osakidetza health service, the Basque health service.

Data collection

Study data were collected from patient records and entered into an Excel file (Microsoft Excel for Mac, 2008; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

We analysed the patients for one year following surgery

The scales chosen for the study were selected according to the following criteria: they were representative of the definition of frailty, had been previously validated, and were implementable for retrospective studies. Based on these criteria, we selected the MFI and RAI-A scales. MFI was developed by Velanovich et al. through The Canadian Study and Health and Aging Frailty Index (CSHA-FI), condensing its 70 items into 11 variables.¹⁹ The 11 variables were as follows: history of diabetes mellitus, congestive heart failure, hypertension on pharmacological treatment, vascular ischaemic stroke, myocardial infarction, peripheral vascular disease, stroke with neurological deficit, chronic obstructive pulmonary disease or pneumonia, the presence of percutaneous coronary intervention, cardiac surgery, sen-

sory disturbances and functional stage 2 (non-independent). Patients are assigned a 1 if they meet any of these variables and 0 if they do not, except for the functional status variable which is assessed from 0 to 2 (independent, partially dependent and absolute dependence). The score ranges from 1 to 13, the higher the score, the greater the frailty (Supplementary Table).

RAI-A was developed for use in surgical populations and retrospective studies and is a modification of the RAI scale, which is an adaptation of the Minimum Data Set Mortality Risk Index-Revised for prospective studies.¹⁶ The RAI-A questionnaire consists of 11 items: gender, age, the presence or not of cancer, weight loss, renal failure, heart failure, loss of appetite, dyspnoea at rest, independent living, cognitive impairment and functional status (dependence or not for activities of daily living). The score ranges from 0 to 81, the higher the score the greater the frailty (Supplementary Table).

In addition to the data analysed from the two scales, the following data were also collected: age, sex, ASA scale, type of surgery (right hemicolectomy, segmental resection, sigmoidectomy or low anterior resection, all laparoscopic) and body mass index. In addition, the length of hospital stay during their perioperative period was assessed in days. During the first year of follow-up after surgery, the number of visits to the emergency department and the causes of visits were collected, as well as the number of readmissions, the dates of readmissions and the causes of hospitalisation (Supplementary content, Table S1). The dates of deaths and the occurrence of postoperative complications (anastomotic dehiscence, surgical wound infection, surgical wound bleeding, etc.) or medical complications (cardiac decompensation, postoperative pulmonary complications, postoperative delirium, renal failure, etc.) were also recorded (Supplementary content, Table S2).²² The dates of onset of complications, readmissions and visits to the emergency department were not recorded. Importance was given to whether or not these events occurred. All these data were collected from the medical records by the same investigator in the Excel file with the other information detailed above.

Statistical analysis

Initially, descriptive statistics were calculated: means and standard deviations (or medians and interquartile ranges) for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. One-year mortality was our primary outcome variable. To assess the relationship between MFI and RAI-A with mortality, Cox regression analysis was used. To assess the relationship between the aforementioned scales with secondary outcomes, logistic regression analysis was used: prolonged hospital stay, defined as a hospital stay greater than the 75th percentile, total complications, in-hospital complications, postoperative complications, readmissions and emergency department visits during one year (Table 2).

Also, for each of the frailty scales, cut-off points (the best combination of sensitivity and specificity) were optimised for non-frail and frail patients to divide patients into high or low risk of death, taking into account the

one-year mortality rate. Hazard ratios and corresponding confidence intervals were calculated using Cox regression models. Harrell's C-index was used to assess the discriminative power of the Cox regression models, values above .80 indicated that the model was robust. Additionally, the Greenwood–Nam–D'Agostino test was used to assess the calibration of the one-year mortality rate in all survival models evaluated (a p-value greater than or equal to .05 indicates good calibration), the Akaike information criterion (AIC) was calculated, low AIC values indicated a better model, and likelihood ratio tests were developed to determine the best Cox regression model among those defined for each of the frailty scales (Table 3)

After that, multivariate models were constructed. At this point, potential confounders were identified and added to each risk scale. Then, we followed the same statistical processes to assess the discriminatory power of the model and its calibration. Following the guidelines for sample size calculation for Cox regression models, we estimated that 139 patients were needed, with a type I error of .05 and a power of 90%, with a hazard ratio of 2.5 and 10% of the subjects in the exposed group.

As a final step, the relationship between the frailty groups established for each of the scales and morbidity outcomes was assessed by the χ^2 test (or Fisher's exact test when necessary). All statistical calculations were performed using SAS software, version 9.4, and figures were made using version 3.6. A p-value of <.05 was considered statistically significant.

Results

The sample consisted of 172 patients (101 men; 58.7%), aged 65 years or older who underwent oncological colorectal surgery between January 2017 and June 2018. All patients were followed up for one year. The mean age was 75.7 (5.58) years. Most patients had a body mass index above 25 kg/m² (70.8%). 45.9% of the patients were classified as ASA II, 45.3% as ASA III, 5.81% as ASA IV and 2.91% were ASA I. Hypertension was the most frequent comorbid condition being detected in two thirds of the patients (66.2%). The median hospital stay was six days (interquartile range: 5–12). Details of the demographic characteristics are presented in Table 1. All patients were assessed by two frailty scales and the results obtained were: a mean of 3.44 (1.97) for the MFI scale and 26.5 (8.69) for the RAI-A scale (Table 2).

Patients were categorised into frailty groups according to mortality data (Table 3). Unadjusted values showed patients with IFM above 5 points (HR [95% CI]: 33.6 [4.34, 260.4], $p < .001$) and with an A-RAI above 37 points (HR [95% CI]: 26.8 [5.87, 122.6], $p < .001$). In contrast, ASA classification was not strongly associated with 1-year mortality. Patients with ASA III-IV had a HR (95% CI): 2.99 (0.81, 11.03), $p = .1$. After adjusting for confounders, similar results were obtained. In adjusted analyses, C-Index values ranged from .63 (ASA classification) to .89 (RAI-A). All Cox regression models developed showed acceptable calibration. Comparing the corresponding AIC values, the differences between the scales were statistically significant, except for the following comparison: MFI vs. RAI-A ($p = .32$). All survival rates at one year follow-up for the frailty scales and the ASA clas-

Table 1 Descriptive statistics of the sample recruited (n = 172).

Variables	n (%)
Sex	
Male	101 (58.72)
Female	71 (41.28)
Age, years	
Mean (SD)	75.78 (5.58)
Median (P25-P75)	76 (71.5–80)
Body mass index, kg/m²	
<25	46 (29.11)
≥25	112 (70.89)
ASA class	
I	5 (2.91)
II	79 (45.93)
III	78 (45.35)
IV	10 (5.81)
COMORBIDITIES	
<i>Diabetes mellitus</i>	37 (21.51)
<i>Cardiac congestive insufficiency</i>	21 (12.21)
<i>Arterial hypertension with medication</i>	114 (66.28)
<i>Cerebrovascular accident or y transit ischemic attack</i>	21 (12.21)
Functional status	
Independent	111 (64.53)
Partially independent	59 (34.30)
Totally dependent	2 (1.16)
<i>Acute myocardial infarction</i>	12 (6.98)
<i>Chronic pulmonary obstructive disease or Pneumonia</i>	12 (6.98)
<i>Cardiac surgery, stent and/or angina</i>	14 (8.14)
<i>Cognitive alterations</i>	34 (19.77)
<i>Vascular disease</i>	22 (12.79)
<i>Neurologic deficit</i>	38 (22.09)
Mobility	
Confined to bed	4 (2.33)
Confined to home	62 (36.05)
Mobile outside the home	106 (61.63)
Neuropsychological problems	
Severe dementia	5 (2.91)
Media dementia	53 (30.81)
No neuropsychological problems	114 (66.28)
<i>Polymedication</i>	117 (68.02)
<i>Renal failure</i>	18 (10.47)
<i>Dyspnoea</i>	32 (18.60)
Nursing home	
Central nervous system alterations	1 (.58)
	50 (29.07)

sification are shown in Fig. 1. Fig. 2 shows the ROC curves. Overall, 6.98% of patients died during the first year after surgery.

Regarding secondary variables, prolonged length of stay was detected in 24.4% of patients and postoperative complications in 43%, with 19.7% occurring during hospitalisation and 27.3% after discharge. In addition, 39.53% of the patients visited the Emergency Department and 21.5% were readmitted after the first year of surgery.

+Model

ARTICLE IN PRESS

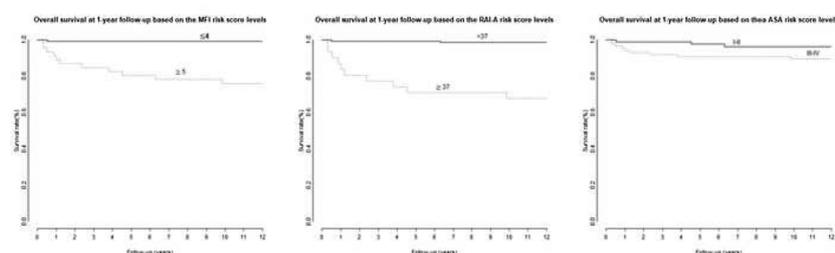
Revista Española de Anestesiología y Reanimación xxx (xxxx) xxx–xxx

Table 2 Median and interquartile range (IQR) values of the frailty risk scores according to the outcomes assessed.

	n (%)	Frailty risk scores	
		MFI	RAI-A
<i>Overall sample</i>	172	3 (2–5)	22 (19–32.5)
<i>Prolonged length of stay (pLOS)</i>			
No	130 (75.58)	3 (2–4)	21 (19–28)
Yes	42 (24.42)	5 (3–6)	33.5 (29–41)
p-value		< .001	< .001
<i>Overall complications</i>			
No	98 (56.98)	2 (2–3)	20 (19–21)
Yes	74 (43.02)	5 (3–6)	31.5 (28–40)
p-value		< .001	< .001
<i>Intra-hospital complications</i>			
No	138 (80.23)	3 (2–4)	21 (19–29)
Yes	34 (19.77)	5 (3–6)	33.5 (28–40)
p-value		< .001	< .001
<i>Post-discharge complications</i>			
No	125 (72.67)	3 (2–4)	21 (19–27)
Yes	47 (27.33)	5 (3–6)	31 (28–41)
p-value		< .001	< .001
<i>Readmissions within 1 year</i>			
No	135 (78.49)	3 (2–4)	21 (19–29)
Yes	37 (21.51)	4 (3–5)	30 (28–37)
p-value		< .001	< .001
<i>ED visits within 1 year</i>			
No	104 (60.47)	2 (2–4)	21 (19–27)
Yes	68 (39.53)	4 (3–5)	29 (23–37.5)
p-value		< .001	< .001
<i>Mortality within 1 year</i>			
No	160 (93.02)	3 (2–4)	21 (19–29.5)
Yes	12 (6.98)	6 (5.5–6.5)	42 (38.5–43.5)
p-value		< .001	< .001

LOS: length of stay. Prolonged length of stay (pLOS) defined as a LOS higher than the p75th percentile (13 days). ED: emergency department. OR (95% CI): Odds ratio with their 95% confidence interval. HR (95% CI): Hazard ratio with their corresponding confidence interval at 95% level.

Unadjusted p-values displayed in the table are obtained from the logistic regression (pLOS, overall complications, intra-hospital complications, post-intervention complications, readmissions and ED visits within 1 –year) or the Cox regression (mortality 1-year).

**Figure 1**

The associations of the established frailty risk groups with the variables of interest are shown in [Table 4](#). Patients with a higher MFI and RAI-A were more likely to experience adverse events. For example, patients with mean RAI-A val-

ues of 32.9 (8.4) developed complications and those with 21.6 (4.94) did not ($p < .001$). The other variables are shown in [Table 2](#).

Table 3 Hazard ratios and their confidence intervals of the frailty risk scores for predicting 1-year mortality.

	n event/n total (%)	Unadjusted analysis				Adjusted analysis			
		HR (95% CI)	p-value	C-statistic (95% CI)	GND test	HR (95% CI)	p-value	C-statistic (95% CI)	GND test
Continuous scores									
MFI	-	1.633 (1.353, 1.97)	< .001	.893 (.84, .95)	.04	1.53 (1.19, 1.97)	< .0001	.892 (.032)	.06
RAI-A	-	1.17 (1.10, 1.25)	< .001	.898 (.84, .95)	.05	1.17 (1.08, 1.26)	< .001	.91 (.026)	.08
Categorical scores									
MFI									
< 5	1/126 (.79)	Reference		.84 (.76, .92)	.06	Reference		.86 (.77, .96)	.05
≥ 5	11/46 (23.79)	33.60 (4.34, 260.4)	< .001			21.34 (2.41, 188.97)	< .001		
RAI-A									
< 37	2/141 (1.42)	Reference		.84 (.74, .94)	.5	Reference		.89 (.82, .96)	.05
≥ 37	10/31 (32.26)	26.84 (5.87, 122.6)	< .001			23.07 (4.64, 114.72)	< .001		
ASA									
I-II	3/84 (3.57)	Reference		.63 (.51, .75)	.07	Reference		.63 (.51, .75)	.07
III-IV	9/88 (10.23)	2.99 (.81, 11.03)	.10			2.99 (.81, 11.03)	.10		

N event/N total: Number of patients who died/total of patients in the corresponding category. HR (95% CI): Hazard ratio and its corresponding confidence interval. s.e.: standard error. AIC: Akaike's Information Criteria. There were pairwise statistically significant differences in the Cox regression models built compared with ASA classification (p < 0.001). Adjusted-analysis. Models for each score were adjusted by the following variables: MFI: age of patient, renal failure, dyspnoea and residency. RAI-A: Cerebrovascular accident or y transit ischemic attack and vascular disease. GND test: p-value for the calibration assessment for survival analysis.

ROC Curves of the assessed risk scores

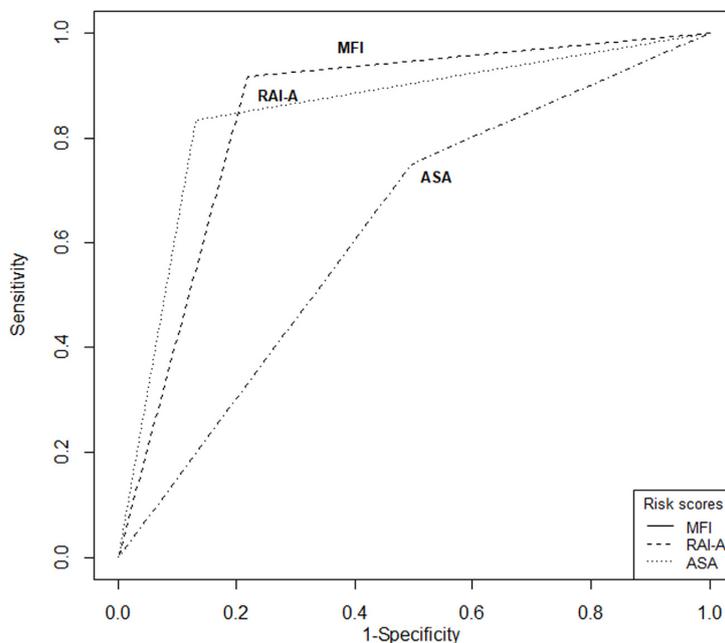


Figure 2

Table 4 Association of the established frailty risk score groups according to the different outcomes.

Outcomes	Low risk group	High risk group	p-value
<i>MFI score</i>	≤ 4	≥ 5	
No. in the cohort	126	46	
Prolonged length of stay (pLOS)	20 (15.87)	22 (47.83)	< .001
Overall complications	33 (26.19)	41 (89.13)	< .001
Admission complications	16 (12.70)	18 (39.13)	< .001
Post-discharge complications	21 (16.67)	26 (56.52)	< .001
Readmissions within 1 year	20 (15.87)	17 (36.96)	.006
ER visits within 1 year	39 (30.95)	29 (63.04)	< .001
<i>RAI-A score</i>	< 37	≥ 37	
No. in the cohort	141	31	
Prolonged length of stay (pLOS)	26 (18.44)	16 (51.61)	< .001
Overall complications	46 (32.62)	28 (90.32)	< .001
Admission complications	20 (14.18)	14 (45.16)	< .001
Post-discharge complications	30 (21.28)	17 (54.84)	.001
Readmissions within 1 year	26 (18.44)	11 (35.48)	.052
ER visits within 1 year	49 (34.75)	19 (61.29)	.008
<i>ASA</i>	I-II	III-IV	
No. in the cohort	84	88	
Prolonged length of stay (pLOS)	15 (17.86)	27 (30.68)	.05
Overall complications	26 (30.95)	48 (54.55)	.002
Admission complications	12 (14.29)	22 (25)	.09
Post-discharge complications	15 (17.86)	32 (36.36)	.01
Readmissions within 1 year	16 (19.05)	21 (23.86)	.46
ER visits within 1 year	24 (28.57)	44 (50)	.005

Values shown as frequencies (column percentages). No. in the cohort: number of patients in the cohort. LOS: Length of stay. Prolonged length of stay (pLOS) defined as a LOS higher than the p75th percentile (13 days). ER: Emergency Room.

Discussion

The results showed that preoperative frailty was significantly associated with mortality. Mortality was most strongly associated with the MFI scale. All scales were more associated with overall mortality than with 30-day or 6-month mortality. Similarly, other authors found that frailty was associated with decreased survival at one year (odds ratio of 8.4 in Neuman et al.).²³⁻²⁵

Patients were categorised into two groups (frail and non-frail), taking into account the outcome variable of mortality, using those cut-off points that maximised both specificity and sensitivity. Hall et al. conducted a similar analysis in a cohort study of surgical patients. In their study, the C-index for predicting 1-year mortality was .846 with the RAI-A and .739 for the MFI16. Similarly, in our study, the C-index for one-year mortality was .89 for RAI-A and .86 for MFI. Additionally, all frailty scales were related to morbidity: the greater the frailty, the greater the likelihood of prolonged hospital stay, complications, readmissions and emergency room visits. In particular, prolonged length of stay was most strongly related to the RAI-A and MFI scales. As in our study, Hewitt et al. demonstrated using another scale that frail patients stayed longer in hospital after an emergency intervention (mean stay 19 days vs. 7 days in non-frail patients; $p = .02$).²⁶

If readmission rates are taken into account, the results showed that frail patients were readmitted more often. The results were statistically significant, except in the case of 30-day readmission, where the result was not statistically significant, as was the case for Hewitt et al.²⁶ In fact, the most significant relationship was observed between frailty and readmission rate at 12 months.

Frail patients had an increased risk of postoperative complications, but surprisingly, frailty scales more accurately predicted post-discharge complications. These data show that frailty scales are better predictors of late medical complications. Tan et al. showed that frailty increased the risk of both medical and surgical complications, with an odds ratio of 3.467 (95% CI, 1.113–10.795)²⁷ for total complications. All analyses show that comorbidity alone does not predict mortality, prolonged hospital stay, readmission or complications, whereas frailty does.

The frailty tests used are easy questionnaires that can be completed by nursing staff. On the other hand, the scales that achieved the strongest association with mortality, complications, readmissions and prolonged stay were the MFI scale followed by RAI-A. RAI-A is a highly comprehensive questionnaire and consists of a range of variables affecting surgical patients that are not covered by the MFI scale, but calculation are more complicated and more time is required to complete it.

The ASA classification widely used by the anaesthesiology community has previously been validated as a good predictor of morbidity and mortality. Hackett et al. showed that the ASA classification had the ability to predict postoperative medical complications and mortality.²⁸ However, in our study, the ASA classification did not predict either mortality or morbidity. The C-index at 1-year mortality with the ASA scale was .63 ($p = .1$). Similarly, the ASA classification was not related to hospital stay, complications, readmissions or number of emergency department visits (Table 4).

Other authors have questioned the usefulness of the ASA scale in predicting morbidity and mortality.^{29,30} Specifically, Kim et al.²⁹ demonstrated in their study on elderly patients that frailty more accurately predicted all-cause mortality than the ASA scale (AUC, .821 vs. .647; $p = .1$).

Study limitations

Our study has some limitations. First, it is a study of a single hospital centre providing medical care to a very homogeneous population in Europe. For this reason, the generality of these findings is limited; on the other hand, the study population from this region has a high life expectancy and frailty, which are interesting factors to consider. Secondly, patients who underwent emergency surgery were excluded from the study. Emergency surgery, by its nature, is frequently associated with infection, bleeding and cardiovascular impairment, and for this reason, risk stratification, preoperative decision making and advanced care are crucial in this type of patient. Thirdly, we have no data on the functional status of the patients, an important issue to consider in these older and frail patients. And finally, it is a retrospective analysis. However, it was necessary to perform it to discover the prevalence of frailty in our region and how it interferes with our medical and surgical outcomes to lay the foundation for future prospective studies. Predicting unfavourable outcomes and identifying frail patients are important for different reasons. In general, risk stratification not only helps patients to decide on the best medical and surgical treatment, but it also helps to decide on conditioning treatment before surgery, which could reduce or even reverse frailty in our oncology patients. Furthermore, such risk stratification allows clinicians to develop postoperative care programmes, such as fast-track surgery, early rehabilitation plans and nutrition optimisation. In our hospital, the frailty status of our patients does not influence medical and surgical strategies, and there are no perioperative guidelines that tailor treatments to the frailty of geriatric patients.

Conclusions

Based on this pilot study, we believe that frailty scales should begin to influence medical and surgical strategies, thus laying the groundwork for more ambitious prospective studies with larger sample sizes.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.05.028>.

References

1. McGuckin DG, Mufti S, Turner DJ, Bond C, Moonesinghe SR. The association of peri-operative scores, including frailty, with outcomes after unscheduled surgery. *Anaesthesia*. 2018;73:819–24.
2. Kinsella KG, Phillips DR. Global aging: the challenge of success. *Popul Bull*. 2005;60:5–42.

3. Instituto vasco de estadística, Eustat. Panorama demográfico; 2018.
4. Richardson K, Hopker J. One minute to assess frailty, but what should we do next? *Anaesthesia*. 2016;71:684–91.
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
6. Leung JM, Tsai TL, Sands LP. Brief report: preoperative frailty in older surgical patients is associated with early postoperative delirium. *Anesth Analg*. 2011;112:1199–201.
7. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJ, Sniijders C, Hulsewé KW, Hoofwijk AG, et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. *Ann of Surg*. 2015;261:345–52.
8. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll of Surg*. 2010;210:901–8.
9. Chan SP, Ip KY, Irwin MG. Peri-operative optimisation of elderly and frail patients: a narrative review. *Anaesthesia*. 2019;74:80–9.
10. Grimes L. Pre-operative assessment of frailty and physical activity. *Anaesthesia*. 2019;74:408.
11. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72:233–47.
12. Evans DC, Martindale RG, Kiraly LN, Jones CM. Nutrition optimization prior to surgery. *Nutr Clin Pract*. 2014;29:10–21.
13. Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 1998. p. 1387–402.
14. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489–95.
15. Farhat JS, Velanovich V, Falvo AJ, Horst HM, Swartz A, Patton JH, et al. Are the frail destined to fail? Frailty index as predictor of surgical morbidity and mortality in the elderly. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72:1526–30.
16. Hall DE, Arya S, Schmid KK, Blaser C, Carlson MA, Bailey TL, et al. Development and initial validation of the risk analysis index for measuring frailty in surgical populations. *JAMA Surg*. 2017;152:175–82.
17. Vacanti CJ, Vantouter RJ, Hill RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68388 cases. *Anesth Analg*. 1970;49:564–6.
18. Visnjevac O, Davari-Farid S, Lee J, Pourafkari L, Arora P, Dosluoglu HH, et al. The effect of adding functional classification to ASA status for predicting 30-day mortality. *Anesth Analg*. 2015;121(1):110–6.
19. Velanovich V, Antoine H, Swartz A, Peters D, Rubinfeld I. Accumulating deficit model of frailty and postoperative mortality and morbidity: its application to a national database. *J Surg Res*. 2013;183:104–10.
20. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics*. 1983;39:499–503.
21. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13:437–44.
22. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and postoperative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16:157.
23. Neuman HB, Weiss JM, Levenson G, O'Connor ES, Greenblatt DY, Loconte NK, et al. Predictors of short-term postoperative survival after elective colectomy in colon cancer patients \geq 80 years of age. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1427–35.
24. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K, et al. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *Am J Surg*. 2015;209:254–9.
25. Tan KY, Kawamura YJ, Tokomitsu A, Tang T. Assessment for frailty is useful for predicting morbidity in elderly patients undergoing colorectal cancer resection whose comorbidities are already optimized. *Am J Surg*. 2012;204:139–43.
26. Hackett NJ, De Oliveira SG, Jain UK, Kim JYS. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *Int J Surg*. 2015;18:184–90.
27. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, Hwang DW, Kang SB, et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg*. 2014;149:633.
28. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*. 2019;74:373–9.

