

Fragilidad, comorbilidades y su impacto en las decisiones médicas en pacientes añosos con mieloma múltiple

Frailty, comorbidity and its impact on medical decisions in elderly patients with multiple myeloma

Fantl D

Hospital Italiano de Buenos Aires

dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar



**MIELOMA MÚLTIPLE
EN PACIENTE
NO CANDIDATO
A TRASPLANTE**

HEMATOLOGÍA

Volumen • 20

Número Extraordinario: 76 - 78

I Jornada Latinoamericana de la SAH:

Agosto 2016

Palabras clave: Mieloma múltiple, Fragilidad, Comorbilidad.

Keywords: Multiple myeloma, Frailty, Comorbidity.

El tratamiento del mieloma múltiple (MM) ha cambiado significativamente en los últimos años con la incorporación de nuevas drogas al arsenal terapéutico, permitiendo mejorar la tasa de supervivencia, especialmente en la población más joven. Sin embargo, con las nuevas opciones terapéuticas y la mejor comprensión de cómo utilizar estas combinaciones, la mejoría en la supervivencia también comienza a extenderse a pacientes de mayor edad⁽¹⁾.

Con respecto a esta población se ha demostrado que en el periodo 2006-2010 un 89% de todos los pacientes utilizó nuevos agentes, frente a 29% en el período 2001-2005. Datos de la Clínica Mayo mos-

traron que pacientes de edad avanzada que reciben lenalidomida y/o bortezomib mostraron un aumento de la sobrevida global, específicamente en los mayores de 65 años. La mediana de sobrevida global para la población adulta mayor tratada con nuevos agentes fue de 5 años vs 3,2 años para quienes recibieron tratamiento durante el periodo 2001-2005. También se observó un aumento de la supervivencia en pacientes de 70 años y más⁽¹⁾, pero con menor beneficio adjudicado a los nuevos tratamientos, probablemente debido a la toxicidad relacionada a los mismos y a una biología diferente⁽²⁾.

Nos enfrentamos a un desafío:

- El MM es una enfermedad de población añosa, el 70% son mayores de 65 años, un tercio de ellos mayores de 75.
- La población mundial envejece. Se estima que la proporción de la población mayor de 65 años aumentará en todos los países, en los europeos, del 17,08% en 2008 a 29,95% en el 2060. En particular, la población mayor de 80 años o más se espera que casi se triplique.
- Los pacientes de edad avanzada son una población heterogénea. Las diferentes disfunciones orgánicas (cardiológica, renal y neurológica) producen un impacto negativo en la tolerancia al tratamiento y sus resultados⁽³⁾.

Si a estos tres puntos sumamos la mejor comprensión de la biología de la enfermedad y la aparición de nuevas drogas efectivas, tenemos la obligación de desarrollar modelos de estratificación de riesgos, que nos permitan personalizar los esquemas terapéuticos. Los tratamientos deberían poder adaptarse según el grupo de riesgo; como por ejemplo el empleo de bortezumib en pacientes de alto riesgo con delección de 17p o insuficiencia renal.

Por lo tanto debemos discriminar entre pacientes aptos, no aptos y frágiles, para recibir los distintos tratamientos. Es una necesidad para mejorar la eficacia y seguridad de los mismos así como los costos asociados.

Se trata de evaluar la enfermedad con un enfoque dinámico, debiendo hacernos el tiempo para considerar que ningún paciente es igual a otro, y que cada paciente tiene diferentes necesidades y expectativas. La combinación de tres drogas puede ser la indicación, en pacientes aptos, donde los objetivos buscados son una buena calidad de respuesta con una prolongada sobrevida libre de progresión y sobrevida global⁽⁹⁾. La combinación de dos drogas se prefiere en pacientes frágiles en los que los objetivos deseados son la estabilización de la enfermedad, el control de los síntomas y la preservación de una buena calidad de vida, en lugar de una supervivencia prolongada.

La **fragilidad** es un término comúnmente utilizado para describir la condición de una persona mayor que posee comorbilidades, que ha perdido la capacidad funcional y que presenta riesgo elevado de deteriorarse aún más a lo largo del tratamiento⁽¹⁾.

Se entiende por **comorbilidad** “cualquier entidad (enfermedad, condición de salud) adicional que ha existido o puede ocurrir durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad pre-existente”. La presencia de comorbilidades puede afectar la eficacia de los tratamientos, aumentar el riesgo de iatrogenia y eventos adversos. Además incrementa el riesgo de hospitalización, empeora la calidad de vida e incrementa el riesgo de muerte.

La **discapacidad** es la dificultad o dependencia para realizar actividades esenciales de la vida diaria, que pueden incrementar la mortalidad, la hospitalización y los costos de salud.

Existe un amplio consenso dentro de la medicina geriátrica de que los tres conceptos expuestos previamente son entidades clínicas distintas, aunque interrelacionadas entre sí, y que el manejo clínico de cada una tiene su propio contenido y desafío, ya que afectan con mayor o menor intensidad aspectos físicos, psíquicos, emocionales, familiares y/o laborales de la vida del paciente.

Con el tratamiento se intenta restablecer la normalidad, que a veces se consigue en forma total y otras veces sólo parcial.

Además debemos tener en cuenta que la valoración que un paciente hace de estas tres diferentes entidades y de las actuaciones terapéuticas es muy variable de un individuo a otro.

Dichas valoraciones son difíciles de cuantificar, por este motivo se empezó a contemplar la posibilidad de medir el estado de salud mediante instrumentos (cuestionarios) que necesitan de una validación previa.

Las escalas que definen **fragilidad** son las descritas por L.P. Fried en 2001, que comprenden la pérdida de peso no intencionada, la debilidad, el cansancio, la lentitud de la marcha y el bajo nivel de actividad física. La fragilidad es frecuente y aumenta de forma exponencial con la edad, desde un 3,2% a los 65 años, un 16,3% en los mayores de 80 años y un 23,1% a los 90 años⁽¹¹⁾.

La evaluación no se debe realizar en forma subjetiva, existen instrumentos objetivos como los índices de comorbilidad de Charlson⁽⁶⁾, de Freiburg^(7,8) o el recientemente publicado índice de fragilidad por Palumbo y colaboradores⁽⁵⁾.

La edad probablemente sea el factor común de estos **tres condicionantes** de salud, que confieren a este grupo de población una serie de características y complejidad que lo hacen susceptible de una

atención específica. Es la edad la que provoca una disminución en la reserva funcional de los sistemas, creando vulnerabilidad y pérdida de la homeostasis; es la edad la que motiva que determinadas enfermedades sean más prevalentes, tiendan a la cronicidad, a la discapacidad y generen dependencia⁽⁴⁾.

La edad cronológica, el estado funcional, y el juicio clínico no son suficientes para caracterizar una población frágil, es por ello que se debe recurrir a elementos objetivos que permitan definir la mejor opción para lograr los resultados terapéuticos esperados⁽⁵⁾.

Resulta especialmente alentador observar los mejores resultados en los pacientes de edad avanzada, y la disminución de la mortalidad temprana, los cuales probablemente reflejan el uso racional de los nuevos fármacos en el contexto de las características particulares de los pacientes.

Declaración de conflictos de interés:

He recibido honorarios de parte de BMS, Janssen, Novartis, Roche, Takeda, Varifarma, por concepto de conferencias y actividades educativas en las que he participado además de asesorías.

Bibliografía

1. Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* (2014) 28, 1122–1128.
2. Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):980-7.
3. Bringhen S, Evangelista A, Offidani M et al. A Simple Score, Based On Geriatric Assessment, Improves Prediction of Survival, and Risk Of Serious Adverse Events In Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood* 2013 122:687.
4. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S et al. Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1133-7.
5. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2068-74.
6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987 40: 373-383.
7. Kleber M, Ihorst G, Gross B, et al. Validation of the Freiburg Comorbidity Index in 466 multiple myeloma patients and combination with the international staging system are highly predictive for outcome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013 13: 541-551.
8. Kleber M, Ihorst G, Terhorst M, et al. Comorbidity as a prognostic variable in multiple myeloma: Comparative evaluation of common comorbidity scores and use of a novel MM-comorbidity score. *Blood Cancer J* 2011 1:e35.
9. Durie B, Hoering A, Rajkumar SV, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT): Results of the randomized phase III trial SWOG S0777. *Blood* 2015, 126:25.
10. Lonial S, Nooka. A Myeloma is not a Single Disease. *J Oncol Pract* 2016 12:287-292.
11. Fried L, Ferrucci L, Jonathan Darer J et al. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):M255-M263.