



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Fragilidad como factor predictor de mortalidad en el paciente anciano

Revisión bibliográfica

Egilea /Autora:
Amaia Quilchano Rodríguez

Zuzendaria /Directora:
Ariadna Besga Basterra

Zuzendarikidea/ Codirector:
Guillermo Cano Escalera

Vitoria-Gasteiz, 2023ko apirilaren 27a / Vitoria-Gasteiz, 27 de abril de 2023

© 2023, Amaia Quilchano Rodríguez

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ariadna Besga, directora de este TFG y profesora en la Unidad Docente de Medicina de Vitoria-Gasteiz, por dedicarme su tiempo, brindarme en todo momento su apoyo y, sobre todo, transmitirme la empatía, el respeto y la absoluta dedicación que tiene hacia sus pacientes y su trabajo.

A Guillermo Cano, codirector de este TFG, por su generosidad y por ayudarme con los datos del estudio del Hospital Universitario de Álava sobre fragilidad.

A mi familia y amigos, por acompañarme en todo este viaje y ser la red donde descansar. En especial a mis amigos de la universidad, por haberme hecho disfrutar tanto de estos años de carrera. Os admiro mucho y sois el espejo en el que mirarme cuando pienso en qué médica quiero ser.

ABREVIATURAS

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

CAPV: Comunidad Autónoma del País Vasco

CFS: Clinical Frailty Scale

CSPG3: Sulfato de condroitina proteoglicano 3

DC: Deterioro cognitivo

ECV: Enfermedad cerebrovascular

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FAG: Fracción atribuible generalizada

FEV1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

FTS5: Frailty Trait Scale Short-Form 5

FVC: Capacidad vital forzada

HR: Hazard Ratio

HUA: Hospital Universitario de Álava

IC: Intervalo de confianza

IF: Índice de fragilidad

IF-LAB: Índice de fragilidad de laboratorio

IMC: Índice de masa corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

RR: Riesgo relativo

SPPB: Short Physical Performance Battery

TAVI: Transcater Aortic Valve Implantation

RESUMEN

Introducción: La esperanza de vida ha aumentado gradualmente en las últimas décadas en nuestra sociedad, lo que supone que los sistemas sanitarios hacen frente a una población cada vez más envejecida. En este contexto, cobra vital importancia fomentar un envejecimiento saludable y libre de discapacidad, y la fragilidad es una de las principales limitaciones para conseguirlo. La fragilidad es un síndrome geriátrico que se define como un incremento de la vulnerabilidad a estresores de baja intensidad debido al deterioro de diversos sistemas, que conduce a una disminución de la capacidad de adaptación del organismo. En consecuencia, la fragilidad en los adultos mayores se asocia con resultados adversos en salud y mayor mortalidad.

Objetivos: El objetivo principal es describir la asociación entre fragilidad y la mortalidad tanto en la población mayor que vive en la comunidad como en pacientes hospitalizados; incluyendo el análisis de otros factores (mortalidad causa-específica, trayectorias temporales de fragilidad, causas de hospitalización...) que podrían modificar esa relación.

Materiales y métodos: En esta revisión bibliográfica se han incluido 36 estudios: 31 estudios de cohortes, 4 metaanálisis y 1 revisión sistemática.

Resultados: La fragilidad ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes hospitalizados. Adicionalmente, parece tener un impacto más directo en ciertas causas de mortalidad (p. ej. Enfermedades respiratorias). Las trayectorias temporales de aumento de fragilidad se han asociado a mayor mortalidad, mayor gasto sanitario y peor calidad de muerte.

Discusión y conclusiones: La fragilidad se trata de una condición dinámica y potencialmente, estrechamente relacionada con la mortalidad. Los resultados de esta revisión subrayan la importancia de impulsar la implementación de programas multidisciplinarios dirigidos a prevenir o reducir la carga de fragilidad, con el objetivo de mejorar los resultados en salud y favorecer un envejecimiento saludable.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA	1
1.2. EL PACIENTE GERIÁTRICO	2
1.3. FRAGILIDAD	3
1.3.1. Definición	4
1.3.2. Prevalencia	4
1.3.3. Diagnóstico	4
1.3.3.1. Modelo acumulativo de Rockwood: Clinical Frailty Scale (CFS).....	5
1.3.3.2. Fenotipo de fragilidad de Fried.....	5
1.3.3.3. Otras herramientas de medición.....	5
1.3.4. Consecuencias	6
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	7
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	7
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4. RESULTADOS	9
4.1. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES NO HOSPITALIZADOS	9
4.1.1. Fragilidad y mortalidad por todas las causas	9
4.1.2. Fragilidad y mortalidad causa-específica	14
4.1.3. Trayectorias temporales de fragilidad y mortalidad	17
4.2. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS 25	
4.2.1. Fragilidad y mortalidad tras hospitalización por Covid-19	25
4.2.2. Fragilidad y mortalidad tras hospitalización por otras causas	26
5. DISCUSIÓN	31
5.1. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS	31

5.2. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN POBLACIÓN GERIÁTRICA GENERAL.....	32
5.2.1. Sexo y fragilidad-mortalidad	33
5.2.2. Edad y fragilidad-mortalidad	34
5.2.3. Deterioro cognitivo y fragilidad-mortalidad.....	35
5.2.4. Fragilidad y mortalidad causa-específica	36
5.2.5. Trayectorias de fragilidad y mortalidad	36
5.3. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN POBLACIÓN GERIÁTRICA HOSPITALIZADA	38
5.3.1. Fragilidad y mortalidad en pacientes ingresados por Covid-19	38
5.4. LIMITACIONES	39
6. CONCLUSIONES	40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TRANSICIÓN DEMOGRÁFICA

El número de personas mayores y su expectativa de vida están aumentando de forma exponencial en poblaciones de todo el mundo. Concretamente, en Europa, las personas mayores de 80 años suponían en 2020 el 5,9% de la población, casi el doble que hace 20 años, cuando representaban el 3,4% (1). Las estimaciones actuales indican que esta deriva demográfica continuará en los próximos años, y se prevé que el porcentaje de personas de más de 80 años se multiplique por 2,5 entre 2020 y 2100, pasando a constituir un 14,6 % de la población europea (2).

En cuanto a la población vasca, la tendencia es similar. En 2020 las personas mayores de 65 años constituían el 22,5% de la población, por encima de la media europea que se sitaba en el 20,6% (**Figura 1**). Se estima que en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) el porcentaje de personas mayores de 65 años alcanzará el 33% de la población en 2050 (3).

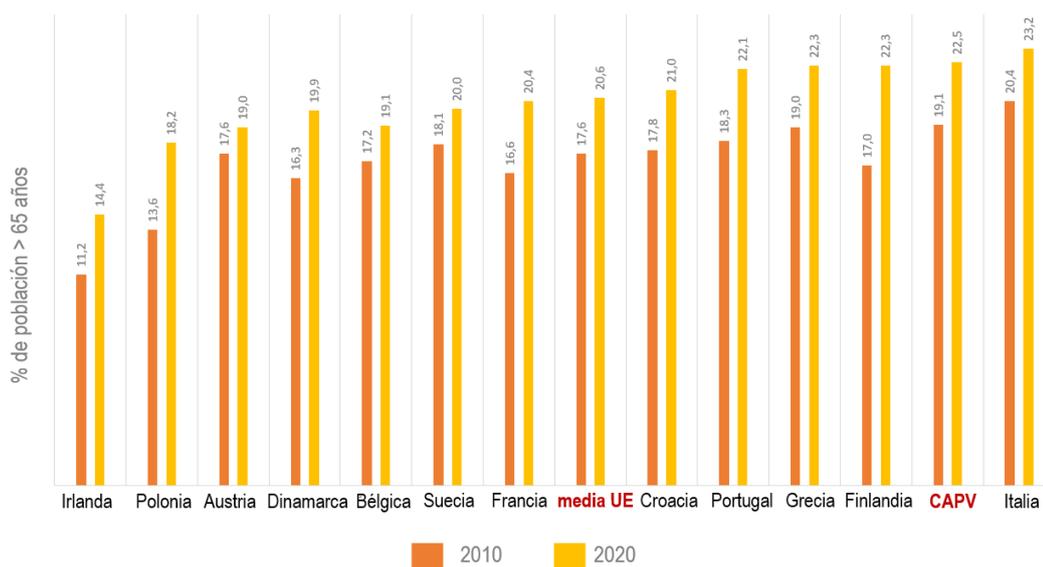


Figura 1. Porcentajes de población mayor de 65 años en la Unión Europea y CAPV (2010-2020). La CAPV presenta una de las mayores tasas de personas mayores 65 años de Europa, solamente superada por Italia. Fuente: Eustat. Euskadi en la Unión Europea y Eurostat (12-11-2021) (4).

1.2. EL PACIENTE GERIÁTRICO

La geriatría es la especialidad médica dedicada a la atención integral del adulto mayor, considerando aspectos clínicos, preventivos y sociales (5). Aunque en ocasiones se haga referencia a los pacientes mayores como un bloque homogéneo, existe una amplia diversidad en cuanto a la capacidad física, cognitiva y funcional de las personas mayores.

Según la OMS, el envejecimiento es el resultado de la acumulación de una amplia variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. Se trata de un proceso universal pero lejos de ser lineal y uniforme, el envejecimiento es un proceso heterogéneo en distintos individuos. De hecho, el envejecimiento no es sinónimo de enfermedad o discapacidad. La OMS establece que el envejecimiento saludable es desarrollar y mantener una capacidad funcional que permita el bienestar en la vejez. A su vez, dispone que la capacidad funcional está construida por varios dominios, entre los que destacan la habilidad para cubrir las necesidades básicas, tomar decisiones, poder desplazarse, sostener relaciones interpersonales y contribuir a la sociedad (6).

En España, según los datos de 2020, los años libres de discapacidad (años de envejecimiento saludable) de las personas mayores de 65 años son poco más de la mitad de su esperanza de vida total. Concretamente, los hombres de 65 años afrontan una esperanza de vida de 18,3 años con una esperanza de vida en buena salud de 11,6 años; y las mujeres de 22,3 y 11,5 años, respectivamente (7). Esto implica que, al cumplir los 65 años, de media los hombres van a vivir el 36,8% y las mujeres el 48,5% de sus años en el horizonte de vida con algún tipo de limitación funcional. Paralelamente, en Euskadi, el 31% de las personas mayores de 65 años padece alguna limitación en su actividad diaria (3).

Fomentar un envejecimiento saludable para aumentar los años libres de discapacidad y optimizar la capacidad funcional del paciente mayor se está convirtiendo en uno de los ejes centrales de las políticas sanitarias.

La capacidad funcional se cimienta sobre la capacidad intrínseca del individuo, junto con las características ambientales y las interacciones entre el individuo y estas

características. La capacidad intrínseca, es la suma de todas las capacidades físicas y mentales de la persona, y viene definida por una base genética, características de salud (enfermedades, factores de riesgo, etc.) y características personales (sexo, edad, etnia, nivel socioeconómico, etc.) (6). Es decir, en la adquisición de una habilidad funcional participan la capacidad intrínseca y los factores ambientales. Por ejemplo, para desplazarse (habilidad funcional) es necesario no tener una enfermedad que lo impida (capacidad intrínseca) y/o contar con dispositivos de asistencia, red de transporte público favorable, etc. (factores ambientales).

En la valoración funcional de un individuo se tiene en cuenta, entre otros dominios, su capacidad para llevar a cabo actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) son aquellas indispensables para la supervivencia y cuidado de uno mismo, entre las que se encuentran, por ejemplo: alimentarse, asearse o vestirse. Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), en cambio, son aquellas necesarias para sostener la vida cotidiana en el hogar y la comunidad y que a menudo requieren interacciones más complejas; por ejemplo, cocinar, hacer la compra y manejar el dinero o la medicación (8).

El envejecimiento conlleva, por tanto, el deterioro progresivo de diversos sistemas fisiológicos por los que la capacidad intrínseca del individuo y, en consecuencia, su capacidad funcional, pueden verse mermadas. Debido a esta pérdida de función gradual, el paciente anciano puede transitar por diferentes etapas que van desde la robustez hasta, en última instancia, la dependencia absoluta. En este escenario, la fragilidad adquiere un enorme interés al constituir la antesala inmediata de la discapacidad.

1.3. FRAGILIDAD

El término fragilidad surgió hace varias décadas y se ha convertido en la piedra angular de la geriatría, ya que se trata de una de las principales barreras para conseguir un envejecimiento saludable. Ciertamente, hoy día se considera uno de los principales síndromes geriátricos sobre los que intervenir para mantener la autonomía del paciente.

1.3.1. Definición

En la actualidad hay un acuerdo general en cuanto a que el núcleo de la fragilidad es un incremento de la vulnerabilidad a estresores de baja intensidad que se produce por una alteración en múltiples e interrelacionados sistemas y que conduce a una disminución en la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo, colocándolo en una condición de mayor predisposición a desarrollar eventos adversos de salud (9). La pre-fragilidad, por su parte, es un estadio clínico previo a la fragilidad.

Se trata de un síndrome geriátrico potencialmente prevenible e incluso reversible, por lo que su adecuado diagnóstico y manejo resultan indispensables como pilar fundamental de las estrategias de atención a las personas mayores. Medir la fragilidad permite, en definitiva, identificar qué personas se encuentran en riesgo de pérdida funcional y poder actuar sobre ellas.

1.3.2. Prevalencia

La fragilidad no es una condición exclusiva de la población mayor, pero su prevalencia crece progresivamente según avanza la edad. El rápido envejecimiento de la población mundial está suponiendo, por tanto, un aumento en el número de pacientes frágiles atendidos por los sistemas sanitarios.

Según un reciente metaanálisis, la prevalencia de fragilidad a nivel global en población mayor de 50 años es del 13%, pero aumenta hasta el 47% en pacientes hospitalizados (10).

1.3.3. Diagnóstico

Para medir esta condición de fragilidad se han desarrollado diferentes instrumentos, aunque son dos los modelos que más se han utilizado para diagnosticar el síndrome de fragilidad y que coexisten con otros: el modelo de Fried y el modelo de déficits acumulados de Rockwood. Las dos teorías tienen en común la idea de fragilidad como un estado de vulnerabilidad individual determinado que cambia a lo largo de la vida.

1.3.3.1. Modelo acumulativo de Rockwood: Clinical Frailty Scale (CFS)

La CFS es una escala clínica para valorar la fragilidad que fue publicada en su primera versión en 2005, en base al modelo de déficits acumulados de Rockwood. Este modelo se desarrolló como parte del estudio canadiense de salud y envejecimiento (Canadian Study of Health and Aging, CHSA), diseñado principalmente para investigar la epidemiología y el impacto de la demencia en población de adultos mayores de Canadá. Estos autores proponen detectar la fragilidad mediante la evaluación de dominios específicos, incluyendo comorbilidad, función y cognición. En este modelo, las afecciones pueden no estar condicionadas por nexos fisiopatológicos comunes. La escala se basa en generar un puntaje de fragilidad que va del 1 (paciente robusto y completamente autónomo) al 9 (enfermo terminal) (11) (**Anexo I**).

1.3.3.2. Fenotipo de fragilidad de Fried

El otro modelo se trata de un modelo fenotípico desarrollado por Linda Fried. Este surge a partir de un análisis secundario de los datos del Cardiovascular Health Study (CHS), que fue un estudio prospectivo diseñado para determinar la importancia de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Se trata de un fenotipo clínico de fragilidad que propone que, en el paciente frágil, una constelación de signos y síntomas co-ocurren en un clúster; y la presencia de ese clúster indica que los mecanismos fisiopatológicos de reparación/equilibrio están fallando en ese organismo. En este modelo la fragilidad se entiende como un fenómeno biológico que afecta a múltiples sistemas en el que la sarcopenia es un elemento clave. Clínicamente definen la fragilidad por la presencia de 3 o más de las siguientes características: pérdida de peso, baja energía, debilidad, lentitud de la marcha e inactividad física (**Anexo II**). 2 factores supondrían pre-fragilidad, mientras que aquellos con 0-2 factores serían considerados pacientes robustos (12).

1.3.3.3. Otras herramientas de medición

En los últimos años muchos grupos de investigación han desarrollado sus propios Índices de Fragilidad (IF). El IF parte del concepto de fragilidad entendida como la acumulación progresiva de déficits, y posibilita resumir cuantitativamente la

vulnerabilidad. Se calcula contando el número de déficits físicos, mentales y cognitivos presentes en un individuo a partir de una lista total de déficits potenciales, consiguiendo una proporción. Se recomienda introducir alrededor de 40 variables, pero el tipo y el número de déficits potenciales incluidos difiere sustancialmente de un estudio a otro. Por lo tanto, el índice de fragilidad no se trata de una escala estandarizada en sí misma, sino de un método para construir una herramienta de valoración de fragilidad que cada grupo de investigación diseña de manera propia. Esta heterogeneidad de las variables dificulta la comparación de resultados (13).

1.3.4. Consecuencias

La fragilidad, además de mermar la salud y el estado funcional de los pacientes, conlleva un aumento considerable del gasto sanitario. Se ha estimado que la fragilidad por sí misma incrementa los costes derivados de la atención sanitaria de los pacientes, incluso tras tener en cuenta factores de confusión como la pluripatología, entre un 54% (si hay 3-4 factores del fenotipo de Fried presentes) y 101% (si hay 5 factores presentes) (14).

También se ha relacionado con diferentes eventos adversos en salud como mayor número de caídas, discapacidad, mayor tasa de hospitalización y reingreso, y mayor mortalidad (15). En un estudio realizado recientemente en el Hospital Universitario de Álava, se ha confirmado la influencia de la fragilidad en el incremento de la mortalidad. Además, se ha observado la asociación que existe entre este síndrome geriátrico y otros como la malnutrición, sarcopenia, caídas o delirium (16) (17).

A pesar del reconocimiento de la fragilidad como un problema de salud pública, su impacto directo en la mortalidad de la población ha recibido menos atención. Profundizar en la estrecha relación entre fragilidad y mortalidad es lo que ha motivado este TFG, ya que el correcto diagnóstico de este síndrome y el estudio de los mecanismos por los que opera para aumentar la mortalidad resultan imprescindibles para el manejo clínico individualizado y efectivo de los pacientes mayores.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es describir la asociación entre fragilidad y la mortalidad, así como los factores que median en esa relación, en población general y en pacientes hospitalizados.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Dentro del análisis de mortalidad de la población general, esta revisión tiene como objetivo secundario describir si la fragilidad modifica por igual la mortalidad por todas las causas o actúa de manera desigual en las diferentes causas de mortalidad. Adicionalmente, también se propone observar cómo la evolución temporal de la fragilidad podría influir en la mortalidad.

En cuanto al análisis de mortalidad en pacientes que han sido hospitalizados, se plantea como objetivo secundario valorar si la asociación mortalidad-fragilidad podría ser diferente en los pacientes hospitalizados por Covid-19 durante la pandemia y en el resto de pacientes hospitalizados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a estos objetivos se han realizado varias búsquedas bibliográficas en PubMed, desde enero hasta abril de 2023. Describo a continuación las estrategias de búsqueda empleadas con los términos introducidos y los resultados obtenidos:

- Búsqueda mediante términos MeSH: (("Frailty"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) AND "Cause of Death"[Mesh], artículos publicados en los últimos 5 años.
 - Criterios de inclusión: estudios analíticos, que definieran la fragilidad mediante herramientas definidas y validadas, cuya variable de resultado estadística principal fuera la mortalidad.
 - Resultados obtenidos: 66.
 - Artículos incluidos: 17 para el estudio de mortalidad en población general y 13 para pacientes que han sido hospitalizados.
 - Artículos excluidos: 36.

- 4 estudios fueron descriptivos.
 - 9 estudios no incluían una valoración de fragilidad mediante herramientas válidas.
 - 13 estudios no incluían análisis estadístico de fragilidad-mortalidad.
- Búsqueda avanzada de PubMed para ampliar la información sobre trayectorias de fragilidad: ((frailty trajectories) AND (mortality)) AND (community-dwelling), artículos publicados en los últimos 5 años.
 - Criterios de inclusión: estudios analíticos, con >1 valoración de fragilidad a lo largo del estudio mediante herramientas definidas y validadas, cuya variable de resultado estadística principal fuera la mortalidad.
 - Resultados obtenidos: 7.
 - Artículos incluidos: 4 (1 de ellos previamente incluido mediante la búsqueda anterior).
 - Artículos excluidos: 3.
 - 1 estudio no incluyó información sobre mortalidad.
 - 1 estudio contaba con una única valoración de fragilidad.
 - 1 estudio incluyó únicamente pacientes con rotura de cadera.
 - Búsqueda sobre el impacto de la mortalidad por Covid-19, mediante términos MeSH: (((("Frailty"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]) AND "COVID-19"[Mesh])), artículos publicados en los últimos 5 años.
 - Criterios de inclusión: revisiones sistemáticas y metaanálisis.
 - Resultados obtenidos: 2.
 - Artículos incluidos: 2.

Adicionalmente, se ha incluido un estudio de cohortes llevado a cabo en Vitoria-Gasteiz. La información sobre este estudio se ha recogido gracias la tesis doctoral del codirector de este TFG, Guillermo Cano; publicada actualmente en el Archivo Digital de Docencia e Investigación (ADDI) de la Universidad del País Vasco – Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV - EHU).

En resumen, se han incluido 36 estudios en esta revisión bibliográfica, de los cuales 31 son estudios de cohortes, 4 son metaanálisis y 1 es una revisión sistemática.

La base teórica de la introducción y discusión se ha completado gracias a los consultar varias de las referencias bibliográficas de los estudios mencionados. También se han empleado datos demográficos publicados por la Oficina Europea de Estadística (Eurostat), el Instituto Nacional de Estadística (INE), el Instituto Vasco de Estadística (Eustat) o el Ministerio de Salud.

4. RESULTADOS

4.1. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES NO HOSPITALIZADOS

4.1.1. Fragilidad y mortalidad por todas las causas

En 2020 Fan J et al. publicaron un estudio de cohortes prospectivo que relacionaba la mortalidad total y la fragilidad, con datos obtenidos del Biobanco Kadoorie de China. Valoraron el estado basal de fragilidad de 512.723 pacientes de entre 39 y 79 años procedentes de 5 áreas urbanas y 5 áreas metropolitanas de China mediante un índice de fragilidad. Seleccionaron 28 déficits potenciales que conformaban el índice de fragilidad, y cada déficit se dicotomizó (0= ausente, 1=presente) o mapeó en el intervalo 0-1. Las variables incluidas en el índice fueron: hipertensión, enfermedad cardiaca, infarto, EPOC, tuberculosis, úlcera péptica, patología biliar, artritis reumatoide, fracturas, diabetes, cáncer, enfermedad renal crónica, insuficiencia respiratoria, problemas de sueño, diarrea, dolor crónico o disconfort, tos persistente, problemas dentales, baja actividad física, pérdida de peso inintencionada, depresión, multicomorbilidad, IMC $<18,5$ o >28 kg/m², ratio cintura/cadera $>0,95$ (hombres) o $>0,90$ (mujeres), frecuencia cardiaca <60 o >100 lpm y FEV1/FVC $<0,7$. El 56,9% del total de los pacientes fueron considerados robustos (índice de fragilidad $<0,1$), el 40% pre-frágiles (IF 0,1-0,25) y el 3,1% frágiles (IF $>0,25$). Según las curvas de probabilidad de supervivencia de Kaplan-Meier, los participantes pre-frágiles y frágiles resultaron tener un riesgo de mortalidad aumentado por 1,63 (IC 95% = 1,60-1,66) y 3,08 (IC 95% = 2,98-3,18), respectivamente, en comparación con los participantes que se clasificaron como robustos; independientemente de la edad. Concretamente, cada aumento de 0,1 en el índice de fragilidad se relacionó con un

riesgo de mortalidad por cualquier causa 1,68 veces mayor. Al estratificar los resultados por grupos de edad, la fragilidad demostró incrementar la mortalidad de manera desigual: los pacientes frágiles <50 años tendrían un riesgo de muerte por todas las causas 4,95 veces mayor (IC 95%= 4,32-5,68), aquellos entre 50 y 65 años 3,62 veces mayor (IC 95%= 3,43-3,81), y los mayores de 65 años 2,62 veces mayor (IC 95%= 2,50-2,74); comparados con individuos robustos de cada grupo de edad (18).

Lohman MC et al. publicaron en 2020 otro estudio de cohortes con el mismo objetivo, partiendo esta vez de datos de 10.490 individuos mayores de 65 años recogidos a través del Estudio de Salud y Jubilación estadounidense. En este caso la fragilidad se valoró según el fenotipo de fragilidad de Fried, y se estableció que el 12,4% de los participantes eran frágiles, el 50,1% pre-frágiles y el 37,5% robustos. Tras un recoger datos de mortalidad durante 7 años y ajustar los resultados en base a posibles confusores (edad, hábito tabáquico, enfermedades crónicas...) objetivaron una mortalidad 1,85 (IC 95% = 1,51-2,25) veces mayor en individuos pre-fágiles, y 2,75 (IC 95% = 2,14-3,53) veces mayor en frágiles (19).

Los resultados fueron muy similares en el estudio de cohortes retrospectivo de Matsuo R et al. Definieron el estado de fragilidad de 43.313 participantes mayores de 65 años, que habían estado inscritos en los chequeos médicos básicos de Okayama, Japón, mediante el Kihon Checklist (índice de fragilidad); y examinaron la asociación entre la fragilidad y la mortalidad por todas las causas. El riesgo de mortalidad por cualquier causa fue 1,34 veces mayor (IC 95% = 1,12-1,41) en el grupo pre-frágil, y 2,22 veces mayor (IC 95% = 2,11-2,33) en el grupo frágil (20).

Langholz PL et al. se centraron en investigar si la asociación entre fragilidad y mortalidad podría manifestarse de forma distinta en hombres y mujeres. Llevaron a cabo un estudio de cohortes prospectivo de 712 participantes mayores de 70 años (seleccionados a partir del estudio Tromsø 5), con un seguimiento a 15 años. Según el fenotipo de Fried, el 4,4% de las mujeres eran frágiles y el 45,8% pre-frágiles; mientras que en el caso de los hombres los porcentajes eran de 3,2% y 29,9%, respectivamente. En comparación con los adultos robustos, los hombres frágiles mostraban un riesgo 7,09 (IC 95%= 3,03-16,58) veces mayor de fallecer. Las mujeres frágiles, por otro lado, presentaban un riesgo de fallecer aumentado por 2,93 (IC 95%= 1,38-6,22). La

pre-fragilidad, en cambio, no demostró un aumento de riesgo de mortalidad estadísticamente significativo (21).

Debe tenerse en cuenta que la comparación de resultados puede resultar a menudo complicada por la heterogeneidad de las escalas e índices empleados en los diferentes estudios para valorar la fragilidad. Es por eso que Shi GP et al. compararon la mortalidad de 1.788 personas inscritas en el Estudio de Longevidad y Envejecimiento de Rugao, de entre 70 y 84 años, en un estudio de cohortes prospectivo, valorando la fragilidad mediante 2 herramientas diferentes. Según un índice de fragilidad construido a partir de 45 déficits, el 27,5% de los participantes eran frágiles ($IF > 0,21$) y el 51,3% pre-frágiles ($0,10 < IF < 0,21$). Al emplear el fenotipo de Fried, en cambio, el 9,5% resultaron frágiles, y el 43% pre-frágiles. Tras un seguimiento de 3 años, los resultados establecieron que la mortalidad aumentaba en los pacientes que habían sido definidos como frágiles mediante ambas herramientas, en comparación con los robustos; con un riesgo de mortalidad aumentado por 2,31 (IC 95% = 1,16-4,6) en el caso del índice de fragilidad, y por 2,24 (IC 95% = 1,31-3,83) en los valorados por el fenotipo de Fried. Por último, se observó que la mayor mortalidad se encontraba en aquellos pacientes definidos como frágiles mediante ambas escalas ($p < 0,05$) (22).

Tanto el fenotipo de Fried como los índices de fragilidad empleados en los estudios anteriores están compuestos de variables puramente clínicas, pero Hao Q et al. propusieron utilizar un índice de fragilidad basado en 22 variables analíticas para predecir la mortalidad. Este incluía tanto parámetros bioquímicos (niveles de glucosa, bilirrubina, creatinina, transaminasas...) como hematológicos (recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas; niveles de hemoglobina...). Diseñaron un estudio de cohortes con 736 participantes mayores de 90 años que formaban parte del Proyecto de Envejecimiento y Longevidad de Dujiangyan, y llevaron a cabo un registro de la mortalidad durante 4 años. Al tener una muestra tan envejecida, el 53% de los pacientes fallecieron en ese periodo de tiempo. La fragilidad analítica también demostró aumentar el riesgo de mortalidad, con un HR de 1,31 (IC 95%= 1,07–1,61), tras ajustar factores de confusión como la edad, el sexo, el hábito tabáquico y la presencia de varias enfermedades crónicas (23).

Wang MC et al. fueron un paso más allá, y además de estudiar la asociación entre fragilidad y mortalidad, se propusieron indagar sobre cómo el deterioro cognitivo modificaría esta relación. En un estudio de cohortes prospectivo con 921 participantes mayores de 65 años obtenidos a partir del Estudio de Salud para Mayores de Taichung, clasificaron a los pacientes en 4 grupos en función de su situación cognitiva basal y su estado de fragilidad, empleando para ello el fenotipo de Fried y los resultados del cuestionario Mini-Mental, y realizaron un registro de mortalidad durante 7 años. En comparación con los ancianos sin deterioro cognitivo ni fragilidad al inicio del estudio, el HR (IC 95%) para aquellos con deterioro cognitivo sin fragilidad, sin deterioro cognitivo pero frágiles, y con deterioro cognitivo y frágiles fue de 1,85 (1,15 - 2,97); 2,14 (1,24 - 3,70) y 5,41 (3,14 - 9,35), respectivamente. Aunque el deterioro cognitivo y la fragilidad demostraron ser factores de riesgo de mortalidad independientes, se observó un efecto aditivo, además de una asociación de la fragilidad ligeramente más marcada que la del deterioro cognitivo con la mortalidad por todas las causas (24).

Un metaanálisis de 14 estudios (9.076 participantes) publicado en 2019 por Zhang X et al. estudió la relación entre fragilidad y mortalidad, centrándose exclusivamente en pacientes mayores que vivían en residencias de ancianos. Los resultados demostraron que la mortalidad aumentaba por 1,74 (IC 95%= 1,40-2,18) al emplear el fenotipo de Fried para definir la fragilidad; pero los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0,11$) al analizar los estudios basados en la Clinical Frailty Scale (CFS) (25).

En la **Tabla 1** se muestra un resumen de los estudios mencionados.

Tabla 1. Asociación entre el estado de fragilidad y la mortalidad por todas las causas. Resumen de los estudios que asocian la fragilidad y la mortalidad incluidos en la revisión.

	HR (IC 95%) ^a	n muestral	Edad de los participantes	Herramienta de fragilidad
Fan J.		512.723	39-79 años	IF (28 déficits)
<i>Pre-frágiles</i>	1,63 (1,60-1,66)			
<i>Frágiles</i>	3,08 (2,98-3,18)			
Lohman MC.		10.490	>65 años	Fenotipo de Fried
<i>Pre-frágiles</i>	1,85 (1,51-2,25)			
<i>Frágiles</i>	2,75 (2,14-3,53)			
Matsuo R.		43.313	>65 años	Kihon Checklist (IF)
<i>Pre-frágiles</i>	1,34 (1,12-1,41)			
<i>Frágiles</i>	2,22 (2,11-2,33)			
Langholz, A		712	>70 años	Fenotipo de Fried
<i>Pre-frágiles</i>	Sin diferencias			
<i>Hombres frágiles</i>	7,09 (3,03-16,58)			
<i>Mujeres frágiles</i>	2,93 (1,38-6,22)			
Shi GP.		1.788	70-85 años	
<i>Frágiles I</i>	2,31 (1,16-4,6)			IF (45 déficits)
<i>Frágiles II</i>	2,24 (1,31-3,83)			Fenotipo de Fried
Hao Q.		736	>90 años	IF-LAB (22 déficits)
<i>Frágiles</i>	1,31 (1,07-1,61)			
Wang MC.		921	>65 años	Fenotipo de Fried
<i>Frágiles - DC</i>	2,14 (1,24 - 3,70)			
<i>Frágiles + DC</i>	5,41 (3,14 - 9,35)			
Zhang X.		9.076	Variable	
<i>Frágiles I</i>	1,74 (1,40-2,18)			Fenotipo de Fried
<i>Frágiles II</i>	2,82 (0,79-10,10)			CFS

^a Tomando como referencia los pacientes robustos.

Abreviaturas: DC (deterioro cognitivo), IF (índice de fragilidad), IF-LAB (índice de fragilidad analítico), CFS (Clinical Frailty Scale).

Por último, se han encontrado algunos estudios de cohortes limitados a pacientes que padecen patologías y condiciones concretas, y en estos casos la fragilidad también ha supuesto un factor de riesgo independiente de mortalidad:

- Fallo renal en diálisis peritoneal (Kamijo Y et al.). Fueron incluidos 119 pacientes mayores de 20 años que estaban en un programa de diálisis peritoneal. Los datos se extrajeron de la base de datos del Centro Médico de la Cruz Roja Japonesa, y fragilidad fue valorada mediante el CFS. Se estudió la mortalidad a 2 años, y la fragilidad demostró un OR de 12,2 (IC 95%=2,27-65,5) al comparar los pacientes frágiles (CFS 5-8) con los no frágiles (CFS 1-4) (26).
- Fallo renal en hemodiálisis domiciliaria (Brar R et al). Estudio de cohortes compuesto por 109 participantes del Canadian Frailty Observation and Interventions Trial (CanFIT), sin límite de edad. La fragilidad se valoró mediante 3 métodos: fenotipo de Fried, SPPB (Short Physical Performance Battery, valora el equilibrio, la velocidad de la marcha y la prueba de levantarse de una silla) y la impresión subjetiva del personal sanitario sobre la fragilidad del paciente (valorada del 1 al 5). La variable de resultado fue una combinación de fracaso técnico, definido como una transición permanente no planificada (> 30 días de duración) a hemodiálisis intrahospitalaria o mortalidad por cualquier causa. Solamente el fenotipo de Fried se mostró como factor predictor independiente de mortalidad tras el análisis ajustado por edad, sexo y otros factores médicos, con un HR de 2.24 (IC 95%= 1.04-5.50) (27).
- EPOC (Patino-Hernandez D et al.). Incluyeron 2.706 pacientes con EPOC, sin límite de edad, del Costa Rican Longevity and Healthy Aging Study. La fragilidad se cuantificó mediante un índice de fragilidad de 38 ítems, y demostró aumentar 1,6 veces la mortalidad en estos pacientes (IC 95%= 1,05-2,6) (28).

4.1.2. Fragilidad y mortalidad causa-específica

Los estudios de cohortes de Fan J et al. y Lohman MC et al. mencionados previamente también incluyeron un análisis sobre la mortalidad causa-específica y cómo esta se

relacionaba esta con la fragilidad. En el primero de ellos, se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad de pacientes frágiles y pre-frágiles en comparación con aquellos robustos en todas las causas de muerte estudiadas: cardiopatía isquémica (HR= 4,02), enfermedad cerebrovascular (ECV) (HR= 3,67), cáncer (HR= 1,47), enfermedades respiratorias (HR= 8,14) y enfermedades infecciosas (HR= 3,27). Por el contrario, Lohman MC et al. no encontraron diferencias en la mortalidad por causa cerebrovascular, pero sí en el resto de casos mencionados (18) (19).

Li X et al. realizaron un estudio de cohortes con el objetivo principal de evaluar el rol de la fragilidad en la mortalidad causa específica, independientemente de factores genéticos y familiares. Para ello analizaron 42.953 participantes del "Screening Across the Lifespan Twin Study", con edades comprendidas entre 41 y 95 años en el momento del reclutamiento. Evaluaron la fragilidad inicial en base a un índice de fragilidad compuesto por 44 ítems y recogieron información sobre la mortalidad a lo largo de 17 años, estudiando el impacto del IF en la mortalidad por enfermedad cerebrovascular, enfermedades respiratorias y cáncer. En este caso no dividieron a los pacientes en robustos/ pre-frágiles/ frágiles, sino que en los modelos de supervivencia tomaron la fragilidad como un continuo. Los resultados obtenidos indicaron que un aumento del 10% en el IF supondría un riesgo aumentado de mortalidad por enfermedad cerebrovascular (HR hombres= 1,31; HR mujeres= 1,27) y respiratoria (HR hombres= 1,23; HR mujeres= 1,26); pero el impacto de la FI en la mortalidad por cáncer no fue significativo. Estas asociaciones entre FI y mortalidad no mostraron diferencias marcadas entre los respondedores individuales, los gemelos dicigotos del mismo sexo y los gemelos monocigotos.

En este estudio también se detalló la fracción atribuible generalizada (FAG) para la mortalidad causa-específica, en cada rango de edad. Este parámetro estadístico predictivo indica la proporción de muertes que podrían prevenirse si se redujeran los niveles de fragilidad (reduciendo el IF hasta <0,21). En los hombres, las FAGs (IC 95%) revelaron que el 25,4% (20,1-30,8%) de las muertes por enfermedad cerebrovascular y el 20,4% (10,4-30,5%) de las muertes relacionadas con las vías respiratorias podrían retrasarse más allá de los 80 años si los niveles de FI se redujeran en la población. En las mujeres, los FAG correspondientes fueron del 27,8% (22-

33,5%) para las muertes por enfermedad cerebrovascular y del 28,5% (18,4-38,7%) para las muertes relacionadas con las enfermedades respiratorias. Por el contrario, la fragilidad tendría un impacto mucho menos acusado en la mortalidad prevenible debida al cáncer, con una FAG del 5,5% (-0,2-11,2) en hombres y del 5,4% (-1,2-12,1) en mujeres. Todas las FAG fueron relativamente constantes antes de los 80 años y mostraron una tendencia decreciente hacia las edades más avanzadas; lo que indicaría una relación menos estrecha entre la fragilidad y la mortalidad prevenible más allá de los 80 años (29).

Al contrario que Li X, Yuki A et al. sí que encontraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad por cáncer asociado a la fragilidad. Mediante un estudio de cohortes prospectivo evaluaron el estado de fragilidad de 841 participantes japoneses de entre 65 y 88 años utilizando el fenotipo de Fried, y recogieron datos sobre la mortalidad debida al cáncer durante 8 años. El HR ajustado por edad y sexo en pacientes frágiles fue de 3,33 (IC 95% = 1,15-9,62), tomando como referencia los pacientes robustos (30).

La **Tabla 2** recoge el riesgo de mortalidad causa-específica derivado de la fragilidad que describe cada estudio.

Tabla 2. Asociación entre el estado de fragilidad y la mortalidad causa-específica. Resumen de los HR (IC 95%) obtenidos en diferentes estudios sobre la mortalidad causa específica.

	Cardiopatía isquémica	Enfermedad cerebrovascular	Cáncer	Enfermedades respiratorias	Enfermedades infecciosas
Fan J. ^a					
<i>Pre-frágiles</i>	1,98 (1,87-2,10)	2,07 (1,97-2,17)	1,15 (1,11-1,19)	2,62 (2,42-2,84)	1,46 (1,22-1,74)
<i>Frágiles</i>	4,02 (3,70-4,36)	3,67 (3,42-3,93)	1,47 (1,37-1,58)	8,14 (7,38-8,99)	3,27 (2,43-4,42)
Lohman MC. ^a					
<i>Pre-frágiles</i>	2,07 (1,58-2,72)	0,83 (0,48-1,44)	1,91(1,46- 2,50)	1,81 (1,17-2,79)	-
<i>Frágiles</i>	2,96 (2,17-4,03)	1,11 (0,58-2,12)	2,82 (2,02-3,94)	3,48 (2,17-5,59)	-
Li X. ^b					
<i>Hombres</i>	-	1,31 (1,23-1,40)	1,06 (1,00-1,14)	1,23 (1,11-1,38)	-
<i>Mujeres</i>		1,27 (1,15-1,34)	1,05 (0,99-1,11)	1,26 (1,15-1,39)	

Yuki, A^a					
<i>Frágiles</i>	-	-	3,33 (1,15-9,62)	-	-

Se emplearon diferentes métodos estadísticos: (a) regresión de Cox para la mortalidad en pre-frágiles y/o frágiles en comparación con robustos, (b) modelos de supervivencia generalizados, HR correspondientes a un aumento de FI del 10%.

Por último, Adabag S et al. plantearon la duda de si los pacientes frágiles fallecen principalmente por enfermedades cardiovasculares (ECV) o por causas no relacionadas con la ECV; por lo que simplificaron el estudio de mortalidad causa-específica acotándolo a 2 posibilidades, mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, para poder estimar el peso de la ECV sobre la mortalidad total. Se englobaron dentro de las ECV: la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad valvular y la insuficiencia cardíaca. Realizaron un estudio de cohortes con la muestra de 3.135 varones mayores de 65 años que pertenecían al estudio de Desórdenes del Sueño en Hombres estadounidense. La fragilidad fue evaluada mediante el fenotipo de Fried, y se realizó un seguimiento telefónico cuatrimestral a los pacientes durante 12 años, para determinar el estado vital. Al inicio del estudio, 475 participantes (15,2%) fueron clasificados como frágiles, 1717 (54,8%) como pre-frágiles y 943 como robustos (30,1%). Durante los años de seguimiento, el 35% de las muertes (445) se debieron a la mortalidad por ECV y el 65% (828) a causas no relacionadas con la ECV. Según los resultados obtenidos a partir de la regresión de Cox, en comparación con los hombres robustos, el riesgo ajustado (por edad y raza) de mortalidad por ECV entre los hombres frágiles fue 2,73 veces mayor (IC 95% = 2,03-3,68); y 1,55 veces mayor (IC 95% = 1,20-1,99) entre pre-frágiles. En cuanto a la mortalidad no cardiovascular, los hombres frágiles y pre-frágiles presentaron una mortalidad 2,57 (IC 95% = 2,06-3,21) y 1,62 (IC 95% = 1,35-1,94) veces mayor, respectivamente (31). Demostraron, por tanto, que la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular tienen un peso muy similar en los pacientes frágiles.

4.1.3. Trayectorias temporales de fragilidad y mortalidad

No obstante, la condición de fragilidad es de naturaleza dinámica, por lo que los estudios longitudinales aportan un gran valor para conocer los diferentes modos en los

que la fragilidad puede evolucionar en el tiempo e identificar los factores que pueden influir en las diferentes trayectorias de fragilidad y en la mortalidad.

Verghese J et al. trataron de identificar subpoblaciones de trayectorias de fragilidad y examinar los factores de riesgo clínicos y biológicos que podrían ayudar a detectar aquellos individuos con un riesgo aumentado de evolución tórpida. Para ello incluyeron los datos sobre los índices de fragilidad (de 41 déficits) de 1.196 participantes de los estudios LonGenity y Einstein Aging Study, obtenidos en al menos 3 evaluaciones anuales, en un análisis de clases latentes. Obtuvieron 4 grupos de fragilidad (participantes estables, con fragilidad leve, moderada y grave), y observaron que el ritmo al que empeoraba la fragilidad era más rápido cuanto mayor era la fragilidad. Concretamente, las medianas del tiempo requerido para acumular un déficit adicional en el IF fueron de 31 meses (estables), 27 meses (fragilidad leve), 17 meses (fragilidad moderada) y 20 meses (fragilidad severa). En cuanto a los factores clínicos asociados, los grupos de evolución de fragilidad moderada y severa tenían una educación más baja, vivían solos, eran más inactivos físicamente, y tenían más comorbilidades ($p < 0,05$). Por último, realizaron un análisis proteómico ajustado por potenciales confusores (edad, sexo, comorbilidades, IMC y longevidad de los progenitores, entre otros) para detectar biomarcadores moleculares que podrían predecir una peor evolución de la fragilidad. Entre las 4.265 proteínas analizadas, en 8 de ellas se encontraron diferencias significativas en su expresión entre el grupo estable y aquellos que desarrollaron fragilidad ($p < 0,00001$). Por ejemplo, el sulfato de condroitina proteoglicano 3 (CSPG3) fue la proteína que mayores diferencias mostró, la cual desempeña un papel fundamental en el desarrollo cerebral (32).

Si tenemos en cuenta los diferentes estados de fragilidad por los que pasa un individuo a lo largo de su vida, se traza una trayectoria de fragilidad única. Estas trayectorias presentan a menudo patrones comunes, por lo que es posible agruparlas para facilitar su estudio. De hecho, las diferentes trayectorias de fragilidad (como el aumento, mantenimiento o reducción de fragilidad a lo largo del tiempo) podrían asociarse con la mortalidad de forma independiente a la fragilidad basal. Diferentes grupos de trabajo han intentado en los últimos años describir y clasificar estas trayectorias, así como definir su relación con la mortalidad u otros resultados adversos.

Xue QL et al. incluyeron este concepto en un estudio de cohortes prospectivo publicado en 2021. La muestra del estudio fueron 2.557 adultos mayores de 65 años considerados robustos en base al fenotipo de Fried, partiendo de los datos del National Health and Aging Trends Study (NHATS). Realizaron un seguimiento anual a los participantes durante 7 años con el objetivo de estudiar los cambios en el estado fragilidad y cómo estos afectaban a la mortalidad. El 59% de los pacientes desarrolló pre-fragilidad (12,2 casos por cada 100 personas/año) y el 14,5% desarrolló fragilidad (3 casos por cada 100 personas/año). En cuanto a la mortalidad, el 12,4% falleció (2,6 casos por cada 100 personas/año). Tras el ajuste de las covariables, el riesgo de mortalidad demostró ser 10,28 (IC 95%= 7,15- 14,77), 6,94 (IC 95%= 3,97- 12,13) y 32,57 (IC 95%= 15,73- 67,45) veces más alto entre los que habían acumulado tres, cuatro y los cinco criterios de fragilidad, respectivamente, que el de los que permanecieron robustos. En cuanto al patrón temporal de la fragilidad, se encontró un aumento del 50% en el riesgo de mortalidad cuando la fragilidad se establecía de manera más brusca y repentina. Concretamente, el modelo de Cox estableció un Hazard Ratio (HR) de 1,51 (IC 95% = 1,20-1,90) al comparar la mortalidad en los casos de desarrollo de fragilidad en ausencia vs presencia de antecedentes de pre-fragilidad. Aun así, no se encontraron diferencias significativas entre grupos de fragilidad “estable” y “fluctuante” (HR= 0,83, IC 95% = 0,52-1,31) (33).

Álvarez-Bustos A et al. partían del objetivo de explorar la existencia de trayectorias de fragilidad comunes e investigar sus asociaciones con resultados adversos (discapacidad, hospitalización y mortalidad). Basaron su análisis sobre los patrones temporales de fragilidad en la aplicación de una nueva escala recientemente validada por su grupo de investigación: la Frailty Trait Scale Short-Form 5 (FTS5) es una versión reducida de la Frailty Trait Scale original, la cual contaba con 12 ítems, e incluye 5 aspectos fundamentales de la fragilidad: nivel de actividad física, velocidad de la marcha, fuerza de agarre, IMC y equilibrio (test de Romberg progresivo) (34). No se trata de una escala categórica, sino que a cada dominio le corresponde una puntuación que oscila entre 0 y 10, las cuales se suman para obtener una puntuación final entre 0 y 50, situándose dentro de la fragilidad aquellas puntuaciones >25. Teóricamente, esta herramienta permitiría una evaluación continua más ajustada de los

niveles de fragilidad, y superaría la capacidad predictiva de los eventos adversos de las herramientas clásicas.

El diseño de este estudio publicado en 2022 fue un análisis prospectivo de los datos de 975 participantes del Toledo Study of Healthy Ageing (TSHA), un estudio longitudinal cuyo objetivo principal es explorar la prevalencia, los determinantes y el impacto de la fragilidad en una cohorte española de adultos mayores (>65 años). Se utilizó un modelo de trayectorias basado en grupos para identificar distintos patrones de evolución en los niveles de fragilidad de acuerdo con la puntuación FTS5 basal y los cambios en la puntuación FTS5 (datos recogidos a los 5 años). Este análisis emplea modelos empíricos semiparamétricos, e intenta identificar grupos relativamente homogéneos de participantes y estimar sus trayectorias dentro de una distribución continua. Como resultado obtuvieron 5 trayectorias de fragilidad posibles: empeoramiento sin fragilidad, mejoría a no fragilidad, desarrollo de fragilidad, fragilidad estable y aumento de fragilidad. Tomando como referencia la trayectoria de empeoramiento sin fragilidad (se consideraría envejecimiento “normal e ideal”, leve declive en la función, pero sin llegar a la fragilidad) se comparó el riesgo de mortalidad, hospitalización e incremento de discapacidad que suponía cada trayectoria (**Tabla 3**). Todas las trayectorias menos la mejoría a no fragilidad demostraron aumentar el riesgo de fallecimiento, hospitalización (no se demostró en el caso de desarrollo de fragilidad) e incremento de discapacidad, encontrándose el mayor aumento de riesgo caso de incrementarse la fragilidad (35).

Tabla 3. Asociación de trayectoria de fragilidad y resultados adversos (Álvarez-Bustos A et al.). Se muestran los HR (IC 95%) que relacionan las trayectorias de fragilidad con el riesgo de muerte, hospitalización e incremento de discapacidad; tomando como referencia la trayectoria de empeoramiento sin fragilidad.

	Fallecimiento	Hospitalización	Incremento de discapacidad
Mejoría a no fragilidad	1,11 (0,71-1,73)	0,94 (0,72-1,22)	1,53 (0,96-2,45)
Desarrollo de fragilidad	2,01 (1,21-3,32)	1,04 (0,74-1,47)	2,11 (1,19-3,76)
Mantenerse frágil	1,92 (1,18-3,12)	1,58 (1,17-2,14)	2,14 (1,26-3,64)
Incremento de fragilidad	2,67 (1,48-4,81)	1,89 (1,27-2,82)	2,21 (1,06-4,62)

Nota: los resultados se muestran ajustados por edad, sexo, deterioro cognitivo, polifarmacia, esperanza de vida, grado de dependencia y nivel de educación.

Por otro lado, Tange C et al. propusieron describir las trayectorias de fragilidad y su relación con la mortalidad poniendo el foco en el papel que juega cada componente del fenotipo de Fried (pérdida de peso, lentitud, debilidad, agotamiento y baja actividad física) en la historia natural de la fragilidad. A la hora de evaluar la fragilidad, se otorga a los 5 componentes el mismo peso; pero según su hipótesis, la presencia/ausencia de cada déficit concreto y la cronología de su instauración podrían condicionar resultados distintos aun con el mismo grado de fragilidad. En su análisis incluyeron 845 adultos >65 años que fueron sometidos a 3-6 evaluaciones longitudinales de fragilidad durante 7 años (los datos fueron obtenidos del National Institute for Longevity Sciences-Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA) japonés). Gracias a un modelo estadístico multitraxectorial basado en grupos identificaron 5 grupos de trayectorias (36):

- *Mantenimiento de robustez* (43,7%). Se caracterizó por la casi completa inexistencia de componentes de fragilidad durante todo el seguimiento. Se tomó como referencia a la hora de estimar el riesgo de mortalidad del resto de grupos mediante la regresión de Cox, ajustada por edad y sexo.
- *Pre-fragilidad a expensas del agotamiento* (23,3%). Se caracterizó por la presencia prácticamente exclusiva de agotamiento, el cual tuvo un aumento sostenido, con el resto de componentes presentes en proporciones bajas. No presentaron un aumento significativo de mortalidad (HR=1,08; IC 95%= 0,71-1,65)
- *Pre-fragilidad a expensas de baja actividad física* (14,4%). Se caracterizó por el bajo nivel de actividad física. Los valores estimados de los otros 4 componentes oscilaron entre una presencia casi inexistente (debilidad y lentitud) y moderada (agotamiento). Presentaron un riesgo de mortalidad discretamente aumentado por 1,73 (IC 95%=1,08–2,73).
- *Progresión de fragilidad a expensas de debilidad* (10,9%). Grupo que describe el inicio del desarrollo de fragilidad (el porcentaje de participantes frágiles aumentó del 10% al 41,7%) y que se caracterizó por un aumento longitudinal de debilidad. Estos datos apoyan la teoría del ciclo de fragilidad, ya que la disminución de la fuerza muscular supuso en muchos casos un incremento posterior en la lentitud y adelgazamiento, precipitando así un círculo vicioso

que completa el síndrome. En este grupo se observó el mayor aumento de riesgo de mortalidad, con un incremento de 2.38 (IC 95%=1,48–3,83).

- *Progresión de fragilidad* (6,7%). Se trata del grupo con los pacientes más mayores y con las puntuaciones de fragilidad más altas en la primera evaluación de fragilidad. Se observó una disminución de las funciones físicas, como la lentitud y la debilidad, así como un aumento del agotamiento subjetivo durante el período de seguimiento (la pérdida de peso y la baja actividad física presentaban niveles más estables), con un aumento de la proporción de participantes frágiles de aproximadamente del 20% al 70%. Presentaron un riesgo de mortalidad aumentado por 2.31 (IC 95%=1,41–3,78).

También trabajaron sobre los patrones de evolución de fragilidad y su asociación con la mortalidad Liu ZY. et al. en un estudio de cohortes retrospectivo, pero en este caso con el objetivo principal de valorar la calidad de la muerte, una variable poco común en este tipo de estudios, recogida a través de las respuestas de familiares. Utilizaron los datos de 11.165 adultos de 65 a 99 años recogidos en la Encuesta Longitudinal China sobre Longevidad Saludable; y calcularon la fragilidad en base a un índice de fragilidad compuesto por 44 déficits, para después categorizarla en pacientes robustos ($IF < 0,1$), pre-frágiles ($0,1 < IF < 0,21$) y frágiles ($IF > 0,21$). Describieron 4 trayectorias posibles de fragilidad: “mantenerse saludable” (continuar robusto/pre-frágil), “mantenerse frágil”, “mejoría” (transición a un estado menos frágil), “empeoramiento” (transición a un estado más frágil). El “empeoramiento” y el “mantenerse frágil” aumentaron por 1,84 (IC 95%= 1,58-2,13) y 3,22 (IC 95% = 2,64-3,92) la probabilidad de fallecer, en comparación con “mantenerse saludable”.

En cuanto al impacto de las trayectorias de fragilidad sobre la calidad de la muerte, los resultados se muestran en la **Tabla 4**. Los datos sugieren que tanto permanecer frágil como aumentar la fragilidad incrementan la mortalidad, así como la probabilidad de experimentar una muerte dolorosa. Es especialmente llamativo el hecho de que mantenerse frágil, comparado con mantenerse saludable, hace casi 5 veces más probable pasar por una muerte dolorosa con encamamiento prolongado. Por otro lado, la asociación entre la reducción de fragilidad y la mortalidad o el tipo de muerte no fue estadísticamente significativa (37).

Tabla 4. Asociación de trayectoria de fragilidad y tipo de muerte (Liu ZY et al.). Se muestran los Odds Ratio (OR) y los IC 95% que relacionan cada tipo de muerte con las trayectorias de fragilidad; tomando como referencia la trayectoria de mantenerse saludable.

	<30 días encamado, sin sufrimiento	< 30 días encamado, con sufrimiento	>30 días encamado, sin sufrimiento	>30 días encamado, con sufrimiento
Mantenerse saludable	1	1	1	1
Mejoría	0,89 (0,65-1,24)	1,17 (0,86-1,60)	1,20 (0,79-1,82)	1,03 (0,66-1,61)
Empeoramiento	1,89 (1,52-2,36)	1,54 (1,21-1,95)	2,17 (1,61-2,93)	1,92 (1,41-2,62)
Mantenerse frágil	2,86 (2,18-3,76)	2,49 (1,84-3,39)	3,89 (2,75-5,50)	4,75 (3,32-6,80)

Nota: los resultados se muestran ajustados por edad, sexo, raza, lugar de residencia, nivel de educación, hábito tabáquico, ejercicio físico, nivel de estudios, independencia económica y medicación.

Finalmente, Taniguchi Y et al. incorporaron un análisis sobre el gasto sanitario que supone cada tipo de trayectoria de fragilidad. En el estudio de cohortes participaron 1.698 adultos mayores de 65 años de la ciudad japonesa de Kusatsu. En primer lugar, se definió la fragilidad mediante el fenotipo de Fried tanto en la visita basal, como en las distintas valoraciones que se llevaron a cabo para cada paciente durante 12 años (una media de 4 valoraciones). Gracias a modelos estadísticos de trayectorias basados en grupos, identificaron cuatro trayectorias de envejecimiento:

1. Trayectoria de rápido envejecimiento (6,5%), alcanzaron la pre-fragilidad a los 67 años de media, y tras un aumento gradual de la fragilidad, llegaron a la fragilidad a los 80 años.
2. Segunda trayectoria (47,3%), alcanzaron la pre-fragilidad sobre los 72 años y se volvieron frágiles a los 90 años.
3. Tercera trayectoria (30,3%), similar a la anterior, pero con un desarrollo de fragilidad algo más tardío. Se mantuvieron robustos hasta comenzar los 80 y alcanzaron la pre-fragilidad a la edad media de 83 años.
4. Trayectoria de lento envejecimiento (16%), pacientes robustos durante todo el periodo de seguimiento, hasta los 90 años.

En comparación con la trayectoria de desarrollo lento de fragilidad, los grupos de tercera, segunda y rápida trayectoria tuvieron relaciones de riesgo ajustadas (HR) (IC 95%) de 1,44 (0,98-2,12), 2,18 (1,49-3,21) y 2,64 (1,51-4,61), respectivamente, para la mortalidad por todas las causas, después del ajuste para varias covariables. En el análisis de mortalidad causa-específico, la primera y segunda trayectoria siguieron mostrando diferencias significativas respecto a la mortalidad cardiovascular, pero las trayectorias de fragilidad no demostraron ser un predictor de mortalidad por cáncer.

Los datos recogidos sobre gasto sanitario se encuentran recogidos en la **Figura 2**. Se analizaron los gastos médicos asistenciales mensuales y gasto sanitario a largo plazo que consume cada grupo de fragilidad, según avanza la edad. El grupo de rápido envejecimiento supuso el grupo de mayor gasto sanitario hasta los 80 años aproximadamente; y también el mayor gasto acumulado. Aun así, los costes comenzaron a disminuir después de los 70 años y fueron los más bajos a la edad de 90 años. Sin embargo, en los grupos de segunda y tercera trayectoria los costes médicos y de atención a largo plazo aumentaron mucho después de la edad de 80 años (38).

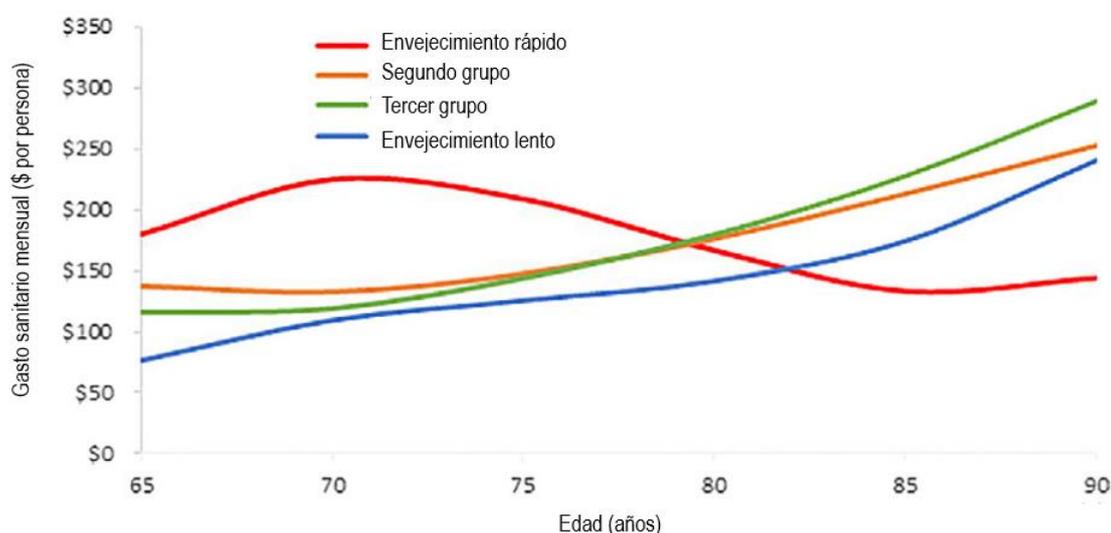


Figura 2. Gasto sanitario mensual medio de los individuos de cada trayectoria de fragilidad, por edad (Taniguchi Y et al.). Se muestra el gasto mensual medio por paciente de cada trayectoria, calculado mediante la combinación de gastos médicos mensuales y gastos a largo plazo.

4.2. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

4.2.1. Fragilidad y mortalidad tras hospitalización por Covid-19

Durante la pandemia por SARS-CoV-2, cobró especial importancia en los hospitales de todo el mundo predecir qué pacientes presentaban mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave y fallecer. Entre los factores de riesgo sugeridos (edad avanzada, obesidad, enfermedad pulmonar previa, etc.), se planteó que la fragilidad pudiera jugar un rol importante en la manifestación clínica de la infección, así como en su progreso y mortalidad. De hecho, la guía de práctica clínica NICE (National Institute of Clinical Excellence) recomendó realizar una evaluación de la fragilidad mediante la CFS a todos los pacientes mayores ingresados por Covid-19, con el objetivo de valorar el estado basal del paciente, planificar la escalada terapéutica y ayudar a estimar un pronóstico (39). Los dos estudios expuestos a continuación recogen los datos que publicaron hospitales de todo el mundo respecto a la posible asociación entre fragilidad y mortalidad.

Una revisión sistemática publicada en mayo de 2021 por Cosco D et al. incluye 26 estudios publicados antes del 9 de diciembre de 2020 (13 de los estudios contienen datos de hospitales de Reino Unido, 12 de otros países europeos, y 1 de Brasil). La herramienta para evaluar la fragilidad fue la CFS en 22 de los estudios, y en 4 estudios se emplearon otras escalas. La mortalidad varió ampliamente entre los estudios, oscilando entre el 14 y el 65%; además, algunos notificaron solamente muertes hospitalarias y otros incluyeron también las muertes tras el alta (hasta 2 meses después). La mayoría de los estudios mostraron que la fragilidad se asociaba a una mayor mortalidad en las personas mayores hospitalizadas por Covid-19; sin embargo, esto no fue consistente en todas las cohortes. Por ejemplo, Miles A (2020) y Owen RK (2020) describieron una interacción más compleja en la que se atenuaba la mortalidad esperada asociada con el aumento de la fragilidad. Es decir, encontraron que la mortalidad observada en personas muy frágiles no fue tan alta como se esperaba, y se observó un exceso de mortalidad en aquellos relativamente más robustos (40).

Paradójicamente, el metaanálisis publicado en mayo de 2022 por Subramaniam et al. no demostró una asociación independiente entre el estado de fragilidad y la mortalidad a corto plazo (intrahospitalaria y hasta los 30 días tras el alta) en pacientes con Covid-

19. Se analizaron los datos de 34.628 pacientes incluidos en 25 estudios de cohortes de 19 países (publicados antes del 15 de julio de 2021) mediante un modelo de efectos aleatorios. En este caso, la fragilidad también se objetivó principalmente en base a la CFS. A pesar de hallar una mayor mortalidad agrupada entre pacientes con fragilidad (30,6% vs. 19,4%), al ajustar los datos por edad, no hubo diferencias en la mortalidad a corto plazo entre pacientes frágiles y no frágiles (RR = 1,04; IC 95%=0,84-1,28). Aquellos pacientes con fragilidad fueron menos propensos a recibir ventilación mecánica no invasiva (68,8% vs. 75,5%; $p = 0,026$), y tampoco mostraron aumento del riesgo de mortalidad en este supuesto (RR = 1,62; IC del 95%: 0,93-2,77). Por último, basándose en 11 de los estudios, concluyeron que una mayor proporción de pacientes no frágiles ingresaron en UCI en comparación con los pacientes frágiles (29,1% vs. 27,2%; $p=0,011$); y, además, los pacientes no frágiles tuvieron mayor riesgo de mortalidad durante la estancia en UCI (RR = 1,63; IC 95%=1,30-2,03). (41).

4.2.2. Fragilidad y mortalidad tras hospitalización por otras causas

Patología oncológica

Un estudio de cohortes (Chesney TR et al.) compuesto por 82.037 pacientes operados de cualquier tipo de cáncer concluyó que la fragilidad aumentaba la mortalidad postoperatoria, independientemente de la edad. Los datos de mortalidad se recogieron desde el momento de la intervención hasta 5 años después, y se tuvieron en cuenta tanto la mortalidad debida al cáncer (HR= 1,27; IC 95%= 1,21-1,34), como la mortalidad por otras causas (HR= 1,64; IC 95%= 1,57-1,72) (42).

Patología vascular

Un reciente metaanálisis incluyó 24 estudios observacionales (1.886.611 participantes) que investigaban la relación entre la fragilidad y los resultados en materia de mortalidad, reingreso e institucionalización al alta en pacientes sometidos a algún tipo cirugía vascular como amputaciones, intervenciones de aneurisma abdominal, endarterectomía carotídea o by-pass. En general, hubo una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria entre los grupos frágiles y robustos, con una relación de riesgo (RR) de 1,83 (IC 95%= 1,72-1,95). Del mismo modo, también demostraron que la fragilidad conlleva una mayor mortalidad al alta (hasta 2 años después), con un RR

de 2,34 (IC 95%= 1,34- 4,62); así como mayores tasas de reingreso, complicaciones postoperatorias (infarto, fallo renal, delirio, hipertensión...) e institucionalización al alta (43).

Otro metaanálisis de 18 estudios (62.976 pacientes) obtuvo resultados similares. La fragilidad se asoció a una mayor mortalidad en los primeros 30 días tras la cirugía (OR=2,77; IC 95%= 2,01-3,81) y también a una mayor mortalidad a largo plazo (HR=1,85; IC 95%= 1,31-2,62) (44).

Takeji Y et al. estudiaron solamente a pacientes con isquemia aguda de miembros (n= 643), revascularizados mediante by-pass o terapia endovascular. Formaron dos grupos de fragilidad: aquellos con fragilidad moderada (CFS 4-6) y pacientes con fragilidad severa (CFS 7-9). En ambos grupos la fragilidad se mostró como un factor predictor de mortalidad independiente, en comparación con los pacientes robustos (CFS 1-3). Concretamente, la fragilidad moderada demostró aumentar 1,64 veces el riesgo de mortalidad (IC 95%=1,12-2,42), y la fragilidad grave 2,22 veces (IC 95%= 1,52-3,23) (45).

Patología pulmonar

Un estudio de cohortes que partía de 161 casos de traqueobroncomalacia intervenidos mediante traqueobroncoplastia relacionó la fragilidad (evaluada mediante un índice de 26 déficits) con diferentes resultados adversos tras la cirugía. Tras ajustar los datos por edad, sexo y raza, y características postoperatorias relevantes, la fragilidad siguió siendo un predictor independiente de complicaciones respiratorias postoperatorias. De hecho, la fragilidad severa (IF>0,33) aumentó sustancialmente el riesgo de padecer insuficiencia respiratoria aguda (OR= 58,8; IC 95%= 9,6–358,3) y neumonía postoperatorias (OR=30; IC 95%= 4,7-189,9) (46).

Sin embargo, un estudio de cohortes de 221 pacientes no encontró que la fragilidad (valorada mediante el fenotipo de Fried) fuera un factor de riesgo de mortalidad en pacientes que habían recibido un trasplante de pulmón, ni a corto (p=0,72) ni a largo plazo (p=0,93) (47).

Patología cardíaca

Tran DTT et al. estudiaron los datos de mortalidad tras cirugía de bypass cardíaco en una cohorte de 40.083 pacientes, con un seguimiento a 4 años. Los resultados de supervivencia mostraron que la fragilidad preoperatoria conllevaba una mortalidad a largo plazo 1,63 (IC 95%= 1,53–1,74) veces mayor. Concretamente, la fragilidad contribuyó a mayores diferencias en la supervivencia de los pacientes entre 40 y 74 años que en aquellos más mayores. Es decir, la fragilidad planteaba un mayor riesgo ajustado de mortalidad en pacientes más jóvenes y un menor impacto en pacientes mayores (48).

La mortalidad intrahospitalaria tras cirugía de by-pass también estaría influenciada por la fragilidad, según los resultados de Lee DH et al. Estudiaron una cohorte de 3.826 pacientes sometidos a cirugía de by-pass, en la cual la fragilidad se identificó como un factor de riesgo independiente para la mortalidad hospitalaria (OR=1,8; IC 95%= 1,1-3,0). También observaron que la fragilidad es un predictor de complicaciones postoperatorias y de supervivencia reducida a medio plazo (49).

Kleczynski P et al. diseñaron un estudio de cohortes con 153 pacientes a los que se les practicó una TAVI (Transcater Aortic Valve Implantation). La variable de resultado fue la mortalidad por cualquier causa al año. En este caso, la fragilidad se cuantificó mediante muchas herramientas, entre las que destacan la CFS, el índice de Katz (basado en las ABVD), la velocidad de la marcha, la fuerza de prensión y el área y volumen del psoas. El grupo de pacientes clasificado como frágil en base a cada una de las herramientas tuvo una mayor mortalidad ($p < 0,001$ en todos los casos) (50).

Por último, Li HC et al. analizaron la relación entre la fragilidad, el delirio postoperatorio y la mortalidad al año de haber recibido cualquier tipo de cirugía cardíaca (by-pass, reemplazo valvular...) en una cohorte de 289 pacientes. Los resultados demostraron que la fragilidad preoperatoria, cuando se asociaba a haber presentado delirio, aumentaba por 30,2 la mortalidad ($p = 0,006$) (51).

Goyal P et al. tuvieron en cuenta los datos de 4.605 pacientes ingresados con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda con fracción de eyección preservada para

establecer una relación entre la fragilidad al ingreso y la mortalidad. En este caso la fragilidad se valoró mediante un índice de fragilidad compuesto por 56 déficits potenciales, y cada aumento de 0,1 en ese índice se relacionó con una mortalidad al año 1,27 veces mayor (IC 95%= 1,06-1,52) (52).

El pronóstico tras un infarto agudo de miocardio también estaría afectado por la fragilidad, según Patel A et al. El análisis de los datos clínicos de 3.944 pacientes ingresados por infarto agudo de miocardio demostró que el aumento de la fragilidad, estudiada mediante un índice de 28 déficits, conlleva una mayor mortalidad por todas las causas, tanto intrahospitalaria (OR=1,38 por cada aumento de 0,1 del IF; IC 95%= 1,05–1,83) como a los 6 meses (OR=1,74 por cada aumento de 0,1 del IF; IC 95%= 1,37–2,22). Aun así, la mortalidad por causas cardíacas no mostró diferencias significativas entre los pacientes frágiles y robustos; ni la intrahospitalaria, ni tras 6 meses. Todos estos resultados se encuentran ajustados por edad, sexo y covariables previamente identificadas como significativas en la mortalidad hospitalaria de pacientes con infarto (insuficiencia cardíaca en la presentación, shock cardiogénico, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, paro cardíaco, aclaramiento de creatinina, y troponina inicial) (53).

En cuanto a la mortalidad a más largo plazo tras un infarto de miocardio, Ekerstad N et al. concluyeron que la presencia de fragilidad aumentaba por 2,06 (IC 95% 1,51–2,81) el riesgo de mortalidad por todas las causas a los 5 años del infarto (54).

Delirium

Cano G et al. analizaron la mortalidad en sujetos frágiles y en sujetos con delirium, así como las variables asociadas a ella. Se realizó un estudio de cohortes con los datos de 741 pacientes ingresados a cargo de diferentes servicios del HUA entre septiembre de 2017 y agosto de 2018 (16). La fragilidad fue evaluada mediante el fenotipo de Fried y el delirio se diagnosticó gracias al Confusion Assesment Method (CAM).

En cuanto al análisis de fragilidad y mortalidad, según las estimaciones de Kaplan-Meier, la probabilidad de supervivencia a los 2 años fue significativamente menor en la cohorte frágil versus la cohorte pre-frágil ($p < 0,0001$) (**Figura 3**).

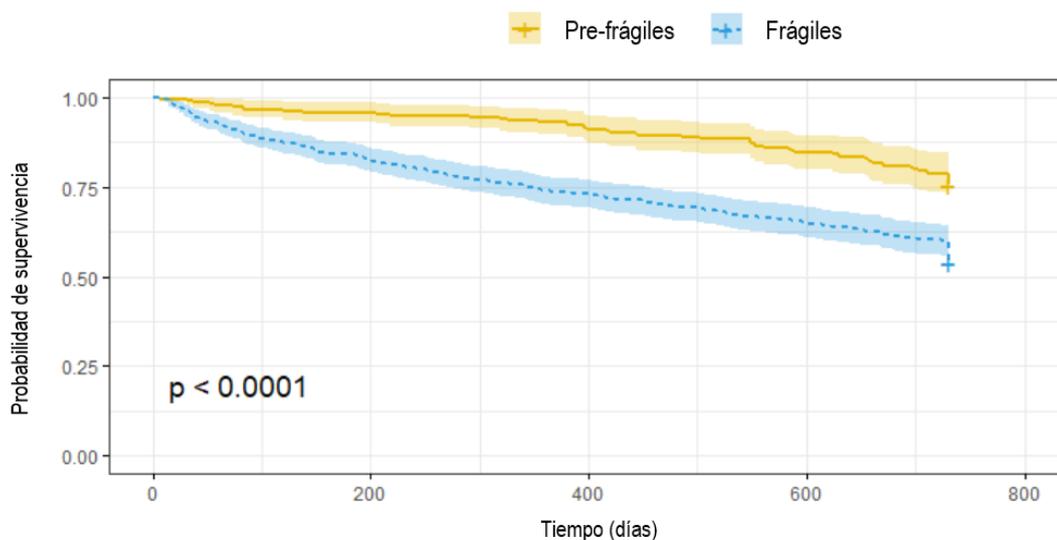


Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes frágiles y pre-frágiles (Cano G). Se muestra la probabilidad de supervivencia a 2 años de ambos grupos.

Otro objetivo del estudio fue detectar variables con la capacidad de predecir la mortalidad en pacientes frágiles y pre-frágiles. Las variables con HR significativas identificadas en ambas cohortes fueron la edad [frágil (1,05; (1,01-1,09)); pre-frágil (1,7; (1,3 - 2,2))], el sexo masculino [frágil (0,44; (0,29 - 0,66)); pre-frágil (0,005; (0,00011 - 0,23))], peso [frágil (0,98; (0,96 - 1,00)); pre-frágil (1,3; (1,1 - 1,5))], insuficiencia cardíaca congestiva [frágil (0,67; (0,46 - 0,98)); pre-frágil (42; (1,3 - 1300))], y el uso de inhibidores de la bomba de protones [frágil (0,60; (0,41 - 0,87)); pre-frágil (0,062; (0,0072 - 0,54))].

Por otro lado, es interesante que la presencia de delirium al ingreso o durante la hospitalización reducía de forma significativa la supervivencia en comparación con aquellos que no padecieron delirium ($p=0,00011$) (**Figura 4**).

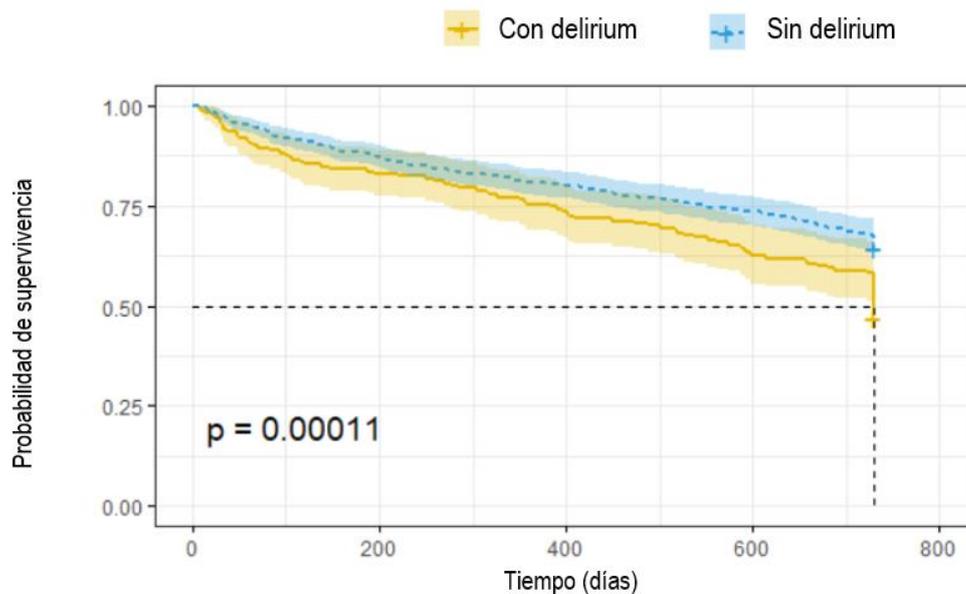


Figura 4. Curva de supervivencia de Kaplan Meier para pacientes con y sin delirium al ingreso o durante la hospitalización (Cano G). Se muestra la probabilidad de supervivencia a 2 años de ambos grupos.

Entre las variables con que mostraron un impacto significativo en la mortalidad de esta cohorte se encontraban: género masculino (0,43 (0,26, 0,69)), pérdida de peso (0,45 (0,26, 0,74)), el rendimiento en la prueba de sentarse y levantarse (0,67 (0,49,0,92)), reingreso en menos de 30 días (0,50 (0,30,0,80)), enfermedad cerebrovascular (0,45 (0,27,0,76)), traumatismo craneoencefálico (0,54 (0,29,0,98)) número de fármacos prescritos (polifarmacia) (1,10 (1,03,1,18)), y uso de diuréticos (0,57 (0,34,0,96)).

5. DISCUSIÓN

La cuestión que motiva esta revisión bibliográfica es explorar la asociación entre los estados de fragilidad y la mortalidad; profundizando en qué factores intervienen y cómo las evoluciones temporales de la fragilidad podrían modificarla.

5.1. HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

Describir y cuantificar un estado tan complejo, dinámico y con una presentación tan variada como la fragilidad en base a escalas o índices es un reto tanto en la práctica clínica diaria como en el campo de la investigación.

Existe una amplísima diversidad de escalas en los distintos estudios que han sido incluidos, ya que en muchos casos se emplean índices de fragilidad específicos diseñados por los propios grupos de investigación. Esta heterogeneidad en la medición de la fragilidad supone una clara limitación a la hora de comparar los resultados y extrapolarlos a la población general. Aun así, prácticamente todos los índices y escalas de fragilidad incluidos han demostrado capacidad de operar como predictores de mortalidad. Los resultados de esta revisión son dudosos en cuanto a la CFS (el metaanálisis de Zhang X et al. solamente confirmó el fenotipo de Fried como posible predictor de mortalidad y no halló diferencias en los grupos valorados mediante la CFS). Aun así, se trata de una escala muy empleada en la práctica clínica habitual por su sencillez y rapidez, y sí que demostró relación con la mortalidad en varios de los estudios con pacientes hospitalizados.

Para complementar las escalas propuestas para determinar la fragilidad, han existido distintos intentos de determinar biomarcadores específicos relacionados con los mecanismos moleculares implicados en el deterioro fisiológico característico de la fragilidad. Se han postulado diferentes posibles biomarcadores de fragilidad, como por ejemplo el sulfato de condroitina proteoglicano 3 (CSPG3) mencionado previamente. La mayor parte de los marcadores propuestos hasta la fecha son genes implicados en inflamación, estrés oxidativo y metabolismo, que afectan a distintos sistemas del organismo, pero solo algunos de ellos han sido evaluados como biomarcadores clínicos de fragilidad con resultados controvertidos (55). Aun así, la identificación de nuevos marcadores específicos susceptibles de ser incluidos en paneles más completos podría ser el siguiente paso en la estrategia de diagnóstico precoz de la fragilidad.

5.2. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN POBLACIÓN GERIÁTRICA GENERAL

Según los resultados obtenidos en las cohortes de diferentes nacionalidades, la fragilidad incrementa el riesgo de muerte de forma significativa en la población mayor. Los HR son muy variables (desde 1,31 hasta 7,07), probablemente debido a la heterogeneidad de las escalas, los distintos tamaños muestrales y las diferentes edades de los participantes de los estudios. No obstante, los resultados de los diferentes

estudios realizados hasta el momento, indican que la fragilidad incrementa el riesgo de muerte por todas las causas, independientemente de la edad.

Estos hallazgos subrayan la importancia de llevar a cabo una valoración de fragilidad de los pacientes geriátricos dentro de la práctica clínica habitual. Conocer el grado de fragilidad facilita a los profesionales sanitarios una visión más completa y ajustada del estado de salud del paciente, y ayuda a ofrecer planes terapéuticos más efectivos y personalizados. Sobre todo, permite implementar programas de actuación multimodales dirigidos a intervenir sobre los efectos de la fragilidad. Esta se trata de una entidad que afecta a todas las esferas funcionales del individuo (física, psicológica, conductual, cognitiva, social), por lo que las intervenciones aisladas o puntuales en cada uno de esos campos no serán suficientes para ofrecer una respuesta a las necesidades originadas por el síndrome (56). Por el contrario, es necesario contar con intervenciones articuladas sobre la Valoración Geriátrica Integral que incluyan, entre otras acciones: la optimización de la medicación, el control de comorbilidades, el ejercicio físico, la educación nutricional, la atención psicológica y terapias ocupacionales, entre otros. Este tipo de intervenciones combinadas han demostrado disminuir la fragilidad en varios ensayos clínicos (57) (58) (59).

Es interesante, además, subrayar el papel que juega la pre-fragilidad en la secuencia fragilidad-mortalidad. La mayoría de los estudios que incluyeron un análisis de mortalidad en los pacientes pre-frágiles hallaron una mayor mortalidad en estos grupos que en los pacientes robustos, aunque menos acusada que en los grupos frágiles. Estos hallazgos sugieren que la detección de la pre-fragilidad y la vigilancia clínica de síntomas de fragilidad incluso entre aquellos que no cumplen los criterios podría ser clave para prevenir el desarrollo de la fragilidad y los consiguientes resultados adversos.

5.2.1. Sexo y fragilidad-mortalidad

También es importante plantear qué otros factores podrían modificar la vinculación entre la fragilidad y la mortalidad. El estudio de Langholz A et al. sugiere que el sexo podría ser uno de estos factores. Si bien entre los participantes las mujeres presentaron mayor fragilidad que en los hombres, los resultados revelaron que la asociación entre

fragilidad y mortalidad podría ser más pronunciada en los hombres (HR=7,09) que en las mujeres (HR=2,93). Los datos de mortalidad de pacientes ingresados en el HUA (Cano G et al.) también describen el sexo masculino como un factor predictor de mortalidad en pacientes frágiles y pre-frágiles. Por último, el estudio de cohortes de Li X et al. sobre la mortalidad causa específica también incorpora un análisis de mortalidad por sexos, aunque en este caso las diferencias entre hombres y mujeres fueron poco pronunciadas.

La fragilidad, por tanto, podría presentar un patrón específico de sexo. Ya en el siglo XX se describió una paradoja salud-supervivencia entre hombres y mujeres, según la cual las mujeres experimentan tasas más altas de discapacidad y comorbilidad, pero viven más que los hombres (60). Algunos autores señalan que podría haber un efecto similar en el caso de la fragilidad: podría ser más prevalente en mujeres, pero ser un factor de riesgo de mortalidad más potente en hombres. Sin embargo, actualmente no está claro si la fragilidad modifica la mortalidad en mayor medida en hombres que en mujeres, y diferentes estudios han publicado resultados opuestos. Algunos concuerdan con lo expuesto en esta revisión y han concluido que existe una mayor asociación con la mortalidad en hombres (61) (62), pero también se ha descrito el caso contrario (63).

5.2.2. Edad y fragilidad-mortalidad

La edad parece influir sobre el binomio fragilidad-mortalidad. Varios de los estudios revisados sugieren que esta asociación se atenúa con la edad; resultando ser un mejor predictor de mortalidad en pacientes más jóvenes y disminuyendo su impacto considerablemente a partir de los 80 años. Por ejemplo, en el caso de estudios de cirugía cardíaca, área en la que se trabaja de forma transversal con Geriátrica para detección de fragilidad previa a la cirugía, se ha observado como la edad tuvo un mayor impacto en las diferencias en la supervivencia tras by-pass cardiaco en los pacientes entre 40 y 74 años que en aquellos más mayores (Tran DTT et al).

Este fenómeno se puede explicar con las distintas tasas de mortalidad esperables en cada grupo de edad. En población más joven, la carga de enfermedad crónica manifestada clínicamente y la mortalidad esperable son generalmente bajas, y solo individuos gravemente enfermos son, a priori, susceptibles a morir. En este contexto,

la fragilidad es un predictor más sensible de mortalidad que en poblaciones más envejecidas, donde tanto la carga de enfermedad como la mortalidad por cualquier causa son más elevadas (64). Por otra parte, estos resultados demuestran la importancia de realizar un cribado de fragilidad también en poblaciones más jóvenes, e implican que se requiere una mayor investigación sobre los mecanismos que condicionan el deterioro funcional acelerado en las poblaciones más jóvenes, para poder actuar sobre él.

5.2.3. Deterioro cognitivo y fragilidad-mortalidad

Otro factor relevante a tener en cuenta es el deterioro cognitivo. Como se ha mencionado previamente, este aumenta la mortalidad tanto de manera independiente como asociado a la fragilidad (Wang MC et al.).

La fragilidad se ha explorado principalmente centrándose en la dimensión física del individuo, sin embargo, el concepto de fragilidad incluye también aspectos cognitivos, psicológicos y sociales. El interés en la relación entre fragilidad física y cognitiva es creciente, destacando los resultados de estudios en los que se observa que la fragilidad física puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo o demencia (65). La fragilidad surge, además, como factor explicativo en la discordancia observada entre la carga neuropatológica observada en autopsias y los síntomas de esas personas, con hallazgos que indican que la fragilidad hace a una personas más susceptible a expresar clínicamente las lesiones (66).

Algunos autores incluso han calculado que la prevención de la fragilidad severa puede llegar a evitar el 14,2% las demencias (67).

Hay que destacar que el deterioro cognitivo no es una condición inherente al envejecimiento, y que existen medidas preventivas y terapéuticas que podrían mejorar la función cognitiva y reducir así la mortalidad en pacientes mayores. La estimulación cognitiva mediante programas que entrenan el razonamiento, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y memoria, así como el ejercicio físico moderado, una nutrición adecuada y la una red social sólida son algunos de los pilares sobre los que se debería sustentar la prevención y tratamiento multimodal del deterioro cognitivo (68).

5.2.4. Fragilidad y mortalidad causa-específica

Otro de los objetivos que persiguió esta revisión fue analizar si la fragilidad incrementaba la mortalidad de manera homogénea en las diferentes causas de muerte, o por el contrario influía en la mortalidad derivada solamente de ciertas enfermedades. Los resultados sugieren que la fragilidad tiene un impacto especialmente llamativo en la mortalidad por enfermedades respiratorias y cardiopatía isquémica, aunque también incrementa el riesgo de muerte en el resto de patologías. Sin embargo, esta asociación no parece tan contundente en la mortalidad por cáncer, puesto que los artículos incluidos aportan resultados dispares.

En comparación con la enfermedad cardiovascular o respiratoria, el grado de limitación funcional basal del paciente tiene un menor impacto en la fisiopatología del desarrollo y progresión del cáncer. Es por ello que Li X et al. señalan que el nivel de fragilidad no es predictivo de muertes por cáncer en la población general, donde la mayoría no padece cáncer en el momento de la evaluación la fragilidad, sino que podría ser un predictor de mortalidad por cáncer válido solamente entre aquellos con un diagnóstico previo de cáncer (29). De hecho, el estudio de cohortes de Chesney TR et al. que analizó la mortalidad tras cirugía oncológica, sí que halló una mayor mortalidad (tanto debida al cáncer como por todas las causas) en pacientes frágiles.

5.2.5. Trayectorias de fragilidad y mortalidad

El hallazgo de diferentes trayectorias de fragilidad en los estudios confirma el dinamismo de la fragilidad. Este hallazgo es importante ya que, aunque la fragilidad tiende a aumentar con el envejecimiento de la población, no ocurre de la misma forma en todos los adultos mayores.

La velocidad de instauración de la fragilidad y las trayectorias de fragilidad podrían ser un predictor de mortalidad más exacto y fiable que una única medición del estado de fragilidad basal, en base a los estudios recogidos en esta revisión.

En primer lugar, se debe resaltar que la fragilidad puede tener evoluciones muy distintas entre los pacientes dependiendo de factores físicos, cognitivos o sociales. Predecir qué pacientes llevarán una evolución más tórpida facilitaría la intervención en los grupos más vulnerables, por lo que Verghese et al. propusieron varios factores

predictores: bajo nivel educativo, vivir solo, inactividad física y padecer numerosas comorbilidades. Además, según sus resultados, la carga de fragilidad es directamente proporcional a la velocidad de progresión de esta; es decir, a mayor fragilidad, se prevé una acumulación de déficits más rápida. Sin embargo, la instauración brusca de fragilidad (sin antecedentes de previos de pre-fragilidad) se ha asociado a una mayor mortalidad que el desarrollo progresivo de fragilidad (Xue QL et al.).

Los diferentes estudios revisados detallaron diferentes patrones de evolución temporal gracias a modelos de trayectorias basados en grupos. A grandes rasgos, concluyeron que tanto la rápida progresión de la fragilidad como el mantenimiento de la fragilidad se asociaban a un riesgo mayor de hospitalización, aumento de discapacidad, fallecimiento, e incluso peor calidad de muerte que aquellos que se mantenían robustos.

En cuanto a los costes sanitarios de cada trayectoria de fragilidad, la trayectoria de envejecimiento lento (desarrollo de fragilidad tardío) mostró un aumento gradual en los costes médicos, lo que sugiere que los pacientes que se mantienen robustos hasta una edad avanzada mantienen el contacto con los servicios sanitarios, sin discapacidad alguna, hasta el momento de fallecer. Los grupos fragilidad progresiva siguieron una trayectoria similar al grupo anterior, aunque con un gasto sanitario algo mayor, lo que indica que el progreso de la fragilidad aumenta de manera proporcional los gastos sanitarios. En contraste, el grupo de rápido envejecimiento (desarrollo de fragilidad temprano) mostró una trayectoria interesante en cuanto a consumo de recursos: costes altos en el paciente joven, pero más bajos en aquellos más ancianos, aunque este grupo tenía un alto riesgo de mortalidad. La explicación de estos hallazgos no está bien definida, pero fragilidad social podría tener un papel clave. La soledad, el aislamiento y el bajo soporte social interactúan estrechamente con la fragilidad física (69), y reducen la capacidad funcional del individuo (70). Los autores sugieren que padecer una fragilidad elevada desde edades tempranas podría aumentar el riesgo de fragilidad social. En consecuencia, estos pacientes tendrían una mayor discapacidad y menos herramientas para hacer frente a sus patologías y acceder a los servicios sanitarios. Por otra parte, la alta mortalidad de este grupo también podría justificar esta tendencia. Los pacientes frágiles con más patología y que, por tanto, más contactan con los servicios sanitarios y más recursos consumen, podrían ser aquellos con más probabilidad de

fallecer. De este modo, el gasto medio por persona se vería reducido, ya que los pacientes que han sobrevivido a muchos años de fragilidad serían los que menos patologías y factores de mal pronóstico tuvieran del total inicial.

Una limitación de todos estos estudios de trayectorias es que en todos los análisis se tomó como referencia la trayectoria de mantenerse saludable/robusto o desarrollar fragilidad de manera tardía, lo que no permite comparar el resto de grupos de evolución entre sí. Podría ser interesante determinar si el empeoramiento de la fragilidad conlleva peores resultados que el mantenerse frágil, o si la progresión de fragilidad a expensas de la debilidad (descrita como trayectoria por Tange C et al.) supone los mismos riesgos que la progresión de fragilidad general. Las trayectorias de mejoría, por su parte, no mostraron un riesgo aumentado de resultados adversos en comparación con mantenerse robusto, lo cual confirma la reversibilidad de la fragilidad y subraya la importancia de que los sistemas sanitarios inviertan en desarrollar e implementar programas multidisciplinares dirigidos a mejorar el grado de fragilidad de los pacientes geriátricos.

5.3. FRAGILIDAD Y MORTALIDAD EN POBLACIÓN GERIÁTRICA HOSPITALIZADA

En cuanto a pacientes que han sido hospitalizados, esta revisión incluye datos sobre mortalidad en pacientes ingresados por Covid-19 y otras patologías/intervenciones. La principal limitación de los estudios recogidos en esta sección es que, en muchos casos, son estudios unicéntricos con tamaños muestrales pequeños.

En pacientes ingresados por causas ajenas al Covid-19, la fragilidad demostró aumentar la mortalidad tanto intrahospitalaria como tras el alta en prácticamente todos los estudios incluidos. Los datos recogidos en el Hospital Universitario de Álava también concuerdan con lo recogido en la bibliografía, con una mortalidad aumentada en la pacientes frágiles y pre-frágiles tanto a los 6 meses como a los 2 años de la hospitalización (17).

5.3.1. Fragilidad y mortalidad en pacientes ingresados por Covid-19

Sin embargo, en los pacientes ingresados por Covid-19, la relación entre fragilidad y mortalidad parece menos clara, ya que varios estudios publicaron resultados

aparentemente dispares. Según los resultados obtenidos por algunos autores, la fragilidad podría no ser un buen marcador pronóstico en el caso de estos pacientes, ya que no se observó una clara relación entre fragilidad y el riesgo de muerte intrahospitalaria. Todo ello sugiere que hay algo diferente en la infección por Covid-19 que pone en duda la relación fragilidad-mortalidad ampliamente descrita en el resto de motivos de hospitalización.

La infección grave por Covid-19 cursa con un síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica, mediado por una tormenta de citoquinas (respuesta inflamatoria sistémica no controlada resultante de la liberación de grandes cantidades de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias). A priori sería esperable que las personas mayores más robustas fueran más capaces de soportar la infección, pero cabe especular que las personas mayores frágiles podrían padecer una inmunodeficiencia preexistente, de tal manera que su sistema inmunitario sería incapaz de articular una respuesta inmunitaria tan explosiva, cambiando así la patogenia de la infección (71).

Por otro lado, esta diferencia puede relacionarse con un sesgo de selección. Una limitación importante a la hora de sacar conclusiones es el hecho de que, según algunas series, los pacientes más frágiles fueron menos propensos a recibir ventilación mecánica no invasiva y a ingresar en UCI. La calidad de la atención y los resultados de los pacientes pueden haberse visto comprometidos por las limitaciones y políticas sanitarias de optimización de recursos para hacer frente a la abrumadora cantidad de casos. En ciertos momentos de la pandemia, puede que se optara por evitar la hospitalización o la aplicación de medidas invasivas en pacientes muy frágiles, priorizando un manejo ambulatorio (por ejemplo, en residencias de ancianos) aun en enfermos graves; lo que puede haber distorsionado la relación fragilidad-mortalidad hospitalaria (72).

5.4. LIMITACIONES

Los datos de esta revisión se han extraído únicamente de Pubmed, seleccionando aquellos estudios más recientemente publicados (últimos 5 años). Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con prudencia, dado el limitado número de estudios incluidos. Son necesarios más estudios que amplíen el conocimiento sobre los

diferentes factores que operan en la asociación de la fragilidad, y especialmente de la pre-fragilidad, con la mortalidad, para sacar conclusiones más completas. Concretamente, sería muy interesante contar con más estudios que incluyeran un análisis por sexos, estudiaran la mortalidad causa-específica o tuvieran en cuenta las trayectorias temporales fragilidad.

6. CONCLUSIONES

En definitiva, el desarrollo de fragilidad se traduce en un empeoramiento sustancial de la salud y la calidad de vida de los pacientes geriátricos, aumentando incluso la mortalidad. La evidencia publicada sostiene que la fragilidad, valorada mediante diferentes escales, es un predictor independiente de mortalidad en los pacientes geriátricos, tanto ingresados como ambulatorios. Al tratarse de una condición potencialmente prevenible y reversible, es vital impulsar la implementación de programas con un enfoque multidisciplinar basados en el ejercicio físico, la nutrición, la optimización y gestión de medicación y comorbilidades, así como la estimulación social y cognitiva; con el objetivo de reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INE (Instituto Nacional de Estadística). Demography of Europe - An ageing population [Internet]. Demography of Europe. [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/prodyser/demografia_UE/bloc-1c.html?lang=es
2. Eurostat. Estructura demográfica y envejecimiento de la población [Internet]. 2020 [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Archive:Estructura_demogr%C3%A1fica_y_envejecimiento_de_la_poblaci%C3%B3n
3. Eustat (Eusko Jaurlaritza). Panorama estadístico de las personas mayores 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.eustat.eus/panoramaestadisticodelaspersonasmayores/2022/poblacion.html>
4. Eustat. Población por grupos de edad (>=65 años) en la UE 27 (%). [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.eustat.eus/elementos/ele0009900/poblacion-por-grupos-de-edad-65-anos-en-la-ue-27-/tbl0009915_c.html
5. Iruela IR, Moreno MG, Guijarro JB. Tratado de geriatría para residentes. Deprivación sensorial. 2007.
6. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, Męczekalski B, Smolarczyk R, Grymowicz M. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. septiembre de 2020;139:6-11.
7. INE (Instituto Nacional de Estadística). Esperanza de vida en buena salud. [Internet]. 2022 [citado 19 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INSEccion_C&cid=1259926378861&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalle¶m3=1259926137287
8. Pashmdarfard M, Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran*. 13 de abril de 2020;34:33.
9. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2 de marzo de 2013;381(9868):752-62.
10. Almohaisen N, Gittins M, Todd C, Sremanakova J, Sowerbutts AM, Aldossari A, et al. Prevalence of Undernutrition, Frailty and Sarcopenia in Community-

- Dwelling People Aged 50 Years and Above: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 7 de abril de 2022;14(8):1537.
11. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*. 1 de septiembre de 2020;23(3):210-5.
 12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*. 1 de marzo de 2001;56(3):M146-57.
 13. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *The Journals of Gerontology: Series A*. 1 de julio de 2007;62(7):722-7.
 14. Hajek A, Bock JO, Saum KU, Matschinger H, Brenner H, Holleczeck B, et al. Frailty and healthcare costs—longitudinal results of a prospective cohort study. *Age and Ageing*. 1 de marzo de 2018;47(2):233-41.
 15. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 12 de octubre de 2019;394(10206):1365-75.
 16. Cano Escalera G. Contribuciones al estudio de factores de riesgo y mortalidad del Delirium y fragilidad en adultos mayores hospitalizados. [Internet]. 2022 [citado 19 de abril de 2023]. Disponible en: <http://addi.ehu.es/handle/10810/58657>
 17. Cano-Escalera G, Graña M, Besga A. Frailty Related Survival Risks at Short and Middle Term of Older Adults Admitted to Hospital. En: García Bringas P, Pérez García H, Martínez de Pisón FJ, Villar Flecha JR, Troncoso Lora A, de la Cal EA, et al., editores. *Hybrid Artificial Intelligent Systems*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 39-47. (Lecture Notes in Computer Science).
 18. Fan J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Sun Z, Yang L, et al. Frailty index and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 30 de noviembre de 2020;5(12):e650-60.
 19. Lohman MC, Sonnega AJ, Resciniti NV, Leggett AN. Frailty Phenotype and Cause-Specific Mortality in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 20 de enero de 2020;75(10):1935-42.
 20. Matsuo R, Matsumoto N, Mitsuhashi T, Takao S, Yorifuji T. Frailty and all-cause and cause-specific mortality in Japan. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1 de abril de 2023;107:104906.
 21. Langholz PL, Strand BH, Cook S, Hopstock LA. Frailty phenotype and its association with all-cause mortality in community-dwelling Norwegian women and

- men aged 70 years and older: The Tromsø Study 2001-2016. *Geriatr Gerontol Int*. Agosto de 2018;18(8):1200-5.
22. Shi GP, Ma T, Zhu YS, Wang ZD, Chu XF, Wang Y, et al. Frailty phenotype, frailty index and risk of mortality in Chinese elderly population- Rugao longevity and ageing study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1 de enero de 2019;80:115-9.
 23. Hao Q, Sun X, Yang M, Dong B, Dong B, Wei Y. Prediction of mortality in Chinese very old people through the frailty index based on routine laboratory data. *Sci Rep*. 18 de enero de 2019;9:221.
 24. Wang MC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Lin WY, et al. Cognitive function and its transitions in predicting all-cause mortality among urban community-dwelling older adults. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 21 de marzo de 2023];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201694/>
 25. Zhang X, Dou Q, Zhang W, Wang C, Xie X, Yang Y, et al. Frailty as a Predictor of All-Cause Mortality Among Older Nursing Home Residents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. Junio de 2019;20(6):657-663.e4.
 26. Kamijo Y, Kanda E, Ishibashi Y, Yoshida M. Sarcopenia and Frailty in PD: Impact on Mortality, Malnutrition, and Inflammation. *Perit Dial Int*. 2018;38(6):447-54.
 27. Brar R, Whitlock R, Komenda P, Lerner B, Prasad B, Bohm C, et al. The Impact of Frailty on Technique Failure and Mortality in Patients on Home Dialysis. *Perit Dial Int*. 2019;39(6):532-8.
 28. Patino-Hernandez D, Borda MG, Cano-Gutiérrez CA, Celis-Preciado CA, Pérez-Zepeda MU. [Frailty is associated with increased mortality in chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54(4):237-8.
 29. Li X, Ploner A, Karlsson IK, Liu X, Magnusson PKE, Pedersen NL, et al. The frailty index is a predictor of cause-specific mortality independent of familial effects from midlife onwards: a large cohort study. *BMC Med*. 15 de mayo de 2019;17:94.
 30. Yuki A, Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Tomida M, Ando F, et al. Physical frailty and mortality risk in Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int*. Julio de 2018;18(7):1085-92.

31. Adabag S, Vo TN, Langsetmo L, Schousboe JT, Cawthon PM, Stone KL, et al. Frailty as a Risk Factor for Cardiovascular Versus Noncardiovascular Mortality in Older Men: Results From the MrOS Sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study. *J Am Heart Assoc.* 4 de mayo de 2018;7(10):e008974.
32. Verghese J, Ayers E, Sathyan S, Lipton RB, Milman S, Barzilai N, et al. Trajectories of frailty in aging: Prospective cohort study. *PLoS One.* 12 de julio de 2021;16(7):e0253976.
33. Xue QL, Bandeen-Roche K, Tian J, Kasper JD, Fried LP. Progression of Physical Frailty and the Risk of All-Cause Mortality: Is There a Point of No Return? *J Am Geriatr Soc.* Abril de 2021;69(4):908-15.
34. García-García FJ, Carnicero JA, Losa-Reyna J, Alfaro-Acha A, Castillo-Gallego C, Rosado-Artalejo C, et al. Frailty Trait Scale–Short Form: A Frailty Instrument for Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association.* 1 de septiembre de 2020;21(9):1260-1266.e2.
35. Álvarez-Bustos A, Carnicero-Carreño JA, Sanchez-Sanchez JL, Garcia-Garcia FJ, Alonso-Bouzón C, Rodríguez-Mañas L. Associations between frailty trajectories and frailty status and adverse outcomes in community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* Febrero de 2022;13(1):230-9.
36. Tange C, Nishita Y, Tomida M, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, et al. Natural History Trajectories of Frailty in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 9 de junio de 2022;77(10):2059-67.
37. Liu Z yun, Wei Y zhi, Wei L qing, Jiang X yan, Wang X feng, Shi Y, et al. Frailty transitions and types of death in Chinese older adults: a population-based cohort study. *Clin Interv Aging.* 16 de mayo de 2018;13:947-56.
38. Taniguchi Y, Kitamura A, Abe T, Kojima G, Shinozaki T, Seino S, et al. Associations of aging trajectories for an index of frailty score with mortality and medical and long-term care costs among older Japanese undergoing health checkups. *Geriatr Gerontol Int.* Noviembre de 2020;20(11):1072-8.
39. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
40. Cosco TD, Best J, Davis D, Bryden D, Arkill S, van Oppen J, et al. What is the relationship between validated frailty scores and mortality for adults with COVID-

- 19 in acute hospital care? A systematic review. *Age Ageing*. 14 de enero de 2021;50(3):608-16.
41. Subramaniam A, Shekar K, Afroz A, Ashwin S, Billah B, Brown H, et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. Mayo de 2022;52(5):724-39.
42. Chesney TR, Coburn N, Mahar AL, Davis LE, Zuk V, Zhao H, et al. All-Cause and Cancer-Specific Death of Older Adults Following Surgery for Cancer. *JAMA Surg*. Julio de 2021;156(7):e211425.
43. Chen S, Dunn R, Jackson M, Morley N, Sun J. Frailty score and outcomes of patients undergoing vascular surgery and amputation: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 24 de enero de 2023 [citado 2 de abril de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2023.1065779>
44. Houghton JSM, Nickinson ATO, Morton AJ, Nduwayo S, Pepper CJ, Rayt HS, et al. Frailty Factors and Outcomes in Vascular Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. Agosto de 2020;272(2):266.
45. Takeji Y, Yamaji K, Tomoi Y, Okazaki J, Tanaka K, Nagae A, et al. Impact of Frailty on Clinical Outcomes in Patients With Critical Limb Ischemia. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. Julio de 2018;11(7):e006778.
46. Buitrago D, Gangadharan S, Majid A, Alape D, Wilson J, Parikh M, et al. Frailty Characteristics Predict Respiratory Failure In Patients Undergoing Tracheobronchoplasty. *Ann Thorac Surg*. Septiembre de 2018;106(3):836-41.
47. Rozenberg D, Mathur S, Wickerson L, Chowdhury NA, Singer LG. Frailty and clinical benefits with lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. Octubre de 2018;37(10):1245-53.
48. Tran DTT, Tu JV, Dupuis J, Bader Eddeen A, Sun LY. Association of Frailty and Long-Term Survival in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *J Am Heart Assoc*. 20 de julio de 2018;7(15):e009882.
49. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail Patients Are at Increased Risk for Mortality and Prolonged Institutional Care After Cardiac Surgery. *Circulation*. 2 de marzo de 2010;121(8):973-8.
50. Kleczynski P, Tokarek T, Dziewierz A, Sorysz D, Bagiński M, Rzeszutko L, et al. Usefulness of Psoas Muscle Area and Volume and Frailty Scoring to Predict

- Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 1 de julio de 2018;122(1):135-40.
51. Li HC, Wei YC, Hsu RB, Chi NH, Wang SS, Chen YS, et al. Surviving and Thriving One Year after Cardiac Surgery: Frailty and Delirium Matter. *Ann Thorac Surg.* 17 de septiembre de 2020;S0003-4975(20)31492-2.
52. Goyal P, Yum B, Navid P, Chen L, Kim DH, Roh J, et al. Frailty and Post-Hospitalization Outcomes in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 1 de junio de 2021;148:84-93.
53. Patel A, Goodman SG, Yan AT, Alexander KP, Wong CL, Cheema AN, et al. Frailty and Outcomes After Myocardial Infarction: Insights From the CONCORDANCE Registry. *J Am Heart Assoc.* 12 de septiembre de 2018;7(18):e009859.
54. Ekerstad N, Pettersson S, Alexander K, Andersson D, Eriksson S, Janzon M, et al. Frailty as an instrument for evaluation of elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: A follow-up after more than 5 years. *European Journal of Preventive Cardiology.* 1 de noviembre de 2018;25(17):1813-21.
55. Álvarez-Satta M, Berna-Erro A, Carrasco-Garcia E, Alberro A, Saenz-Antoñanzas A, Vergara I, et al. Relevance of oxidative stress and inflammation in frailty based on human studies and mouse models. *Aging (Albany NY).* 27 de mayo de 2020;12(10):9982-99.
56. Acosta-Benito MÁ, Martín-Lesende I. Fragilidad en atención primaria: diagnóstico y manejo multidisciplinar. *Aten Primaria [Internet].* 1 de septiembre de 2022 [citado 10 de abril de 2023];54(9). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-fragilidad-atencion-primaria-diagnostico-manejo-S0212656722001159>
57. Bernabei R, Landi F, Calvani R, Cesari M, Del Signore S, Anker SD, et al. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ.* 11 de mayo de 2022;377:e068788.
58. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Niti M, Tan BY, et al. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Medicine.* 1 de noviembre de 2015;128(11):1225-1236.e1.

59. Chan DCD, Tsou HH, Yang RS, Tsauo JY, Chen CY, Hsiung CA, et al. A pilot randomized controlled trial to improve geriatric frailty. *BMC Geriatr.* 25 de septiembre de 2012;12:58.
60. Kulminski AM, Culminkaya IV, Ukraintseva SV, Arbeev KG, Land KC, Yashin AI. Sex-Specific Health Deterioration and Mortality: The Morbidity-Mortality Paradox over Age and Time. *Exp Gerontol.* Diciembre de 2008;43(12):1052-7.
61. Shi J, Song X, Yu P, Tang Z, Mitnitski A, Fang X, et al. Analysis of frailty and survival from late middle age in the Beijing Longitudinal Study of Aging. *BMC Geriatr.* 20 de abril de 2011;11:17.
62. García-González JJ, García-Peña C, Franco-Marina F, Gutiérrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior mexican adults. *BMC Geriatr.* 3 de noviembre de 2009;9:47.
63. Bartley MM, Geda YE, Christianson TJH, Pankratz VS, Roberts RO, Petersen RC. Frailty and Mortality Outcomes in Cognitively Normal Older People: Sex Differences in a Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* Enero de 2016;64(1):132-7.
64. Williams DM, Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. A Frailty Index for UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* marzo de 2019;74(4):582-7.
65. Fabrício D de M, Chagas MHN, Diniz BS. Frailty and cognitive decline. *Transl Res.* Julio de 2020;221:58-64.
66. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *The Lancet Neurology.* 1 de febrero de 2019;18(2):177-84.
67. Wallace L, Hunter S, Theou O, Fleming J, Rockwood K, Brayne C. Frailty and neuropathology in relation to dementia status: the Cambridge City over-75s Cohort study. *Int Psychogeriatr.* Octubre de 2021;33(10):1035-43.
68. Dominguez LJ, Veronese N, Vernuccio L, Catanese G, Inzerillo F, Salemi G, et al. Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia. *Nutrients.* 15 de noviembre de 2021;13(11):4080.

69. Gale CR, Westbury L, Cooper C. Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. Mayo de 2018;47(3):392-7.
70. Huang CH, Okada K, Matsushita E, Uno C, Satake S, Martins BA, et al. The association of social frailty with intrinsic capacity in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 27 de septiembre de 2021;21(1):515.
71. Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Rather A, Knopp P, et al. Outcomes from COVID-19 across the range of frailty: excess mortality in fitter older people. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):851-5.
72. Owen RK, Conroy SP, Taub N, Jones W, Bryden D, Pareek M, et al. Comparing associations between frailty and mortality in hospitalised older adults with or without COVID-19 infection: a retrospective observational study using electronic health records. *Age Ageing*. 17 de julio de 2020;afaa167.
73. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol*. Enero de 1986;42(1):28-33.

ANEXOS

ANEXO I: CLINICAL FRAILTY SCALE

- 1. Óptimo estado de salud. Personas robustas, activas, enérgicas y motivadas. Practican ejercicio físico de forma regular y presentan un mejor estado de salud que la mayoría de su edad.
- 2. Buen estado de salud. Personas que no tienen síntomas de enfermedad activa pero el estado general es peor que la categoría anterior. Practican ejercicio físico de manera ocasional.
- 3. Persona autónoma. Personas cuyos problemas médicos están bien controlados, aunque presenten síntomas de manera ocasional. No se muestran regularmente activas más allá de la rutina de caminar.
- 4. Fragilidad muy leve (en versiones anteriores, persona vulnerable). Marca la transición de la completa autonomía hacia la dependencia. Si bien no depende de la ayuda de terceros, a menudo los síntomas limitan las actividades.
- 5. Fragilidad leve. Enlentecimiento más notorio, necesitan apoyo para las AVD.
- 6. Fragilidad moderada. Precisan ayuda con todas las actividades fuera de casa e incluso con el mantenimiento de la casa. A menudo tienen problemas para subir escaleras, necesitan apoyo para bañarse y es posible que requieran asistencia mínima con otras ABVD.
- 7. Fragilidad severa. Completamente dependiente para el cuidado personal por cualquier causa (física o cognitiva). Aun así, la situación clínica es estable y no tienen un alto riesgo de morir en los próximos 6 meses.
- 8. Fragilidad muy severa. Totalmente dependiente para el cuidado personal, acercándose al final de la vida. Por norma general, no podrían recuperarse ni de una enfermedad menor.
- 9. Situación terminal. Cerca del final de la vida. Esta categoría se aplica a aquellas personas con una esperanza de vida inferior a 6 meses que no padecen fragilidad severa.

ANEXO II: FENOTIPO DE FRAGILIDAD DE FRIED

Elemento indicador de fragilidad	Criterio de evaluación
Pérdida de peso involuntaria	Pérdida de 4,5 kilogramos (10 libras) o del 5% del peso en el año anterior.
Baja energía y resistencia	Fatiga auto-percibida, recogida mediante 2 preguntas de la escala de Center of Epidemiological Studies–Depression (CES-D) ^a (73).
Debilidad	Fuerza de agarre por debajo del p20 para su edad, ajustado para el género y el índice de masa corporal.
Lentitud en la marcha	Tiempo necesario para caminar 6 metros por debajo del p20, ajustándose por género y altura de pie.
Baja actividad física	Estimación de kilocalorías gastadas por semana, basada en el informe de cada participante, por debajo del p20, ajustado por género.

^a Las preguntas a realizar son: “¿Con qué frecuencia en la última semana sentiste que todo era un esfuerzo?”, y “¿Con qué frecuencia en la última semana sentiste no podías ponerte en marcha?”. El resultado de las preguntas se ha asociado con la capacidad aeróbica alcanzada en la prueba de esfuerzo (VO₂ máx) y es predictivo de enfermedad cardiovascular.