



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

2018

TESIS DOCTORAL

Efectividad de una intervención multifactorial para la modificación de parámetros de fragilidad en población anciana.

DOCTORANDA: Laura Romera Liébana.

DIRECTORES de la TESIS:

TUTOR ACADÉMICO:

Dr. Francesc Orfila Pernas.

Dr. Albert Selva O'Callaghan.

Dr. Josep Maria Segura Noguera.





Universitat Autònoma de Barcelona

Efectividad de una intervención multifactorial para la modificación de parámetros de fragilidad en población anciana

Tesis doctoral presentada por Laura Romera Liébana para obtener el grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona.

AUTORA:

Laura Romera Liébana

Directores de la tesis:

Tutor académico:

Dr. Francesc Orfila Pernas

Dr. Albert Selva O'Callaghan

Dr. Josep Maria Segura Noguera

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Barcelona, 2018



Institut Català de la Salut

Barcelona 2018

Informe de los directores de la tesis

El Dr. Francesc Orfila Pernas y el Dr. Josep Maria Segura Noguera, certifican que han supervisado y guiado la tesis doctoral titulada **“Efectividad de una intervención multifactorial para la modificación de parámetros de fragilidad en población anciana”** presentada por Laura Romera Liébana. Confirman que esta tesis cumple los requisitos para ser defendida para obtener el grado de Doctor.

Visto bueno,

Dr. Francesc Orfila Pernas

Visto bueno,

Dr. Josep Maria Segura Noguera

En Bellaterra, a 17 de diciembre de 2018.

I. AGRADECIMIENTOS.

El Cielo en la Tierra: así fue mi viaje alrededor del macizo de los Annapurnas, aunque no hace falta irse tan lejos para hacer periplos extraordinarios. La elaboración de una tesis, de esta tesis en concreto, ha resultado ser una aventura tan asombrosa como aquella Ítaca particular. Son tantas las gracias que deseo expresar que temo hacer más largo este apartado que lo que puede ocupar la propia tesis.

Quiero empezar agradeciendo a mis dos “guías de viaje”, mis dos directores, el privilegio de haber contado con su tutela continuada a lo largo de estos años de proyecto, tanto en el sentido científico como en el espiritual. Al Dr. Francesc Orfila, por su regalo altruista de horas y horas en el proceso de supervisión, su perfeccionismo metodológico, la serenidad que transmite a pesar del ingente trabajo, por su disposición contra viento y asbestos, por su loable paciencia, por reorientarme entre la niebla de la estadística y por su ocurrente sentido del humor, que ha hecho esta tesis más liviana. Estos artículos son sólo el comienzo de lo que está por venir... Al Dr Josep M^a Segura, el “Di María” de la montaña, porque ha sido, es y será siempre mi maestro de vida, por encaminarme desde la residencia hacia el mundo frágil, por sus consejos pragmáticos en materia intelectual y metafísica, por sus horas compartidas revisando historias y por su positivismo tan contagioso; en definitiva, por su amistad y por su corazón blanco.

Al Dr Selva, por su predisposición al seguimiento evolutivo del proyecto y su facilitación en todos los aspectos más burocráticos, y no por ello menos importantes, de esta tesis.

A Ana Ramírez, por iniciar la chispa que prendió esta tesis. A tod@s l@s compañer@s de la ruta del “Fragility”, infatigables a pesar de las tareas asistenciales y que son, de algún modo, co-autores de este trabajo: Gonçal Foz, Sión Fabregat, Santi Lancho, Núria Bastida, Núria Martí, Montse Cullell, Dolors Martínez, Patricia Cendrós y Elena Pérez. Como en todo viaje, agradecer a “los preparadores físicos”, Maria Giné, y especialmente por su dedicado entrenamiento a todo el equipo de la Unidad de Rehabilitación de Drassanes: Mercedes Möller, M. Lluïsa Fabra, Mario Martín, y los “cánticos cognitivos” de las logopedas M^a Carmen López, M^a José Riazuelo y Anna Bistuer.

A las magníficas “gestoras de casos”, aguerridas e intrépidas “yaks”, avezadas cuidadoras de vidas, únicas subiendo cimas inhóspitas en el día a día de la Atención Primaria: Patricia Furió, Mila Guerrero, Ana Ramírez, M. Teresa Isidro, Ana M. Muñoz, Núria Lladró, Laura-Isabel Ibáñez y Helia Cebrián. Sin ellas, el trabajo de campo hubiera sido imposible.

A todos “los ciegos”, los auténticos “sherpas” de este fabuloso recorrido, capaces de llevar cargas insoportables entonando el “Om Mani Padme Hum”, tanto en el “Anapurnas 1” como en el “Anapurnas 2”: David García, Sonia Martínez, Agnés Salvador, Núria Duch, Lucía López, Francesc Torres, Maria Torres, Núria Bernaus, Irene Mateos y Diana Ferrandiz.

A Jordi Real y su insuperable capacidad de explicarme la imputación de “missings”, que al principio me sonaba a nepalí.

Como en todo paisaje de alta montaña, siempre se producen aludes...informáticos, así que no puedo dejar de agradecer la ayuda mágica del Dr. Xavier de Blas, su Chronojump Encoder y su enriquecedor ritmo “freak” del que tanto he aprendido...y de mi gurú computacional particular Ferran Povedano.

Dar las gracias a todo “el clan” del C.A.P Raval Nord, a tod@s y cada un@ de mis compañer@s que forman o han formado parte en algún momento de esa gran Familia, con mayúsculas, y por motivarme a que no desfalleciera en los momentos más duros del camino, llegando ya al Thorong La de la tesis. En especial, agradecer a la dirección del equipo las facilidades que me han allanado este arduo camino.

A Mayte Grillo, mi compañera de fatigas y “diplomada” de cabecera, por estar simplemente ahí, siempre que la he necesitado.

A Antonia Raya por su ejemplo de profesionalidad e imprimirme el sello de la lucha por causas justas. La rebeldía dignificadora vale la pena.

A mis residentes pasados, presentes y futuros: Mara, Sandra, Eva y Pere, porque gracias a sus aportaciones he aprendido más que en los libros.

A la Plataforma C.A.P Raval Nord: con ell@s he aprendido lo que es hacer Comunitaria de verdad.

A Javivi, el iniciador del gusanillo del montañismo, por su generosidad, sus ánimos continuados y por su frase inmortal de “Salut i Comes”, que tan bien representa este trabajo.

Al grupo Massilla, por la alegría que transmiten a cualquier hora del día, y a las Madriles por ser un oasis en medio de la vorágine del día a día.

A los Magnífics, caminantes infatigables capaces de convertir una ruta larga y complicada en una fiesta y enlazarla con otra futura e ilusionante Kili-way.

En el camino del viaje, tristemente, nos han abandonado involuntariamente algunos compañeros y me gustaría dejar 2 estupas de recuerdo por ellos: agradecer a Guillem

Cifré el diseño del logo que siempre simbolizará el “Fragility”, y a Cecília Borau, que tanto nos ayudó en los escollos burocráticos del arranque del proyecto.

Agradecer también a todas aquellas entidades que, con sus incentivos económicos y promoción de un Envejecimiento Saludable, han hecho posible demostrar la eficacia de que “ser activo” mueve montañas. También a la Fundació Jordi Gol i Gorina por su labor facilitadora en investigación en Atención Primaria, y a los miembros de la Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, por acogerme y por sus aportaciones espontáneas.

Quiero dedicar especialmente este trabajo:

A todos los pacientes que han colaborado y han creído en nuestra hipótesis; sin ellos, literalmente, hubiera sido imposible esta tesis.

A toda mi familia...y “a mi otra familia”, Eugenio y M^a Carmen, por ser una piña indestructible, el refugio en los buenos y no tan buenos momentos. Guardo el recuerdo inolvidable de mi abuela María: si alguien me ha enseñado a cuidar, sin duda, ha sido ella.

A mis padres, por su amor incondicional, por hacer posible mis sueños con su esfuerzo, por la vida que me han brindado. A mi padre por su espíritu curioso y autodidacta, a mi madre por el método, la tenacidad y la constancia.

Sin duda, todo viaje es mejor compartido: qué afortunada soy en poder hacerlo con mi compañero inseparable de vida, y ese eres tú, César. A ti te debo el aprendizaje del “curar” en todos los sentidos. Gracias por hacerlo todo fácil, por tu infinita paciencia. Por ser mi remanso de paz.

El amor és el que mou el sol i les altres estrelles.

Divina comèdia.

Consejos para una vida sana:

Vida honesta y ordenada,
usar de pocos remedios
y poner todos los medios
de no apurarse por nada.

La comida moderada,
ejercicio y diversión,
no tener nunca aprensión,
salir al campo algún rato;
poco encierro, mucho trato
y continua ocupación.

Dr José de Letamendi.

(Barcelona, 1828 - Madrid, 1897).

**La clínica combina el arte de la incertidumbre con la ciencia de la
probabilidad.**

Sir William Osler.

II. ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS.

ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

AIS: escala de insomnio de Atenas (en inglés, Athens Insomnia Scale).

AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria.

APF: grupo para la Acción sobre la Prevención de la Fragilidad.

ASHT: Sociedad Americana de Terapeutas de la Mano (en inglés, American Society of Hand Therapists).

Atdom: programa de atención domiciliaria en primaria.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro (*en inglés:* brain-derived neurotrophic factor).

BPOMA: Rendimiento del Equilibrio Orientado a la Evaluación de la Movilidad (en inglés, Balance Performance Oriented Mobility Assessment).

BTR: Test de Barcelona Revisado (en inglés, Barcelona Test Review).

β-HMB: beta-hidroxi-beta-metilbutirano.

CAF: Evaluación Integral de Fragilidad (en inglés, Comprehensive Assessment of Frailty).

CDR: Clasificación Clínica de la Demencia (en inglés, Clinical Dementia Rating).

CES-D: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos.

CFS: Escala Clínica de Fragilidad (en inglés, Clinical Frailty Scale).

CGS: velocidad confortable o preferida de la marcha (en inglés, comfortable –or preferred- gait speed).

CGIC-PF: Impresión Global Clínica de cambio en Fragilidad Física (en inglés, Clinical Global Impression of Change in Physical Frailty).

CIF: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (*en inglés, ICF: International Classification of Functioning, Disability and Health*).

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EIP-AHA: Partenariado para la Innovación Europea sobre el Envejecimiento Activo y Saludable.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EQ: Cuestionario Europeo de salud (*en inglés, European Questionnaire*).

EQ-EVA: Escala Visual Analógica.

ERC: enfermedad renal crónica.

ERO: Especies reactivas del oxígeno.

ETES: Escala de Rasgos de Fragilidad del Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable.

FGS: velocidad rápida o máxima de la marcha (*en inglés, fast –or maximum- gait speed*).

FI: Índice de Fragilidad (*en inglés, Frailty Index*).

FI-CGA: Índice de Fragilidad basado en la herramienta completa de Valoración Geriátrica Integral (*Frailty Index based on a Comprehensive Geriatric Assessment tool*).

FiND: cuestionario de Frágil no discapaz (*en inglés, Frail non-Disabled*).

FOXO4: Proteína O4 forkhead box.

FRT: Test de Alcance Funcional (*en inglés, Functional Reach Test*).

GC: grupo control.

GDS: Escala de Depresión Geriátrica (*Geriatric Depression Scale*).

GF: Growth factors o factores de crecimiento.

GFI: Indicador de Fragilidad de Gröningen (*en inglés, Gröningen Frailty Indicator*).

GFST: escala Gérontopôle de cribaje de fragilidad (*en inglés, Gérontopôle Frailty Screening Tool*).

GH: hormona del crecimiento (en inglés, Growth Hormone).

GHSR: receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (Growth hormone secretagogue receptor), también conocido como receptor de ghrelina o la "hormona del apetito" (ghrelin, en inglés).

GI: grupo intervención.

GS: velocidad de la marcha (en inglés, gait speed).

HG: fuerza de prensión (en inglés, handgrip).

I.A.G.G: Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria (*en inglés:* International Association of Gerontology and Geriatrics).

I.A.N.A: Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento (*en inglés:* International Academy on Nutrition and Aging).

ICC: coeficiente de correlación intraclase (en inglés, intraclass correlation coefficient).

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

IF-VIG: Índice de Fragilidad-Valoración Integral Geriátrica.

IFN- α : Interferón alfa.

IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo I.

IL-6: Interleuquina 6.

IMC: índice de masa corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física (en inglés, International Physical Activity Questionnaire).

ISAR: Identificación de ancianos en riesgo (en inglés, Identification of Seniors At Risk).

Kcal: kilocaloría.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

MEC de Lobo: Mini-Examen Cognoscitivo del Lobo.

MET: equivalente metabólico (en inglés, Metabolic Equivalent of Task).

MIF: Medida de la Independencia Funcional (en inglés FIM, Functional Independence Measurement).

MMSE: Mini-Examen del Estado Mental (en inglés, Minimental State Examination).

MNA: evaluación mini nutricional (en inglés, Mini Nutritional Assessment).

MoCA: Evaluación Cognitiva Montreal (en inglés, Montreal Cognitive Assessment).

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin (*en inglés*) o diana de rapamicina en células de mamífero.

MuRF1: proteína y también gen que la codifica (*en inglés*, "muscle ring finger-1").

NHS: Sistema Nacional de Salud británico (National Health System).

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

p.p: puntos porcentuales.

PI: Prescripciones Inadecuadas.

PIB: Producto Interior Bruto.

PM6M: prueba de la marcha de los seis minutos.

POMA: evaluación de la movilidad orientada al rendimiento (en inglés, Performance-Oriented Mobility Assessment).

PPT: test de rendimiento físico modificado (en inglés, Modified Physical Performance Test).

QMCI: Cribaje Rápido de Deterioro Cognitivo Leve (en inglés, quick mild cognitive impairment screen).

RAM: Reacciones Adversas Medicamentosas.

RAS: sistema renina-angiotensina (en inglés, Renin-Angiotensin System).

ROI: Productos intermedios de oxígeno reactivo (Reactive Oxygen Intermediates).

SAGE: estudio sobre el envejecimiento global y la salud del adulto (en inglés, Study on global AGEing and adult Health)

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño.

SES: tamaño de efecto estandarizado (en inglés, standardized effect size).

SHARE: encuesta de salud, envejecimiento y jubilación en Europa (en inglés, The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe).

SNP: polimorfismos de nucleótido simple (*en inglés:* single-nucleotide polymorphism).

SPPB: Batería Corta de Rendimiento Físico (*en inglés,* Short Physical Performance Battery).

SQT: cuestionario del horario de sueño (*en inglés,* Sleep Timing Questionnaire).

STOPP/START: herramienta de cribado para la prescripción en las personas mayores/instrumento de alerta a los médicos sobre tratamiento correcto (*en inglés,* Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment).

TGUGT: test Timed Up and Go.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

UE-25: Unión Europea de los 25 países incorporados hasta 2006, que son: Alemania, Bélgica, Francia, Italia, Luxemburgo, los Países Bajos, Reino Unido, Irlanda, Dinamarca (incluida Groenlandia, excluidas las Islas Feroe), Grecia, España, Portugal, Austria, Finlandia, Suecia, República Checa, Chipre, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Hungría, Letonia, Lituania, Malta y Polonia.

UST: Test de Estación Unipedal o monopodal (*en inglés,* Unipedal Stance Testing).

VES-13: el Estudio de Ancianos Vulnerables-13 (*en inglés,* The Vulnerable Elders Survey-13).

VGI: Valoración Geriátrica Integral (*en inglés,* Comprehensive Geriatric Assessment o CGA).

VGS: Valoración Global Subjetiva (*en inglés,* Subjective Global Assessment o SGA).

W: vatio (*en inglés,* watt, medida de potencia).

YHAP: Índice del Yale Health and Aging Project.

ESTRUCTURA DE CONTENIDO

I. AGRADECIMIENTOS.....	vii
II. ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS.....	xiii
III. ÍNDICE DE TABLAS.....	xxi
IV. ÍNDICE DE FIGURAS.....	xxiii
V. ÍNDICE DE ANEXOS.....	xxv
VI. RESUMEN.....	xxvii
VII. ABSTRACT.....	xxix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Contexto demográfico del envejecimiento en nuestra sociedad actual..	1
1.2. ¿Es lo mismo hablar de fragilidad que de envejecimiento?.....	4
1.3. Definición de fragilidad.....	7
1.4. ¿De qué sirve identificar individuos frágiles?.....	14
1.5. ¿Es la fragilidad reversible?.....	14
1.6. Marcadores de la fragilidad.....	16
1.6.1. Marcadores biológicos o biomarcadores de la fragilidad.....	16
1.6.2. Marcadores genéticos de la fragilidad.....	21
1.6.3. Marcadores funcionales de la fragilidad:.....	22
1.6.3.1. Marcadores de rendimiento físico:.....	24
1.6.3.1.1. Marcadores de movilidad.....	24
1.6.3.1.2. Marcadores de coordinación.....	26
1.6.3.1.3. Marcadores de activación del metabolismo.....	28
1.6.3.2. Marcadores de capacidad funcional: actividades de la vida diaria.....	31
1.6.4. Marcadores nutricionales de la fragilidad.....	33
1.6.5. Marcadores mentales de la fragilidad:.....	35
1.6.5.1. Marcadores cognitivos.....	35
1.6.5.2. Marcadores psicoemocionales.....	37
1.6.6. Marcadores sociales de la fragilidad.....	39
1.7. La fragilidad y el uso de medicamentos.....	41
1.8. ¿Son todos los adultos mayores frágiles? Prevalencia de la fragilidad.....	44
1.9. ¿Cómo podemos detectar la fragilidad en la práctica clínica?.....	47
1.9.1. Instrumentos de ejecución como cribaje de fragilidad.....	48
1.9.2. Instrumentos de fenotipo físico como cribaje de fragilidad.....	49
1.9.3. Instrumentos de acumulación de déficits como cribaje de fragilidad.....	49
1.9.4. Otros instrumentos como cribaje de fragilidad.....	50
1.10. Intervenciones para prevenir la fragilidad.....	53
1.10.1. Intervenciones sobre actividad física.....	54
1.10.2. Intervenciones sobre nutrición.....	58
1.10.3. Intervenciones sobre deterioro cognitivo.....	60

1.10.4. Intervenciones sobre el uso de medicamentos.	61
1.10.5. Intervenciones sobre el entorno y bienestar psíquico/emocional.....	63
1.10.6. Intervenciones multidimensionales combinadas.	63
2. HIPÓTESIS.....	65
3. OBJETIVOS.	65
4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA.	67
Artículo 1º:	67
Artículo 2º:	83
5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.	93
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.	105
7. CONCLUSIONES.....	111
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	113
9. BIBLIOGRAFÍA.....	115
10. ANEXOS.....	141

III. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla I. Escala de Fragilidad Clínica (CFS) del CHSA por Rockwood et al. (2005).....	12
Tabla II. Elementos esenciales que comparten los programas de ejercicios efectivos en la prevención de caídas y fragilidad.	56
Tabla III. Características basales de los 352 pacientes participantes por grupos de intervención y control.	93
Tabla IV. Cambios en las medidas relacionadas con fragilidad: rendimiento físico, cognitivo y farmacológico entre el grupo intervención y grupo control.....	101

IV. ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Transición demográfica etaria en España. Composición realizada a partir de los gráficos piramidales tomados del INE y previsión de la estructura poblacional en el 2050 según rangos etarios.	2
Figura 2. Tasa de dependencia en UE-25 hasta 2050.....	3
Figura 3. Resumen esquemático de los mecanismos celulares básicos relacionados con el envejecimiento en respuesta a una noxa.	6
Figura 4. Efectos del envejecimiento en la reserva funcional del cuerpo humano.....	8
Figura 5. Cascada de la fragilidad	9
Figura 6. Prevalencia y superposiciones (overlaps) de comorbilidad, discapacidad y fragilidad entre los sujetos de la comunidad de ≥ 65 años del estudio Cardiovascular Health Study.....	10
Figura 7. Ciclo hipotético del fenotipo de Fragilidad.....	11
Figura 8. Desarrollo de la pérdida funcional hasta la situación de dependencia y muerte en el proceso de fragilización.	15
Figura 9. Vías de la pérdida muscular acelerada en la Diabetes Mellitus tipo 2.....	19
Figura 10. Resumen de los cambios fisiológicos principales relacionados con la Fragilidad.....	21
Figura 11. El Modelo CIF: modelo biopsicosocial del funcionamiento humano y la interacción entre sus componentes (2001).	22
Figura 12. Fórmula del Envejecimiento Saludable.....	24
Figura 13. Prevalencia de deterioro funcional y deterioro de la movilidad en mayores de 80 años según la velocidad de la marcha.....	25
Figura 14. Porcentaje de la población de 65 a 74 años de edad y de ≥ 75 años con una limitación para realizar una o más actividades instrumentales de la vida diaria, por país.	32
Figura 15. Prevalencia de fragilidad según los principales estudios internacionales....	45
Figura 16. Esquema de la Plataforma de Gérontopôle.....	51
Figura 17. Flujograma del estudio “Efectividad de una intervención multifactorial para la modificación de parámetros de fragilidad en población anciana”,.....	100
Figura 18. Porcentaje de resultados adversos a los 18 meses de evaluación, comparando el grupo intervención y el grupo control.....	103

V. ÍNDICE DE ANEXOS.

ANEXO 1. Definiciones de Fragilidad de los autores más citados.	141
ANEXO 2. Criterios del fenotipo físico de fragilidad de Fried et al.	147
ANEXO 3. Algunos de los marcadores genéticos tipificados, hasta el momento, relacionados con la fragilidad.	149
ANEXO 4. Ejecución del Timed Get Up & Go Test (“levántate y anda”).	153
ANEXO 5. Realización y puntuación del Short Physical Performance Battery.....	155
ANEXO 6. Ejecución y evaluación del Test de Alcance Funcional (FRT).	159
ANEXO 7. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) en su versión breve (formato corto autoadministrado de los últimos 7 días)	160
ANEXO 8. Ejecución de la maniobra de fuerza de prensión (handgrip).....	165
ANEXO 9. Explicación de realización y ejemplos de imágenes de modalidades de ejecución del Encoder Lineal.....	167
ANEXO 10. Escala de Lawton y Brody.....	169
ANEXO 11. Índice de Barthel	171
ANEXO 12. Evaluación Mini Nutricional o Mini Nutritional Assessment.....	175
ANEXO 13. Mini-Examen Cognoscitivo del Lobo de 30 puntos.....	176
ANEXO 14. Medicamentos inapropiados en el anciano frágil.....	181
ANEXO 15. Escala Gérontopôle de cribaje de fragilidad (GFST)	183
ANEXO 16. Cuestionario de Barber	185
ANEXO 17. Becas y premios concedidos a este proyecto.....	187

VI. RESUMEN.

Detectar y controlar la fragilidad en etapas tempranas puede prevenir, o retrasar, la aparición de la discapacidad y otros resultados adversos de salud. En la presente tesis doctoral se ha evaluado el efecto a corto y largo plazo de una intervención multifactorial para modificar parámetros relacionados con la fragilidad física y cognitiva en personas de 65 años o más, convivientes de la comunidad; secundariamente se analizó la mortalidad, fracturas, hospitalizaciones e inclusión en programa de atención domiciliaria (Atdom) en los pacientes reclutados. Para ello, se realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego simple, de grupos paralelos en ancianos prefrágiles y frágiles que viven en la comunidad en Barcelona ciudad. Un total de 352 pacientes, de ≥ 65 años de edad con predetección de fragilidad positiva, prueba cronometrada del Test Timed Get-Up-and-Go entre 10 a 30 segundos y una puntuación en el Mini-Examen Cognitivo de Lobo ≥ 18 , fueron asignados al azar en dos grupos para recibir 12 semanas de intervención multidisciplinar o su atención habitual, con asignación oculta y análisis por intención de tratar. La intervención consistió en: fisioterapia con ejercicios multicomponente de 1 hora de duración/sesión, dos veces a la semana, ingesta de batidos nutricionales hiperproteicos durante las 6 semanas de ejercicio físico, talleres de estimulación cognitiva de 90 minutos de duración/sesión, 2 veces a la semana durante 6 semanas y revisión de medicación, en especial de fármacos psicotrópicos, a lo largo de la duración de la intervención. Las medidas realizadas tanto en intervención como en control, en el momento basal, a los 3 meses y a los 18 meses fueron: rendimiento físico, medido con el Short Physical Performance Battery (SPPB), la fuerza prensora de la mano dominante (handgrip), la potencia muscular del tren inferior con un encoder lineal, el test de alcance funcional (FRT) y la estación unipodal; rendimiento cognitivo medido a través del Test de Barcelona Revisado (BTR), compuesto por: memoria verbal a corto y medio plazo, test de denominación de animales, test de evocación de palabras que empiecen por una determinada letra, reconocimiento y designación de nombres de personajes famosos, designación verbal de imágenes y abstracción verbal de parejas de palabras; también número de prescripciones. Las principales evaluaciones de resultados se realizaron con análisis multivariante por intención de tratar, con imputación de valores perdidos, a los 3 y 18 meses.

Los resultados revelan que un total de 347 participantes (98.6%) completaron el estudio en la primera fase, aunque se acumuló un total de 24% de pérdidas de la muestra a los 18 meses. La edad media de los participantes fue de 77.3 años, 89 sujetos prefrágiles (25.3%) y 75.3% mujeres ($n = 265$). A los 3 meses y a los 18 meses de inicio de la intervención, la diferencia de medias ajustadas entre los grupos mostró mejoras significativas para el grupo de intervención en todas las comparaciones físicas: la media de la puntuación del SPPB mejoró 1.58 y 1.36 ($p < 0.001$) puntos, la fuerza prensora de la mano 2.86 y 2.49 kilogramos ($p < 0.001$), la potencia de extremidades inferiores 50.25 vatios ($p < 0.001$) (por razones pragmáticas, sólo se

midió a los 3 meses), el FRT 4.34 y 4.52 centímetros ($p < 0.001$), y en la Estación Unipodal 3.58 y 2.98 segundos ($p < 0.001$), respectivamente. En cuanto a las puntuaciones neurocognitivas, en el grupo intervención respecto al control a los 3 y 18 meses, la diferencia de medias ajustadas de puntuación mejoró: en memoria verbal a corto y medio plazo 1.19 ($p < 0.001$) y 0.68 ($p = 0.015$) puntos a corto plazo y 1.11 ($p < 0.001$) y 0.69 ($p = 0.016$) puntos a medio plazo, respectivamente; en el test nominal de animales en 1 minuto incrementó la media de nominación en 2.01 ($p < 0.001$) y 1.05 ($p = 0.026$) animales mencionados; en la evocación de palabras iniciadas por una letra, la media se elevó en 3.64 ($p < 0.001$) y 2.10 ($p = 0.010$) palabras; en la designación de personajes famosos, fue de 1.92 ($p < 0.001$) y 0.71 ($p = 0.212$) personajes, sin alcanzar en este último significación estadística; en la designación verbal de imágenes en menos de 3 segundos resultó un incremento en 0.71 ($p < 0.001$) y 0.53 ($p = 0.002$); y en la abstracción verbal de parejas de palabras, aumentó la media en 0.40 ($p < 0.001$) y 0.46 ($p = 0.032$) pares de palabras, respectivamente. El número de prescripciones en el grupo intervención disminuyó de media en 1.39 ($p < 0.001$) a los 3 meses, aunque este efecto se perdió a los 18 meses. El tamaño del efecto fue de >0.8 y >0.7 para la mayoría de los dominios de parámetros físicos y neurocognitivos estudiados, respectivamente, en el corte de los 3 meses, aunque tales efectos se atenúan levemente en todos los casos a los 18 meses, con predominio de los mentales. Al finalizar el estudio, se observaron más fallecimientos (6.8% vs 3.4%, p -valor no significativa), fracturas (12.4% vs 6.5%, $p = 0.062$), hospitalizaciones (17.2% vs 5.9%, $p = 0.001$) y progresión a programa Atdom (15.9% vs 6.2%, $p = 0.004$) en el grupo control respecto al de intervención.

A tenor de los resultados, llegamos a la conclusión de que una intervención múltiple física, nutricional, neurocognitiva y farmacológica desde Atención Primaria es eficaz en revertir medidas de fragilidad tanto a corto plazo como a los 18 meses. Los beneficios duraderos y la disminución en mortalidad, fracturas, hospitalizaciones y reclusión en domicilio de un programa multi-intervención en personas mayores frágiles deben fomentar su priorización en nuestra práctica clínica habitual para promover un envejecimiento saludable.

VII. ABSTRACT

Identifying and tackling frailty at an early stage can prevent or delay the onset of disability and other adverse health outcomes. In the current thesis, the effectiveness of a multifactorial intervention to modify physical and cognitive frailty parameters has been evaluated at short and long-term in individuals aged ≥ 65 years old; secondly, mortality, fractures, hospital admissions and inclusion in home-care programs (Atdom program) were analyzed in recruited patients. In order to assess these aims, a multicenter, randomized, single-blind, parallel-group clinical trial with control group in community-living prefrail/frail elderly people in urban districts in Barcelona was developed. A total of 352 patients, aged ≥ 65 years old with positive frailty pre-screening, Timed Get-Up-and-Go Test between 10 to 30 seconds and Mini-Examination Cognitive of Lobo (MEC-35) greater than or equal to 18, were equally randomized into two groups to receive a 12-week multidisciplinary intervention or usual care, with concealed allocation and intention-to-treat analysis. The intervention consisted of: multicomponent exercise training, 60-minute sessions, twice a week, plus protein shakes intake for 6-weeks during exercise training, neurocognitive stimulation workshops 90-minute sessions, twice a week, for 6-weeks and medication review, above all psychotropic drugs, for the intervention period. Changes from baseline frailty measurements were compared between the Intervention Group and the Control Group at the end of the intervention, and 18 months later and consisted on: physical performance through Short Physical Performance Battery (SPPB), handgrip, lower extremities strength with a linear encoder, Functional Reach Test (FRT) and unipodal station; cognitive performance through Barcelona Test Review (BTR) composed by short and medium-term verbal memory, animal naming test, evocation of words beginning with one explicit letter, designation of famous people names, verbal designation of images, verbal abstraction of word pairs; and finally number of prescribed drugs.

Main outcome assessments with multivariate intention-to-treat analysis, using the multiple imputations for missing data, were conducted at 3 and 18 months.

A total of 347 participants (98.6%) completed the study at the first stage, and 24% of the sample could not be reassessed at 18-month cut-off point (mainly from the Control Group). Participants mean age was 77.3 years old, 89 prefrail subjects (25.3%), and 75.3% female ($n=265$). At the 3-months and 18-months cut-off points from the intervention start, adjusted mean difference between groups showed significant improvements for the intervention group in all physical comparisons: mean in Short Physical Performance Battery score increased 1.58 and 1.36 ($p<0.001$) points, handgrip 2.86 and 2.49 kilograms ($p<0.001$), lower limbs power 50.25 watts ($p<0.001$) (by pragmatic reasons, just 3-months cut-off point was measured), Functional Reach test 4.34 and 4.52 centimeters ($p<0.001$), and Unipodal Station 3.58 and 2.98 seconds ($p<0.001$), respectively. About neurocognitive score, in the intervention group

compared to control group at 3-months and 18 –months, adjusted mean difference between groups improved: in Short and Medium-term Memory 1.19 ($p<0.001$) and 0.68 ($p=0.015$) points at short-term and 1.11 ($p<0.001$) and 0.69 ($p=0.016$) at medium-term, respectively. In Animal Naming Test, mean of nomination increased in 2.01 ($p<0.001$) and 1.05 ($p=0.026$) animals referred; in evocation in words, mean increased in 3.64 ($p<0.001$) and 2.10 ($p=0.010$) words; in Designation of Famous People’s names 1.92 ($p<0.001$) and 0.71 ($p=0.212$) celebrities; in Verbal Designation of images in ≤ 3 seconds increased 0.71 ($p<0.001$) and 0.53 ($p=0.002$) images; and about Verbal abstraction of word pairs, main raised 0.40 ($p<0.001$) and 0.46 ($p=0.032$) pairs of words, respectively. Number of prescriptions mean in the intervention group decreased 1.39 ($p <0.001$) at the 3-months cut-off point, although this effect was lost at 18-months’ analysis. Standardized effect sizes were >0.8 and >0.7 for most of the physical and neurocognitive parameters assessed, respectively, at the 3-months cut-off point, although these effects slightly diminished at 18-months, especially in cognitive items. At the end of the study, more percentage of mortality (6.8% vs 3.4%, no significant p -value), fractures (12.4% vs 6.5%, $p=0.062$), hospital admissions (17.2% vs 5.9%, $p=0,001$) and inclusion at Atdom program (15.9% vs 6.2%, $p=0,004$) were detected in the control group compared to the intervention one.

Based on all these results, our conclusion is that a physical, nutritional, neurocognitive, and pharmacological multifaceted Primary Care intervention was effective in reversing frailty measures both at short-term and 18 months. Decreasing mortality, fractures, hospitalization and inclusion in home-care dispositive and lasting benefits of a multi-intervention program among frail elderly individuals encourage its prioritization in our daily clinical practice to promote healthy aging in the community.

1. INTRODUCCIÓN.

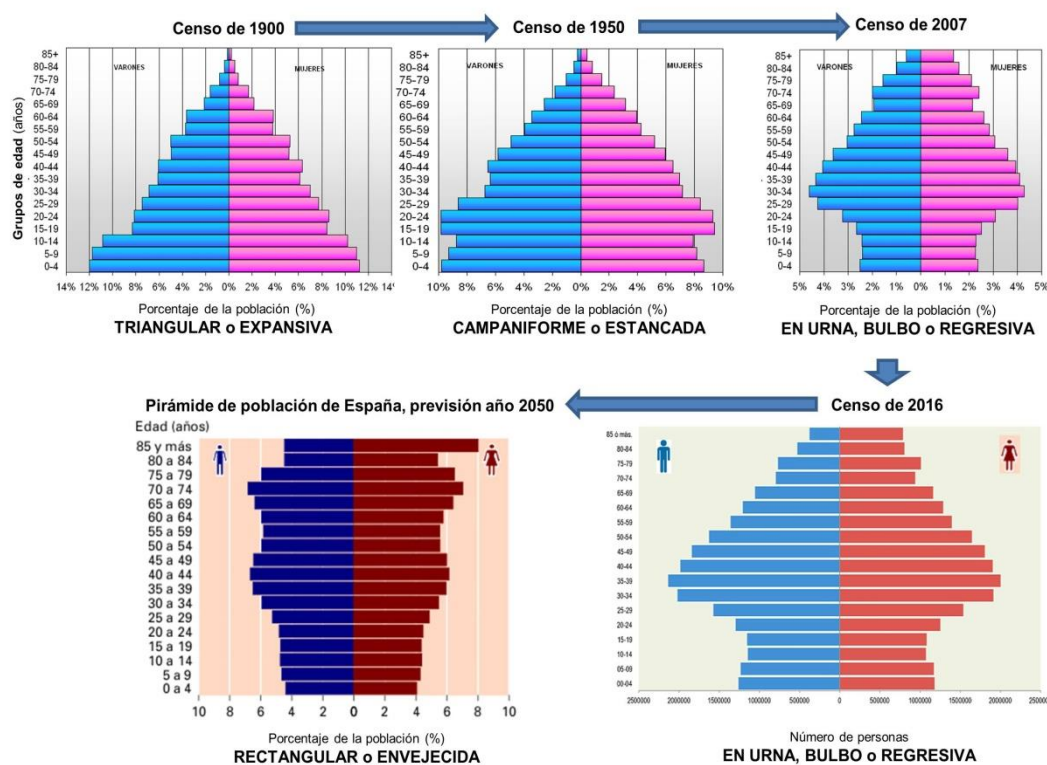
1.1. Contexto demográfico del envejecimiento en nuestra sociedad actual.

La población mundial envejece a un ritmo vertiginoso: se calcula que de 461 millones de adultos de más de 65 años en 2004 pasará a componerse de 2 billones de personas en 2050 (1). El proceso de envejecimiento general que se constata en el mundo desarrollado, e incluso en buena parte de los países emergentes, es particularmente agudo en España, que se convertirá a mediados del siglo XXI en el segundo país, después de Japón, más envejecido de la OCDE. En nuestro país, la proporción de mayores de 65 años respecto a la población de 20 a 64 años pasará del 30.4% en 2015 (28% de media en la OCDE) al 75.5% en 2050 (53.2%) (2). Según los datos del Padrón Continuo (INE) a 1 de enero de 2016 hay en España 8.657.705 de personas de más de 65 años, el 18.4% del total de la población (46.557.008), que alcanzaría el 25,6% en 2031 y el 34.6% en 2066.

En la radiografía demográfica de la vejez (considerada esta como el grupo etario de más de 65 años) en nuestro panorama nacional destaca: el aumento de la proporción de octogenarios (el 6.0% de toda la población); el sexo predominante en la vejez es el femenino (hay un 32.9% más de mujeres (4.940.008) que de hombres (3.717.697) (2016); Cataluña, Andalucía, y Madrid son las comunidades con más población de edad, y superan el millón de mayores cada una. El mayor número de personas de edad se concentra en los municipios urbanos. También se ha observado que la edad aumenta la posibilidad de vivir en soledad: en los últimos años se ha producido un incremento de los hogares unipersonales en personas de más de 65 años, aunque las proporciones son más bajas que en otros países europeos. En España, la proporción de mujeres mayores que vive en soledad supera a la de hombres (2015: 28.9% frente a 14.1%) (3).

España ha seguido de cerca la estructura evolutiva demográfica europea, pasando de una figura piramidal con un dominio de la población más joven, a una romboidal en la que el grupo de edad predominante son los adultos. Si las condiciones de esperanza de vida y de número de nacimientos por pareja no se modifican, como es presumible, las estimaciones perfilan una rectangularización de la pirámide con marcado incremento absoluto y relativo de la población mayor de 65 años (Figura 1).

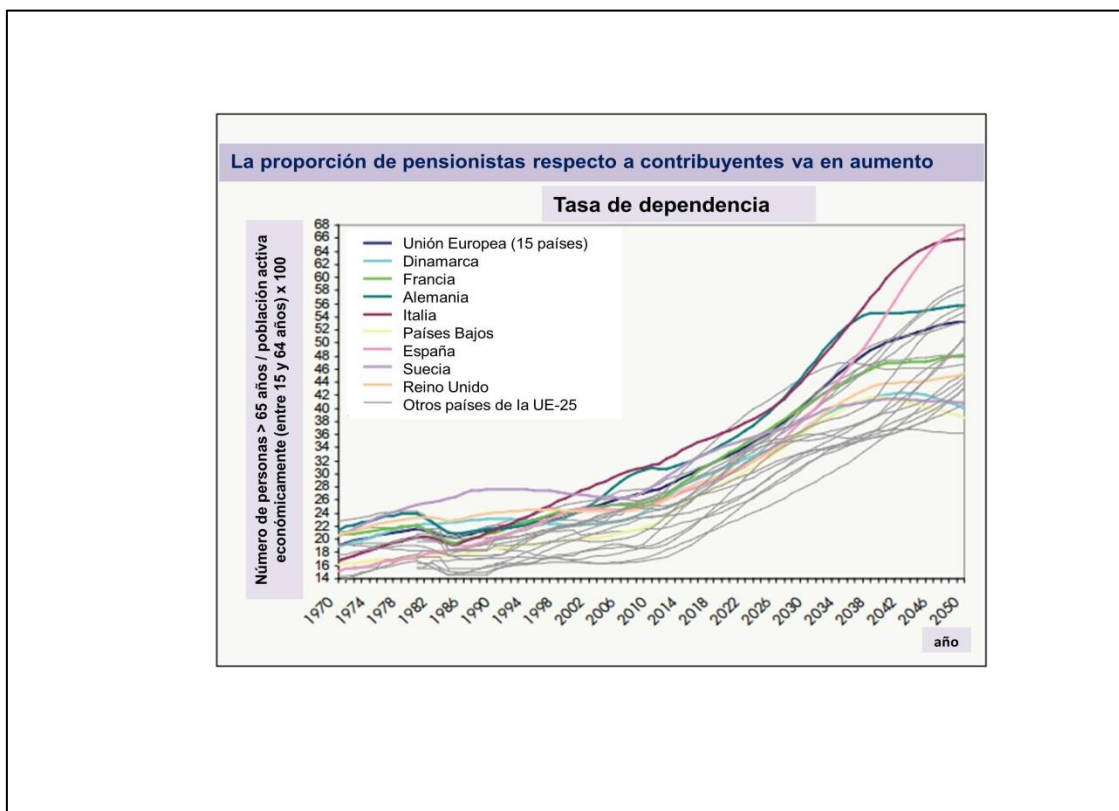
Figura 1. Transición demográfica etaria en España. Composición realizada a partir de los gráficos piramidales tomados del INE y previsión de la estructura poblacional en el 2050 según rangos etarios.



Se estima que la población total en la Europa de «los 25» (UE-25) registrará una leve contracción poblacional de 486,3 millones (en 2004) a 472.2 millones en 2050 (Comisión de las Comunidades europeas, 2007). La mayor consecuencia económica reside en los cambios dramáticos de la estructura etaria de la población. Comenzando ya en 2010, se proyecta que la población en edad de trabajar (de 15 a 64 años) disminuirá en 48 millones (o 16%) para el año 2050. Por el contrario, la población anciana mayor de 65 años aumentará marcadamente, en 58 millones (o 77%) para ese mismo año. Por tanto, si en 2004 uno de cada seis europeos está por encima de los 65 años, en 2050 serán tres de cada seis (4). Como consecuencia de todos estos cambios demográficos la proporción de la población de más de 65 años se incrementará del 16% en 2000 al 30% en 2050 en Europa. La proporción de la población mayor de 85 años pasará del 0,5% (1965) al 6% (2050) (5).

Se prevé que la tasa de dependencia de la tercera edad, que es el número de personas de 65 años o más en relación con las de 15 a 64 años, se duplicará, alcanzando el 51% en 2050 (figura 2).

Figura 2. Tasa de dependencia en UE-25 hasta 2050.



Proporción de pensionistas respecto a contribuyentes y estimación a lo largo del tiempo (hasta 2050) en la UE-25.

Fuente: adaptado de Grant *et al.*, 2006 (5).

Las consecuencias de los cambios demográficos en los países miembros de la UE supondrán una caída del PIB del 2.4% (2004-2010) al 1.2% entre 2030 y 2050 (Comisión de las Comunidades europeas, 2006) (5). Las proyecciones recogen el aumento de gasto público en pensiones, sanidad y cuidados de larga duración, y en general una reducción de gasto en prestaciones de desempleo y educación, en porcentaje del PIB, partiendo de la dinámica poblacional, hasta 2060. En España, los gastos en sanidad y dependencia tendrían incrementos similares a la media de la UE, con 1.6 p.p. en sanidad y 0.9 p.p. en cuidados de larga duración. No obstante, en términos relativos el aumento en el gasto en dependencia es mayor, se duplicará hasta 2035 y casi se triplicará desde 2007 a 2060.

Por tanto, en el contexto del envejecimiento que vivimos en esta parte del mundo, el cuidado de la gente mayor constituye uno de los mayores retos de presente y futuro en la planificación sanitaria, política, social y económica.

1.2. ¿Es lo mismo hablar de fragilidad que de envejecimiento?

No exactamente. Las teorías fisiológicas del **envejecimiento biológico humano** se relacionan con complejos mecanismos: reparación del ADN, activación de la inmunidad contra patógenos u otros elementos extraños, detección y eliminación programada o no de proteínas, lípidos, orgánulos o células defectuosas (6), si bien existe una vasta heterogeneidad intra e interindividual en el inicio del proceso de envejecimiento, la velocidad a la que progresa y el grado en que progresa. En líneas generales, estos procesos nos permiten hablar de dos tipos de “envejecimientos”: el **primario** (cambios observados con la edad, inevitables y sin relación con la enfermedad) y el **secundario** (que resulta de la combinación del primario con fenómenos externos a lo largo de la vida). Éste es el llamado “envejecimiento habitual”, resultante de las dificultades para mantener la homeostasis del medio interno independientemente de la edad, lo que se traduce en un envejecimiento de difícil predicción en su curso (7).

A nivel molecular y celular, ante un determinado estresor (ya sea éste un producto de ERO, una alteración crítica en el ADN nuclear o mitocondrial, una disfunción telomérica, o bien, una agresión celular interna o externa) nuestras células, se estén o no replicando, serán sometidas a la detención del ciclo celular y procurarán la reparación del daño producido. Si esa noxa o la acumulación de ellas es demasiado grave como para ser reparadas, la célula puede optar por dos alternativas: la iniciación de la **muerte celular**, ya sea por desencadenamiento de la apoptosis (8) o de la necrosis (9), o la inducción a la **senescencia** (10). En cambio, si el daño puede ser reparado total o parcialmente la célula continúa con el proceso replicativo, que a su vez puede ser normal o aberrante (cancerogénesis), respectivamente; si la noxa es grave pero la célula evalúa que es potencialmente reparable, puede entrar en un estado de **quiescencia**, y no de senescencia (11).

Cada uno de estos mecanismos tiene unas implicaciones en la fisiopatología del envejecimiento. La evidencia sugiere que la sarcopenia, por ejemplo, viene marcada por la apoptosis (12); se sabe, además, que el marcador pro-inflamatorio IL-6 frena la apoptosis y que sus niveles en sangre se incrementan con la edad (13), de modo que tiene una correlación inversa con la apoptosis (14). La contribución de la senescencia al envejecimiento del organismo es cada vez más clara: se ha observado que las células senescentes se acumulan con la edad y en las regiones de patología

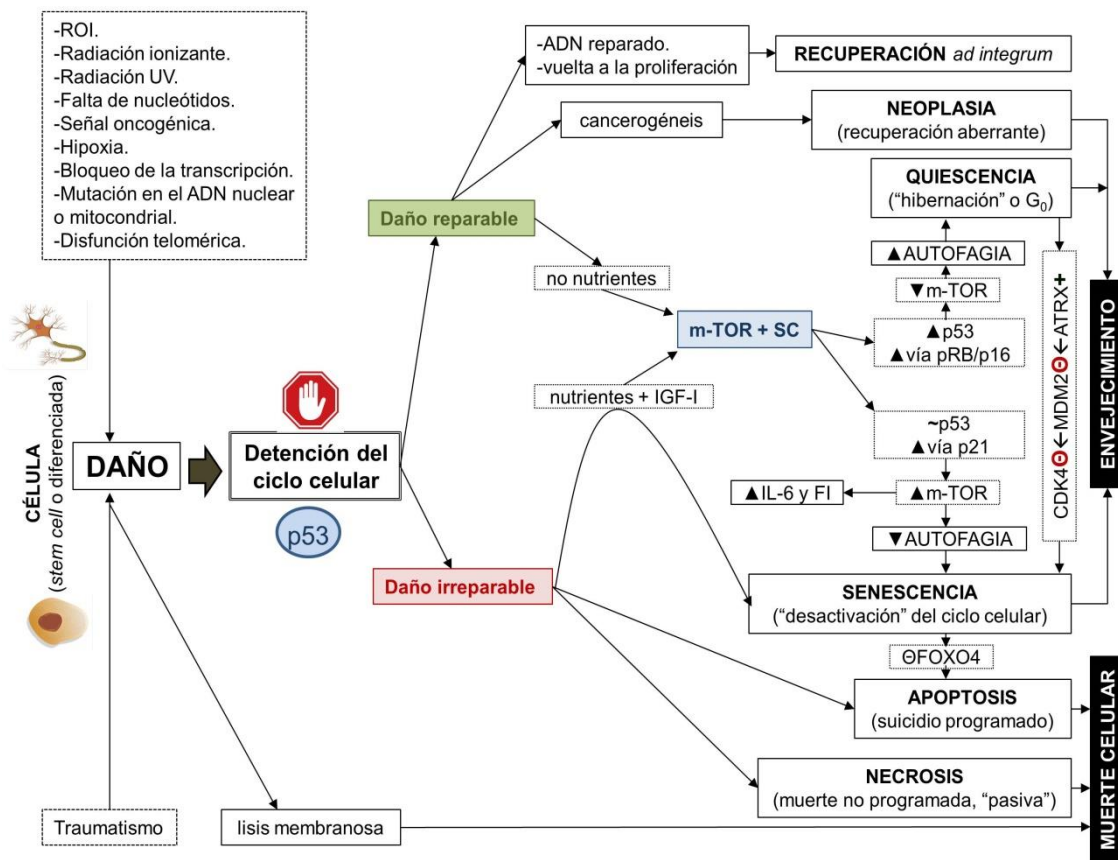
relacionadas con el envejecimiento (la arteriosclerosis, la hiperplasia benigna de próstata, la artrosis, etc) y son capaces de cambiar su microambiente, con implicaciones pro-inflamatorias y la inducción al cambio en células próximas preneoplásicas a neoplásicas (15).

Además, las hormonas contribuyen a la homeodinámica del organismo gracias a la modulación de la apoptosis, de la senescencia y de la inflamación (16).

Otro factor clave del envejecimiento tiene que ver con los mecanismos de reparación, basados en la autofagia: consiste en la **eliminación** de los **productos de deshecho** en sí (proteínas, lípidos u orgánulos dañados), o en el **reciclaje** de los componentes que constituyen las vías catabólicas o de degradación de la maquinaria celular. Todo aumento de la autofagia ha demostrado ser positivo para aminorar el envejecimiento (17), condiciones tales como las mutaciones en la insulina, mutaciones en el sistema de señalización del IGF-I, los tratamientos que reducen la expresión del factor de transcripción del mTOR (la rapamicina, la tiazolidinediona, e indirectamente las biguanidas, por ejemplo) y la restricción calórica (18).

El resumen de las *respuestas celulares* a los estresores queda plasmado en la Figura 3. La respuesta sistémica se resume en una palabra: **inflamación**. Concretamente, el envejecimiento humano se caracteriza por una inflamación crónica, de bajo grado, al que se le ha llegado a dar el nombre de “inflammaging” (19). Una de las características particulares de esta inflamación crónica es la inducción a la inmunosenescencia, asociado a la involución del timo, las alteraciones del subtipo de células T y la reducción de la producción de anticuerpos. Este estado parece ser la base de patologías tales como el cáncer, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, osteoporosis, artritis reumatoide y trastornos cognitivos (20, 21).

Figura 3. Resumen esquemático de los mecanismos celulares básicos relacionados con el envejecimiento en respuesta a una noxa.



Leyenda. Stem cell: célula madre; ROI: productos intermedios de oxígeno reactivo (reactive oxygen intermediates); UV: ultravioleta; ADN: ácido desoxirribonucleico; p53: gen supresor tumoral considerado “el guardián” del genoma; IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo 1; m-TOR: diana de rapamicina en células de mamífero; SC: señales de crecimiento; ▲: aumento; G₀: fase G subcero, o fase vegetativa de la célula; ▼: disminución; ~: niveles mantenidos; ⊖: inhibición; FOXO4: gen FOXO4; IL-6: interleuquina 6; FI: otros factores inflamatorios; +: activación; ATRX: gen remodelante de la cromatina; MDM2: gen codificador de la proteína doble minuto murino (murine double minute 2); CDK4: gen codificador de la quinasa dependiente de ciclina 4. **Nota aclaratoria:** la “geroconversión” (transición desde la quiescencia a la senescencia) se produce por la promoción de la enzima ATRX que provoca la degradación proteolítica de la molécula MDM2 que a su vez inhibe la vía CDK4 (11).

El **envejecimiento** resulta del *declive progresivo* de las *funciones* del organismo fruto de una determinada genética basal en combinación con el conjunto de noxas internas y externas (microambiente y medio ambiente, respectivamente) a las que estamos sometidos a lo largo de nuestra vida. En cualquier caso, la pérdida de la función de los órganos implica una disminución de la resistencia al estrés y esto conlleva a un incremento intrínseco de morbilidad y mortalidad (22).

Y es de la combinación del *tiempo* y la *velocidad* de instauración del envejecimiento fisiológico de donde surge el concepto de **-fragilidad**", que es una condición de *-envejecimiento anormalmente acelerado*". La fragilidad consiste en una desregulación multisistémica que reduce precipitadamente las reservas fisiológicas del organismo y aumenta la vulnerabilidad a los factores estresantes. Comparte características comunes con el envejecimiento, como es el paso del tiempo o la edad, *pero no sólo la edad*. Ambos tienen su base en la pérdida de la homeostasis, pero en el envejecimiento fisiológico el fallo de la homeodinámica es global y progresivo mientras que en la fragilidad esa pérdida está más relacionada con el metabolismo energético y los cambios neuromusculares y, además, es acelerada (6).

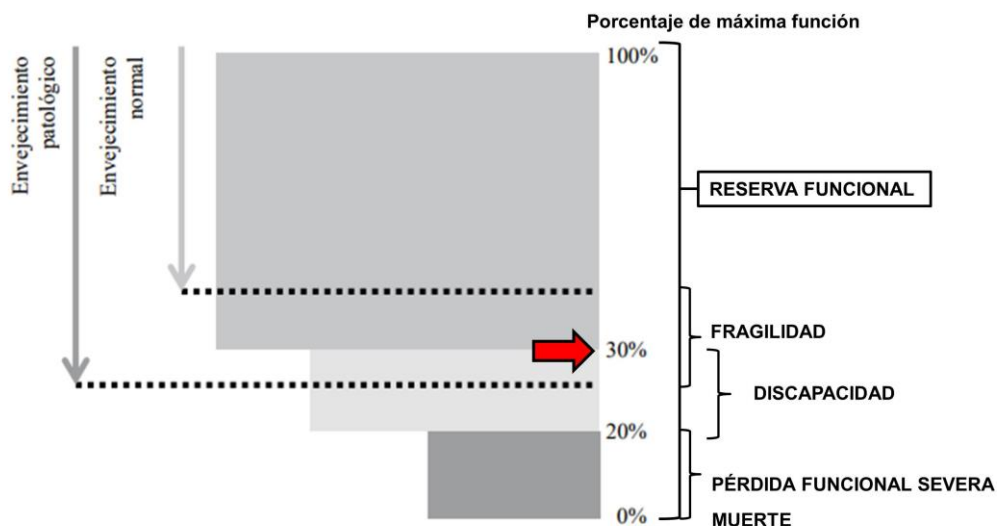
Reseñar que la OMS defina la salud como «un estado en el que existe una situación óptima de bienestar físico, mental y social y no meramente como una ausencia de enfermedad» es fundamental para poner de relieve que los efectos de la vejez no son sólo físicos, sino que también involucra a los mentales y atañe a las circunstancias sociales del individuo. Por tanto, el concepto de envejecimiento sano no está ligado únicamente al de ausencia de enfermedad sino que, como bien sentencia la OMS, la salud del anciano se mide en términos de función".

1.3. Definición de fragilidad.

Durante años ha existido controversia en el concepto de fragilidad por ser ésta una *-noción resbaladiza*" en cuanto a sus múltiples definiciones, modelos y criterios propuestos (23, 24); existe actualmente un consenso cada vez mayor (25) que la define en sí misma como un **síndrome geriátrico** complejo caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica y de **resistencia a agentes estresantes** y que engloba la **pérdida de múltiples dominios**, no sólo metabólico, muscular e inmunológico, sino también de funcionamiento cognitivo y social, causando **vulnerabilidad** y resultados adversos (26).

De esta definición se infiere que la fragilidad induce un envejecimiento patológico, disfuncional, en contraposición al concepto de envejecimiento fisiológico y saludable (Figura 4).

Figura 4. Efectos del envejecimiento en la reserva funcional del cuerpo humano.

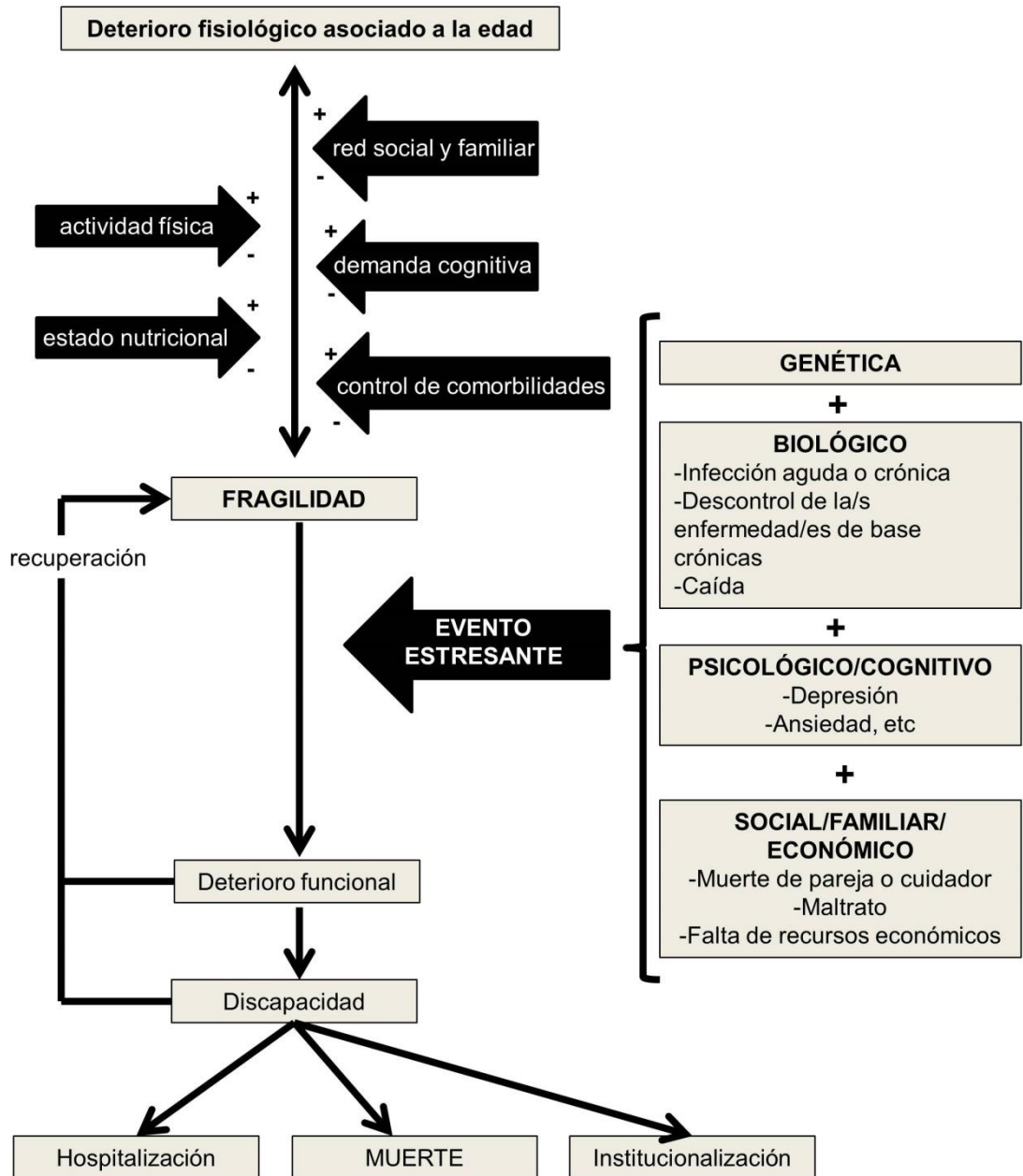


Se considera que conservar hasta el 30% de las reservas del organismo (la media para cada órgano) representa un umbral adecuado de funcionalidad; por debajo de este porcentaje, el paso de la esperanza de vida activa se convierte en expectativa de vida inactiva y se inicia el declive acelerado de fallo orgánico y funcional.

Adaptado de *Bortz y cols. J Gerontol, 2002 (27)*.

La dicotomía entre envejecimiento "normal" y patologías sindrómicas ha constituido un arduo debate durante décadas, y como ya expuso J Grimley Evans en 1988, "establecer una distinción entre enfermedad y envejecimiento normal es querer separar lo indefinido de lo indefinible" (28). No obstante, en la Figura 5 recogemos en síntesis la interrelación entre fragilidad y envejecimiento y de dos conceptos afines: comorbilidad y discapacidad, que constituyen la coexistencia o motor y la consecuencia directa de la deriva frágil, respectivamente.

Figura 5. Cascada de la fragilidad



Fuente: Modificado de Morley JE, Haren MT, Rolland Y, Kim MJ (29).

En cuanto a la definición de Fragilidad, en el anexo 1 recogemos las definiciones de los autores más referenciados en los artículos que abordan este concepto.

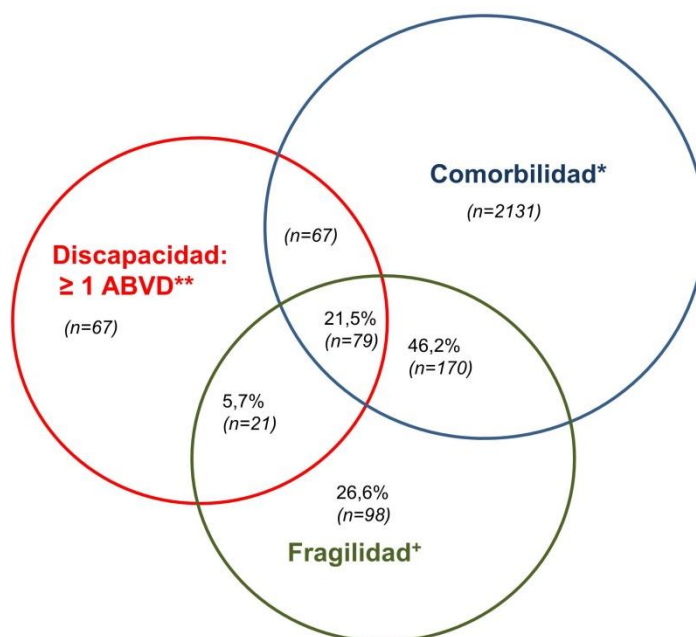
Los dos principales modelos operativos.

Sea cual sea la definición más aproximada, existen dos modelos operativos bien diferenciados de los que se derivan todos los demás: la teoría fenotípica de Fried (30) y la fragilidad como acumulación de déficits de Rockwood que versa sobre el exceso de demandas impuesto sobre capacidades reducidas (31).

Fried *et al.* en 2001 utiliza diversos predictores en el CHS (Cardiovascular Health Study). Se trata de un estudio de cohortes realizado sobre 5.317 pacientes de ≥ 65 años con un seguimiento de hasta 79 meses. La discapacidad, definida como pérdida parcial o total de autonomía (pérdida de 1 o más actividades básicas de la vida diaria), fue considerada como resultado de la fragilidad, aunque también como factor de riesgo.

Se debe tener en cuenta que la línea que separa fragilidad, comorbilidad y discapacidad puede ser difusa y de ahí la dificultad para el diagnóstico. Así lo describió la misma autora junto a *Ferruci*, interrelacionando estos tres conceptos, que en muchos casos se superponen en un fenómeno de overlap (32) (Figura 6).

Figura 6. Prevalencia y superposiciones (overlaps) de comorbilidad, discapacidad y fragilidad entre los sujetos de la comunidad de ≥ 65 años del estudio Cardiovascular Health Study.



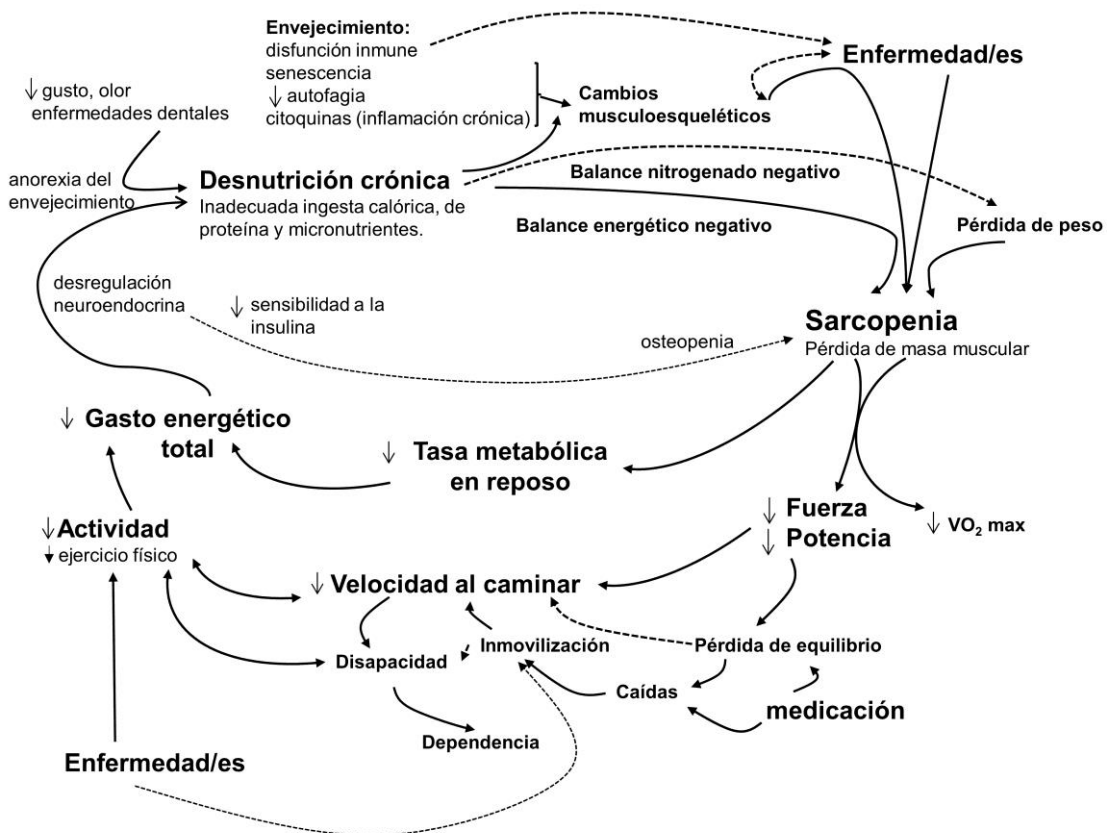
Nota. Los porcentajes recogidos indican la proporción de sujetos frágiles (* $n=368$) que

presentan comorbilidad, discapacidad o ninguna de ellas. Como se puede observar del total de participantes frágiles, el 26,6% no presentaban ninguna comorbilidad ni discapacidad, lo que abre la puerta a considerar la fragilidad como entidad propia. Total representado: 2762 participantes presentaban comorbilidad y/o discapacidad y/o fragilidad; *n=2576 con comorbilidad (2 o más de las siguientes 9 enfermedades: infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, claudicación, artritis, cáncer, diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). De estos, 249 también fueron frágiles. **n=363 estaban discapacitados para desarrollar al menos una actividad de la vida diaria (ABVD); de estos, 100 también fueron frágiles.

Fuente: reproducción adaptada del diagrama de Fried *et al.* (2001) (30, 32).

El fenotipo físico diseñado por Fried *et al.* en 2001 (cuyos criterios se recogen en el anexo 2), describe un ciclo de fragilidad (Figura 7) cuyos elementos centrales son un ciclo negativo de desnutrición crónica, sarcopenia, disminución de la fuerza, de la tolerancia al ejercicio y disminución del gasto energético total. Cualquier elemento externo o interno (enfermedad física o mental, caídas, reacciones adversas a medicamentos, etc) pueden activar o potenciar el ciclo.

Figura 7. Ciclo hipotético del fenotipo de Fragilidad.





Nota. VO₂ max: consumo máximo de oxígeno o capacidad aeróbica; es la manera más eficaz de medir la capacidad aeróbica de un individuo. Cuanto mayor sea el VO₂ max, mayor será la capacidad cardiovascular.

Fuente: reproducción adaptada del diagrama de Fried *et al.* (2001) (30).

El otro marco conceptual es el “modelo del déficit acumulativo-Frailty Index”, establecido por *Rockwood et al.* en 2005, y basado en otro gran estudio epidemiológico, The Canadian Study of Health and Ageing (CHSA) (33). En él se expone una clasificación de pacientes en relación al número de “disfunciones” acumuladas, y señala que algunas de ellas suelen ser más frecuentes según el rango de edad. Por tanto, defiende la hipótesis de que a mayor número de problemas de salud acumulados en mayores, mayor fragilidad. Para ello, utilizó un conjunto de 70 predictores, analizando a 2305 pacientes y siguiéndolos durante 5 años (proceden de una cohorte original de 10.263 sujetos), que fueron luego aglutinados en los 10 dominios considerados como los de mayor peso estadístico relacionados con la fragilidad.

De esta valoración *Rockwood et al.* construyeron el *Índice de Fragilidad (FI)* como herramienta completa de evaluación geriátrica (*FI-CGA*). Posteriormente, presentaron la Escala de Fragilidad Clínica del CHSA, correlacionándola con el FI, y como una medida también de fragilidad que suministra información sobre muerte y riesgo de institucionalización similar a herramientas previas, pero de más fácil utilización. *Rockwood* identifica en ella siete niveles de fragilidad, de acuerdo con los grados observados de la distribución de frecuencias FI-CGA, desde la robustez hasta la fragilidad severa (Tabla I). La principal crítica a esta escala es la inclusión de ítems de discapacidad, cuando se parte de la premisa de que la fragilidad es un estado que la antecede.

Tabla I. Escala de Fragilidad Clínica (CFS) del CHSA por Rockwood et al. (2005).

Grado	Definición
1. Robusto 	en forma, activo, energético, bien motivado. Incluye a personas que realizan ejercicio regularmente y están en el grupo más en forma para su edad.
2. Bien, sin enfermedad 	sin enfermedad activa, pero menos en forma que las personas de la categoría 1. A menudo practican ejercicio o son activos ocasionalmente (por ejemplo, según la estación del año).

<p>3. Bien, con enfermedad controlada</p> 	<p>los síntomas de la enfermedad/es están bien controlados en comparación con los de la categoría 4. No suelen realizar ejercicio regularmente, más allá de caminar rutinariamente.</p>
<p>4. Vulnerable aparentemente</p> 	<p>aunque no son francamente dependientes, estas personas comúnmente se quejan de ser "más lentas" o estar más cansadas y de tener síntomas de enfermedad que les limitan sus actividades.</p>
<p>5. Levemente frágil</p> 	<p>con dependencia limitada de otros para actividades instrumentales de la vida diaria (manejo monetario, transporte, tareas pesadas del hogar, medicación).</p>
<p>6. Moderadamente frágil</p> 	<p>ayuda necesaria para actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. En casa suelen tener problemas con el aseo personal y suelen requerir una asistencia técnica mínima (bastón, caminador).</p>
<p>7. Severamente frágil*</p>   	<p>Completamente Dependiente de otro para las actividades básicas de la vida diaria, sea cual sea la causa (física o cognitiva) o enfermedad terminal.</p>

Nota. CFS=Clinical Frailty Scale; CSHA= Canadian Study of Health and Aging (34).
 *Posteriormente, el punto 7 es ampliado en otros artículos en ⁺categoría 8, **Muy severamente frágil**, incapaces de recuperarse de la más mínima enfermedad de nueva aparición, y la [&]categoría 9, que sería propiamente la enfermedad terminal, con una expectativa de vida < 6 meses y no necesariamente de apariencia frágil.

1.4. ¿De qué sirve identificar individuos frágiles?

La edad cronológica del individuo, que es lo que siempre se ha considerado el fundamento del envejecimiento, no resulta ser el mejor predictor de los procesos adversos. La fragilidad, en cambio, logra cuantificar el grado de vulnerabilidad de un sujeto y constituye el precursor del deterioro funcional, por lo que se convierte en el mejor señalizador de potencial hospitalización, institucionalización y muerte (Figura 5), así como de otros eventos adversos de salud y discapacidad a corto, medio y largo plazo (caídas, pérdida de la movilidad y enfermedad cardiovascular) (35, 36). Es más, la fragilidad es un factor de riesgo independiente de episodios adversos graves de salud, el precursor inequívoco del deterioro funcional, con un riesgo relativo de 2.54 para institucionalización y un riesgo relativo de muerte entre 1.63 y 6.03 (30, 36, 37). El estudio Fragilidad y Dependencia en Albacete (FRADEA) puso de manifiesto, en población mayor de 70 años, que la fragilidad supone un riesgo ajustado de mortalidad 5.5 veces mayor, un riesgo de nueva discapacidad 2.5 veces mayor y un riesgo de pérdida de movilidad 2.7 veces mayor (38).

Por estar asociada la fragilidad a mayor edad, mayor carga de enfermedad, discapacidad y deterioro cognitivo, y el coste humano, social y económico que de ella se deriva, resulta esencial reconocerla (39). Una identificación precoz es clave para intervenir sobre ella como apuntaremos en los siguientes apartados.

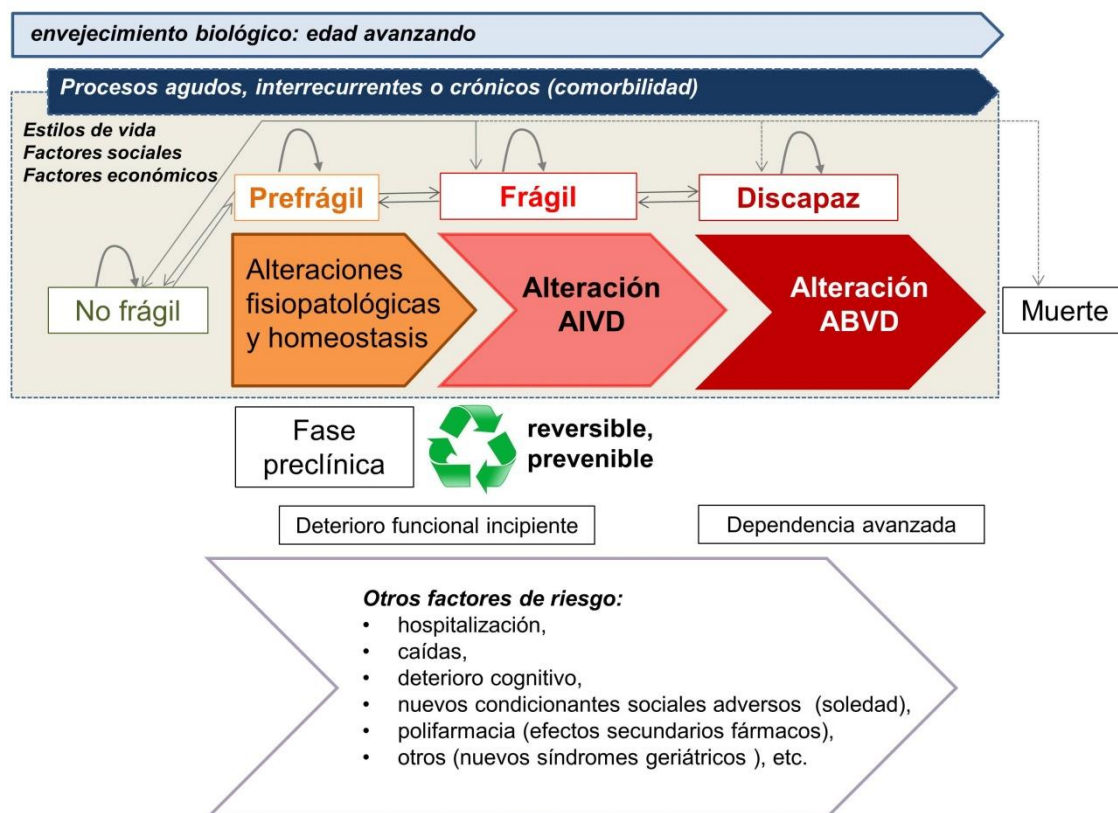
1.5. ¿Es la fragilidad reversible?

Sí. Una de las características más importantes de la fragilidad, desde el punto de vista clínico, es que se refiere a una condición dinámica, es decir, no todos los individuos son frágiles de la misma manera y, por otra parte, un individuo frágil puede llegar a no serlo, si dicha fragilidad es detectada y tratada de manera precoz (40). Como veremos en el apartado 1.6.1., la sarcopenia como elemento intrínseco de la fragilidad, puede ser revertida en parte. Por ser la fragilidad dinámica, cabe plantearse qué sucede con ella en su fase previa: de aquí surge el concepto emergente de pre-fragilidad o fragilidad incipiente. Ésta se considera, pues, un estado preclínico de la fragilidad, y el interés en su conceptualización radica en ser la etapa en la que las intervenciones sobre la fragilidad son más efectivas en cuanto a su prevención y reversibilidad (41). Su homólogo en la diabetes, como proceso de alteración sistémica, sería la prediabetes.

Basados en el modelo de Fried *et al.*, se define como prefrágil a aquel individuo que cumple 1 ó 2 de los 5 criterios del fenotipo establecido en el anexo 2. Por otro lado, sabemos que una persona prefrágil tiene mayor probabilidad de progresar a fragilidad

(42), según se muestra en la Figura 8 y, por tanto, tiene más riesgo que una no frágil de caer, fracturarse, institucionalizarse y de morir. Los componentes clave relacionados con el fenotipo de la fragilidad y prefragilidad (debilidad, lentitud en la marcha y bajo gasto energético) tratan de ser determinados por marcadores biológicos y funcionales, y parecen ser potencialmente reversibles (41), como trataremos de explicar más detenidamente en el siguiente apartado.

Figura 8. Desarrollo de la pérdida funcional hasta la situación de dependencia y muerte en el proceso de fragilización.



Nota. AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria; ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

Fuente: adaptación de Martín Lesende *et al.* (40) y Gill *et al.* (42).

Evitar la aparición de dependencia es tanto o más importante que abordarla, y afrontarla cuando es reciente y reversible es más efectivo que hacerlo cuando está claramente establecida (39).

1.6. Marcadores de la fragilidad.

Podríamos definir un marcador clínico de fragilidad (y la prefragilidad) como aquel indicador que contribuye a una identificación precoz de la misma, a través de signos o síntomas que señalen deterioro funcional, cognitivo, bioquímico o estrés oxidativo en plasma, nutricional, psicológico y social, así como la presencia de variantes génicas en el ADN.

Lograr reconocer y filiar estos marcadores para detectar los sujetos en riesgo permitiría elaborar estrategias de intervención tempranas, lo que supondría un importante ahorro económico y asistencial y, lo que es más importante, permitiría la consecución de una mejor calidad de vida de los individuos, es decir, el llamado envejecimiento exitoso (del inglés, “*successful aging*”).

1.6.1. Marcadores biológicos o biomarcadores de la fragilidad.

Adelantamos como respuesta que, a día de hoy, no existe un marcador biológico analíticamente bien establecido que nos facilite el diagnóstico de la fragilidad; no existe “*la fragilina*” como biomarcador facilitador de identificación de ancianos vulnerables. Ello se debe a que la fragilidad es un síndrome geriátrico muy complejo y se compone de otros dominios (funcionales, nutricionales, psicológicos, sociales, farmacológicos y calidad de vida) que, si bien no pueden medirse “bioquímicamente” sí pueden cuantificarse con otros marcadores como iremos viendo.

Esto no nos debe de bloquear la búsqueda de biomarcadores que sí nos aproximen a una identificación prematura de la fragilidad.

Sabemos que el equilibrio entre la apoptosis y la senescencia, o la aceleración de cualquiera de ellas, precipita cambios moleculares en múltiples sistemas, pueden estimular la inflamación crónica en los adultos mayores (43) y, en última instancia, la vulnerabilidad relacionada con el proceso del envejecimiento.

Atendiendo a la parte fisiopatológica de la fragilidad, se sabe que los elementos cruciales en su desarrollo son la **sarcopenia**, la **desregulación neuroendocrina** y la **disfunción inmune** (44). Separar cada uno de estos tres procesos es imposible, dado que todos ellos están interrelacionados por un conjunto de moléculas que forman parte de vías comunes del envejecimiento *per se*.

✓ La disminución de la masa muscular relacionada con la edad, o **sarcopenia**, provoca una disminución de la velocidad de la marcha, una disminución en la fuerza del apretón de mano (dinapenia), un incremento de las caídas y la disminución de la capacidad de mantener la temperatura corporal (45).

No entraremos en el abordaje de la sarcopenia, cuyos mecanismos son todavía difícilmente comprendidos (46) y sumamente complejos, pero sí señalaremos que la pérdida de la masa muscular relacionada con el envejecimiento (la magra) es un importante factor de riesgo de discapacidad, hospitalización y muerte en los adultos mayores (47). En general, la masa muscular magra constituye hasta casi el 50% del peso corporal total de los adultos, pero entre los 75 y los 80 años disminuye hasta casi un 25% del peso corporal total. Su disminución en los miembros inferiores tiene mucho que ver con el estado de pérdida de movilidad. No obstante, más importante que la disminución de masa muscular sería la pérdida de fuerza muscular, como factor determinante de las limitaciones funcionales (48). Por otro lado, la cantidad inadecuada de proteínas en la dieta, incluso durante un corto lapso, puede provocar la pérdida de masa muscular incluso si la ingesta calórica es adecuada, especialmente en presencia de un estado proinflamatorio (49). Saber en qué medida la pérdida muscular asociada al envejecimiento y la relacionada con la enfermedad tienen mecanismos comunes podría ayudar a establecer nuevos objetivos potenciales para las intervenciones. Así, por ejemplo, resulta de la fragilidad y la diabetes, como veremos a continuación.

Algunos biomarcadores específicos y colaterales de la sarcopenia son:

-La **miostatina**, que actúa como un regulador negativo sobre la masa del músculo esquelético a través de la estimulación de genes que promueven la atrofia o *atrogenes* (**atrogina-1** y **MuRF1**) e inhibición de los genes *miogénicos* (**MyoD**, **miogenina**) (50). Los niveles de miostatina están elevados en enfermedades que demuestran desgaste del músculo esquelético, como son la enfermedad hepática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

-La **ghrelina** (51), un péptido gastrointestinal que estimula un receptor de la hormona del crecimiento, el GHSR o receptor de ghrelina (expresado en el hipotálamo, hipocampo, hígado, sistema músculo-esquelético y corazón), y cuyo efecto es el de incrementar el apetito, regular el balance energético, inhibir varias citoquinas inflamatorias y mejorar el aprendizaje y la memoria (52).

También se conoce la interrelación de la sarcopenia con el ritmo circadiano: los ciclos del sueño adecuados son esenciales para el metabolismo músculo-esquelético. El desorden del sueño por disminución de las ondas lentas, ya sea por SAHS, otros trastornos del sueño o fármacos, genera alteración del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, del eje hipotalámico-pituitario-gonadal y del eje somatotrópico, así como un empeoramiento de la disfunción del metabolismo de la glucosa, lo que potencia las vías catabólicas del sistema músculo-esquelético (53).

✓ Además, la fragilidad produce una clara **disfunción neuroendocrina** y viceversa, afectando al eje hipotálamo- glándula pituitaria - glándula suprarrenal que se relaciona directa e indirectamente con la sarcopenia y con otras implicaciones fisiopatológicas del envejecimiento que, por extensión, no detallaremos en esta tesis. Reseñar que marcadores como:

- el **cortisol**,
- la **hormona del crecimiento** (GH),
- las **hormonas sexuales**,

se constituyen en marcadores inespecíficos de la fragilidad. La caída de testosterona en los hombres limita la producción de citoquinas catabólicas, mientras que la disminución de producción de estrógenos pueden aumentarlas, lo que explicaría una mayor fragilidad en las mujeres.

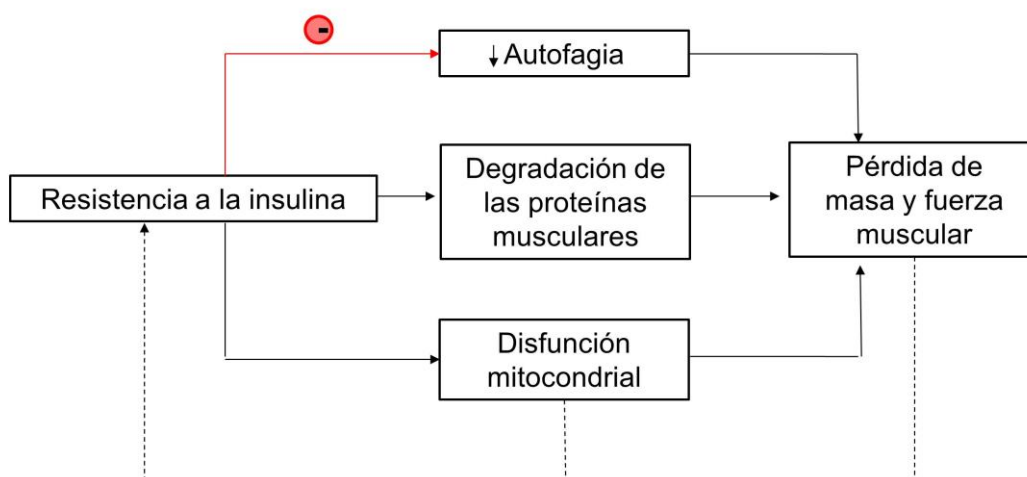
-el **factor neurotrófico derivado del cerebro** (BDNF), que estimula el desarrollo y la diferenciación de nuevas neuronas; se postula que este factor es esencial en la memoria, el aprendizaje y el comportamiento (54) y que, por tanto, podría ser útil para el reconocimiento de la controvertida "fragilidad cognitiva" (55).

-la deficiencia de la **hormona-vitamina D** constituye también otro marcador de alteración del metabolismo músculo-esquelético, dado que la evidencia observacional la relaciona directamente con debilidad y atrofia muscular, deterioro de la calidad muscular e incremento de la grasa intramuscular. Los individuos mayores son más vulnerables a la deficiencia de esta vitamina en comparación con los más jóvenes, si bien su relación con la fragilidad y su utilidad en la prevención de la misma sigue siendo ampliamente discutida (56).

-Mención a parte merece el mecanismo relacionado con la **insulina** y su enfermedad particular, *la diabetes*, su complejo sistema de funcionamiento y su interacción con la sarcopenia, la obesidad y la fragilidad. La diabetes predispone claramente a una mayor fragilidad y se asocia a una disminución funcional en las personas mayores, con unas implicaciones desfavorables de carácter individual, social y de salud pública (57). Fragilidad y diabetes van de la mano: ésta predispone a mayor número de eventos cardiovasculares, al desarrollo de otros síndromes geriátricos, y a generar efectos secundarios propios del tratamiento farmacológico (hipoglucemias). Además, la fragilidad perpetúa dichos episodios hipoglucémicos, lo que a su vez incrementa el riesgo de declive físico, cognitivo y funcional (58). Cada vez hay más evidencia de que parte del proceso de reducción de la movilidad en los diabéticos de mayor edad es la magnitud del efecto directo de la diabetes sobre el sistema músculo esquelético. Los últimos estudios sugieren que a mayor duración de la diabetes existe un deterioro de la función muscular con una disminución de la fuerza cuadricepsal (≥ 50 años) (59) y una alteración de la marcha (una marcha más lenta) en los adultos mayores (≥ 65 años) (60). Asimismo, la hiperglicemia grave y la resistencia a la insulina se asocian a una marcha más lenta de forma independiente en personas no diabéticas

por pérdida de masa muscular (61). Los mecanismos que relacionan el binomio fragilidad-diabetes exceden la pretensión de esta tesis, pero bástese la Figura 9 para hacerlo más comprensivo.

Figura 9. Vías de la pérdida muscular acelerada en la Diabetes Mellitus tipo 2.



La presencia de resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 conduce a una disminución de la autofagia (por activación de la vía m-TOR), a la degradación de proteínas musculares (a través de la ruta proteolítica ubiquitina-proteasoma), y disfunción mitocondrial (línea continua). Estos procesos conducen, en última instancia, a la pérdida de masa muscular o fuerza muscular, o ambas. Se crea un ciclo en el que la pérdida de la masa muscular y la fuerza muscular conducen a una disminución de superficie para el transporte de glucosa y posibilita la exacerbación de la resistencia a la insulina (línea punteada). La progresión de la disfunción mitocondrial también podría empeorar la resistencia a la insulina (línea punteada). El aumento de la severidad de la resistencia a la insulina estimula las vías lo que resulta en una pérdida acelerada de músculo, y el ciclo comienza de nuevo.

Adaptado de Kalyani *et al.* (62).

En cuanto a la obesidad, se desconoce si la definición simplista de ella basada en la clasificación del IMC es realmente un criterio adecuado en el adulto mayor frágil, como lo han sugerido algunos autores que sostienen que el aumento del IMC (por ej., en el

rango de sobrepeso) no necesariamente se asociaría con mayor riesgo de mortalidad en los ancianos (63). La sarcopenia y la obesidad pueden coexistir y ser sinérgicas, si bien la definición de obesidad sarcopénica todavía no ha alcanzado un consenso claro.

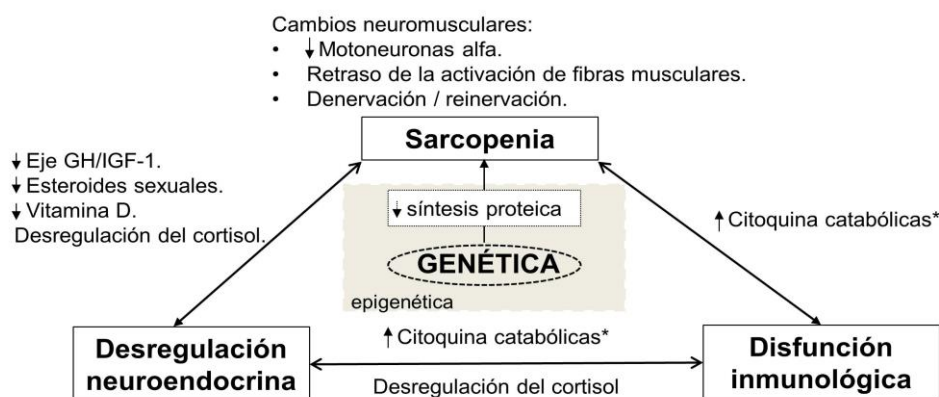
-El biomarcador que relaciona fragilidad, diabetes y obesidad es la **leptina**, una hormona peptídica producida en su mayoría por los adipocitos, y que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para así poder unirse a sus receptores. A medida que se incrementan los depósitos de grasa, va aumentando la síntesis de leptina y, por consiguiente, su concentración en sangre. Esta hormona tiene una función clave en la regulación del balance energético, el peso corporal, el metabolismo y la función endocrina, a través fundamentalmente de cambios en el apetito (64). Existen escasos estudios que relacionen fragilidad y leptina, y algunos incluso contradictorios: mientras ciertos investigadores señalan que cuanto mayor es el nivel de leptina, mayor es el riesgo de fragilidad, otros sugieren que dado que los ancianos experimentan una gran pérdida de peso, estos niveles de leptina disminuirían (65).

Hasta aquí, los biomarcadores más destacados en relación con la desregulación neuroendocrina, aunque existen otros: el aumento de **la proteína C reactiva**, la caída en la concentración de **albúmina**, los niveles de **obestatina**, **vitamina B12**, el **ácido metilmalónico**, la **gamma GT**, la **beta-2 microglobulina**, el **fibrinógeno** y otros factores de la coagulación, el **dímero-D**, la **α -1 antitripsina**, etc, que se suelen asociar a complejidad y tiene un carácter pronóstico (66).

✓ En cuanto a la **disfunción inmune**, se sabe que el envejecimiento se asocia con un incremento de los niveles de citoquinas catabólicas y proinflamatorias, como las **interleuquinas** (IL-1, IL-2, IL-6), el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF- α) y el **interferón alfa** (IFN- α), parámetros que se enmarcan en la declinación de la inmunidad humoral. A pesar de todo, ninguno de ellos ha demostrado la suficiente especificidad como para ser de utilidad en el diagnóstico y manejo clínico de la fragilidad.

La interrelación de la **sarcopenia**, la **desregulación neuroendocrina** y la **disfunción inmune** en el desarrollo de la fragilidad, sobre una base genética basal y epigenética concreta en cada individuo se recoge en la Figura 10.

Figura 10. Resumen de los cambios fisiológicos principales relacionados con la Fragilidad.



Nota. GH: hormona del crecimiento; IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo I;
*citoquinas metabólicas: IL-6, IL-1, TNF- α y IFN- α .

Fuente: adaptado de Walston (67).

1.6.2. Marcadores genéticos de la fragilidad.

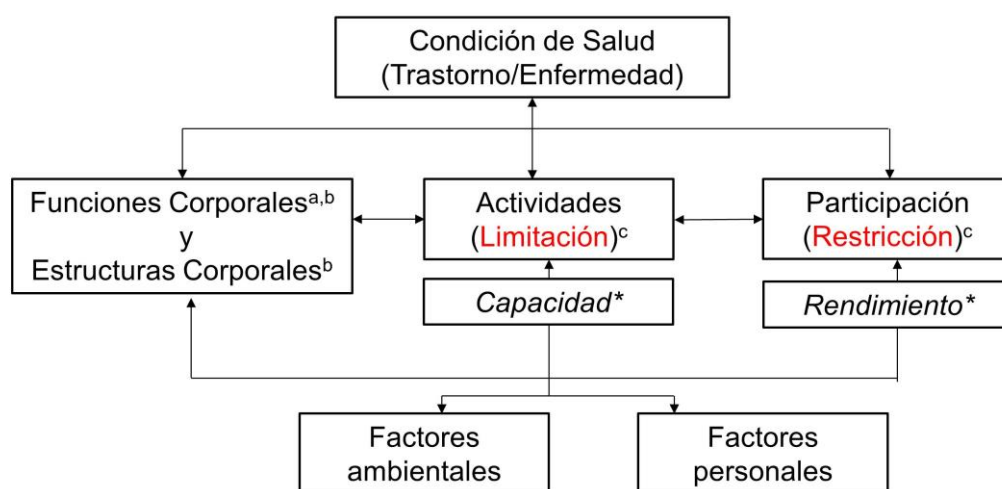
La fragilidad como entidad multisistémica viene determinada por la combinación de factores ambientales, genéticos y epigenéticos; estos últimos regulan la expresión genética diferencial en las células y podrían ser esenciales durante el desarrollo de la fragilidad (36). Los estudios de asociación genética en fragilidad se han dividido en dos grupos: aquellos que estudian la relación entre presencia de polimorfismos genéticos y la fragilidad propiamente dicha, y aquellos que estudian la relación entre polimorfismos y las manifestaciones clínicas de la fragilidad.

Para un mayor detalle explicativo de estos estudios es recomendable consultar el pormenorizado trabajo realizado por la Dra Inglés (68). A día de hoy, existe ya un nutrido elenco de marcadores genéticos identificados (anexo 3).

1.6.3. Marcadores funcionales de la fragilidad.

Antes de abordar los distintos marcadores funcionales desglosados en los siguientes subapartados, conviene establecer las premisas de qué es, cómo se define y se clasifica la funcionalidad en los adultos mayores y, en el otro extremo, qué es la discapacidad. La OMS (2001) conceptualiza **la función** como “una interacción dinámica entre la condición de salud de una persona, factores ambientales y factores personales” (69). En contraposición, definimos **discapacidad** como un término genérico para impedimentos, limitaciones de actividad y restricciones de participación. Denota los aspectos negativos de la interacción entre un individuo (con una condición de salud) y los factores contextuales de ese individuo (factores ambientales y personales). Resulta interesante remarcar las nuevas aportaciones de la OMS en la revisión de su guía CIF de 2013 sobre algunos conceptos terminológicos que ya habían descrito en 2001 y que recogemos en la Figura 11.

Figura 11. El Modelo CIF: modelo biopsicosocial del funcionamiento humano y la interacción entre sus componentes (2001).



Notas. *CIF*: Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud; *a*: incluye la parte psicológica y cognitiva del sujeto; *b*: anteriormente las estructuras y funciones corporales se designaban con el término “deficiencia”, y la CIF utiliza las deficiencias como problemas de las funciones corporales asociados con las condiciones de salud, a diferencia del sistema CIE-10 que utiliza el término como

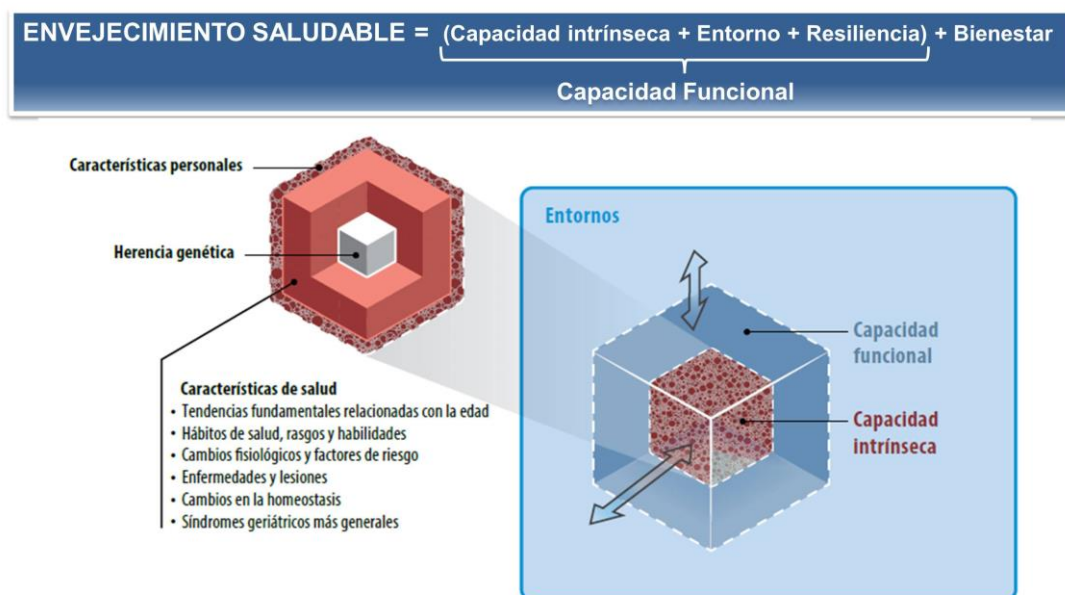
partes de un conjunto que configura una “enfermedad” (signos y síntomas). El modelo que brinda CIF es más completo: dos personas con la misma enfermedad pueden tener diferentes niveles de funcionamiento, y dos personas con el mismo nivel de funcionamiento no tienen necesariamente la misma condición de salud. Por ello el uso conjunto aumenta la calidad de los datos dentro del ámbito sanitario; c: sustituye a los términos denominados anteriormente “discapacidad” y “minusvalía” y amplían el ámbito de la clasificación para que se puedan describir también experiencias positivas; en rojo la terminología negativa de la palabra superior en negro: así, “limitación de la actividad” sustituye al término “discapacidad” y “restricción en la participación” sustituye al término “minusvalía”; *: incorporaciones conceptuales de 2013 (69).

En la Figura 11 no se incorpora la palabra discapacidad, dado que su perspectiva es desde la salud. El modelo propuesto por la CIF proporciona los medios o piezas para delinear los diferentes “constructos” y dominios; por tanto, proporciona un abordaje, desde una perspectiva múltiple, a la clasificación del funcionamiento y la discapacidad como un proceso interactivo y evolutivo. De acuerdo con el esquema, el funcionamiento de un individuo en un dominio específico se entiende como una relación compleja o interacción entre la condición de salud y los factores contextuales (ej. factores ambientales y personales). Existe una interacción dinámica entre estos elementos: **las intervenciones en un elemento tienen el potencial de modificar uno o más de los otros elementos**. Estas interacciones son específicas y no siempre se dan en una relación recíproca predecible.

La discapacidad no es un atributo de la persona, sino un complicado conjunto de condiciones, muchas de las cuales son creadas por el contexto/entorno social. Por lo tanto, el manejo del problema requiere la actuación social y es responsabilidad colectiva de la sociedad hacer las modificaciones ambientales necesarias para la participación plena de las personas con discapacidades en todas las áreas de la vida social. Como ya se mencionó en el apartado 1.2., “la salud del anciano se mide en términos de función”. La OMS, en 2015, en un paso más allá de la CIF, emite una definición de **Envejecimiento Saludable** como **el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez (70)**. ¿Y cómo define entonces la OMS la capacidad funcional?

La **capacidad funcional** comprende los atributos relacionados con la salud que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella. Se compone de la **capacidad intrínseca** (=reserva biológica= combinación de los componentes físicos y mentales) de la persona, las **características del entorno** que afectan esa capacidad y **las interacciones** entre la persona y esas características. La expresamos a través de la fórmula de la Figura 12.

Figura 12. Fórmula del Envejecimiento Saludable



Fuente: adaptado del Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud (70).

De alguna manera, tenemos que poder interpretar la fragilidad desde una perspectiva funcional, y caracterizarla a través de marcadores diseñados para tal efecto; el estido de estos marcadores permitirá identificar con más exactitud qué componentes generan la pérdida de función, cuáles se correlacionan con la morbilidad en la fragilidad y sobre cuáles de ellos podemos intervenir para revertirla, así como su combinación y adaptación a la práctica clínica.

1.6.3.1. Marcadores de rendimiento físico:

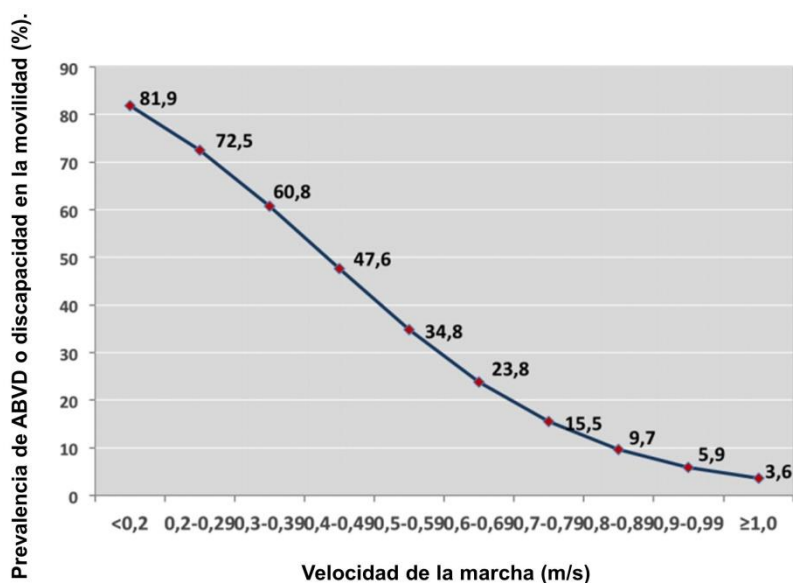
Se pueden condensar en tres grupos; los tres grupos se interrelacionan de forma clara, y también con los biomarcadores de la sarcopenia y neuroendocrinos, y con el marcador nutricional.

1.6.3.1.1. Marcadores de movilidad.

La miden a través de la cuantificación del arranque y velocidad de la marcha. Se han descrito diferentes alteraciones de la marcha relacionadas con el envejecimiento: disminución de la longitud del paso, de la cadencia, del ángulo del pie con el suelo, la pérdida del balanceo de los brazos y otros elementos del ciclo de la marcha. Sin

embargo, en lo que concierne a la fragilidad, es la velocidad de la marcha (GS), en sus distintas modalidades cuantitativas, la que se ha erigido como uno de los marcadores más fiables y potentes en la determinación de la fragilidad, así como de caídas y otros eventos adversos (71, 72); fruto de ello es su uso e inclusión en diversos modelos y escalas como ítem diagnóstico de fragilidad (30, 73, 74). La velocidad de la marcha normal en un adulto sobre una superficie plana es de 82 metros por minuto, aproximadamente, lo que equivale a 1.36 metros por segundo, teniendo en cuenta que los hombres son un 5% más rápidos que las mujeres; esta velocidad puede disminuir en un 9% o más en personas por encima de los 60 años. En líneas generales, se puede considerar que una velocidad de la marcha menor a 0.8 m/s es un indicador de fragilidad en adultos mayores de la comunidad (74). También se relaciona con un mayor deterioro funcional de ABVD y de movilidad como se muestra en la figura 13 (75); también destaca su bidireccionalidad en las comorbilidades de los pacientes: así, la velocidad de la marcha se ralentiza con el EPOC y la diabetes.

Figura 13. Prevalencia de deterioro funcional y deterioro de la movilidad en mayores de 80 años según la velocidad de la marcha.

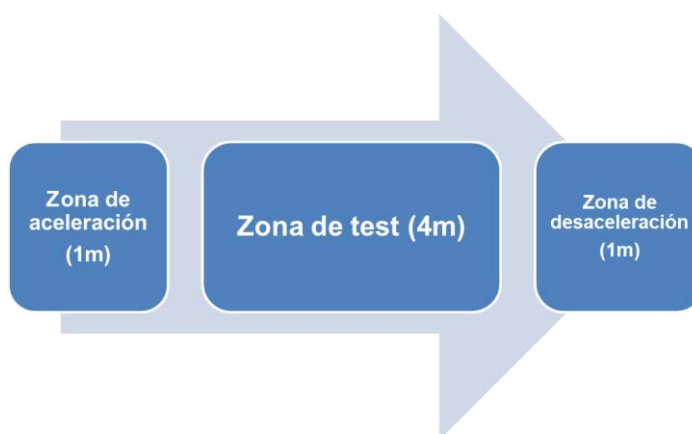


Extraído de *Cummings et al.* (75).

Existen dos modalidades de medición de la GS, dependiendo de si es **velocidad confortable** o *preferida de la marcha (CGS)* y la **velocidad rápida** o máxima **de la marcha (FGS)**.

Además, en muchos artículos, no sólo varían el componente métrico (en el numerador: metros, pies, centímetros, millas y en el denominador: segundos, minutos, hora) sino que establecen diferentes distancias recorridas en el test:

- El test de velocidad a los 4 metros, de manera que el cronómetro se activa cuando el primer pie del paciente atraviesa la primera línea (salida) y se detiene cuando el primer pie nuevamente alcanza la segunda línea (llegada), dando el margen de aceleración y desaceleración de 1 metro tanto a la salida como a la llegada. Se mide en metros/segundos (76). Este test es el sugerido por la escala Gérontopôle de cribaje de fragilidad (GFST) (73).



- Test de velocidad de los 15 pies (medida anglosajona), que equivale a una distancia de 4.5 metros, empleado por Fried et al. en su modelo de fenotípico físico de la fragilidad (30).
- Otros: test de velocidad de los 8, 10, 12 20 y 25 pies, de los 15 metros y de los 50 metros, PM6M para pacientes con EPOC.

La mayoría de los estudios usan test que cubren distancias menores a 10 metros y se puede concluir que el uso de distancias cortas como medición ofrece resultados clínicamente adecuados y fiables para valorar la fragilidad (77).

1.6.3.1.2. Marcadores de coordinación.

La miden a través de test de equilibrio y sus potenciales antecedentes/consecuencias inmediatas en forma de caídas y fracturas. Si bien existen diversos marcadores que evalúan la coordinación, destacaremos tres, por su pragmatismo y utilidad clínica:

- **El test de “Levántate y anda”**, más conocido en inglés como el **Timed Get Up and Go Test (TGUGT)** (78). Una puntuación de más de 30 segundos se correlaciona con trastorno de discapacidad y mayor riesgo de caídas (79). Ver anexo 4.

- **La Batería Breve de Rendimiento Físico** (80), más conocida por sus siglas en inglés **SPPB (Short Physical Performance Battery)**, corresponde a un grupo de 3 tipos de medidas de movilidad que evalúan el estado físico y de coordinación de las extremidades inferiores de las personas, con una validez predictiva elevada para un gradiente de riesgo de mortalidad para todas las causas (81), confinación domiciliaria (82), hospitalización (83), pronóstico de declive funcional post-hospitalización (84) y caídas (85). Las 3 pruebas que componen el SPPB (*caminar, equilibrio y levantarse 5 veces de una silla*) requieren la compleja interacción de las funciones sensoriales, cognitivas y motoras. Su fácil ejecución (para conocer cómo se realiza, ver anexo 5), dado que se realiza en pocos minutos, con escaso entrenamiento por parte de los profesionales, su equipamiento sencillo y la practicidad en la cuantificación de su puntuación (score), la convierte en una herramienta especialmente útil en la clínica geriátrica habitual en cuanto a valoración de funcionalidad, además de ser reproducible y sensible a los cambios a lo largo del tiempo.

Son escasos los estudios que establecen puntos de corte para el SPPB con relevancia clínica o datos normativos, lo que dificulta una estandarización concreta para la práctica clínica. Guralnik *et al.* (86), en el contexto de los estudios Established Populations for Epidemiologic Research in the Elderly (EPESE), presentaron valores normalizados por edad y sexo para la puntuación total de la batería y para los 3 test que la componen. En España, Abizanda *et al.* (87) han publicado valores normativos de referencia de la SPPB y de dos de sus 3 test con una muestra de base poblacional de la ciudad de Albacete, mientras que Cabrero-García *et al.* (88) fueron más precisos para la población de más de 70 años en el ámbito de atención primaria, basado en puntuaciones categóricas de la batería y sus 3 test. En líneas generales, se puede afirmar que una puntuación en el SPPB <10 es predictiva de mortalidad por todas las causas y un punto de corte ≤ 9 ejerce una buena discriminación de fragilidad, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 80% (81).

Además de predecir institucionalización y muerte, ya en la década de los 90 se demostró que el SPPB era una herramienta que permite monitorizar a lo largo del tiempo la evolución del sujeto (cambios de 1 punto son clínicamente significativos), y predice significativamente el desarrollo de dependencia, tanto en las actividades de la vida diaria como en la movilidad a 4 años (80). Esta capacidad predictiva fue demostrada en diferentes poblaciones, siempre ajustada por edad, sexo y comorbilidad. En definitiva, el SPPB es, uno de los test más validados y fiables para detectar la fragilidad y predecir la discapacidad (83, 89).

Existen otras pruebas evaluadoras de interés que pueden aplicarse en la clínica diaria:

- El **Test de Alcance Funcional** (en inglés, Functional Reach Test o FRT), prueba dinámica, simple y rápida de una sola tarea (anexo 6) (90).

- **Evaluación cronometrada de estación unipodal o apoyo monopodal** (en inglés, unipedal stance testing, UST). Se mide la duración máxima del equilibrio manteniéndose en un solo pie, sin apoyo y sin separar los brazos. Se permiten como máximo 5 ensayos y la duración máxima es de 30 segundos. Se considera que deben permanecer al menos 5 segundos con los ojos cerrados. Los ancianos de la comunidad que permanecen menos de 30 segundos parados en una sola extremidad tienen un gran riesgo de caerse y fracturarse la cadera (91).

- El **Test de Tinetti**, potente predictor de caídas, es una herramienta fiable a través de la medición de equilibrio y control postural; se correlaciona con el SPPB y con una disminución de la fuerza muscular de extremidades inferiores (92).

- La **Escala de Equilibrio de Berg** (93) que mide también el equilibrio dinámico y estático de los pacientes (ver anexo 7), especialmente de aquellos que han padecido una enfermedad cerebrovascular.

1.6.3.1.3. Marcadores de activación del metabolismo.

Medidos a través de la cuantificación de la fuerza y del ejercicio físico (o, en contraposición, la sedestación). Es indiscutible que la falta de ejercicio físico, es una de las claves de perpetuación e, incluso, de inicio del “ciclo de la fragilidad” (ver figura 7); junto con la carencia de ejercicio físico existen otros posibles factores concomitantes (como una nutrición inadecuada, un entorno nocivo, enfermedades crónicas agudizadas o no controladas, etc) que subyacen en la fisiopatología de la sarcopenia (44).

Varios estudios han evaluado la influencia del ejercicio realizado a lo largo de la vida sobre la fuerza muscular. La evidencia establece que tanto para las poblaciones jóvenes como para las mayores, el beneficio en la fuerza lograda con el ejercicio físico en comparación con el estilo de vida sedentario es claro (94, 95). Diversos autores han demostrado que el sedentarismo (conceptualmente descrito como estar menos de 4 horas de pie), fruto de la inactividad física, supone un alto riesgo de fractura de cadera en población anciana (96). Además, el riesgo de muerte prematura es mayor en aquellas personas que permanecen sentadas más de 5 horas al día, de manera que

aquellos que se sientan más de 4 horas al día tienen un 40% más de riesgo de muerte que las que se sientan menos de 4 horas diarias. Y en comparativa, aquellos que practican actividad física ligera al menos 4 horas por semana se encuentran al mismo nivel de protección que aquellos que se sientan menos de 4 horas diarias (97); sin embargo, la definición de “comportamiento sedentario” es muy heterogénea (98).

Todavía hoy día se desconocen los biomarcadores relacionados con el sedentarismo, aunque su investigación reviste gran interés para averiguar la relación entre este comportamiento sedentario, la actividad física, la fragilidad y sus eventos adversos en adultos mayores (98). Es importante reconocer que el sedentarismo no sólo incluye la falta de actividad física, sino que debe ser considerado un complejo estilo de vida perjudicial en sí mismo, impuesto especialmente en las ciudades modernas, altamente tecnificadas, diseñadas para evitar grandes esfuerzos físicos (99).

Un análisis combinado de grandes estudios longitudinales reveló que las personas que dedican 150 minutos por semana a realizar actividad física de intensidad moderada presentaban una reducción del 31% de la mortalidad en comparación con las que eran menos activas; el beneficio fue superior en los mayores de 60 años (100).

Por otro lado, la inactividad física puede ser responsable de hasta el 20% del riesgo atribuible poblacional de la demencia, y se calcula que cada año podrían evitarse 10 millones de casos nuevos en todo el mundo si los adultos mayores realizaran la actividad física recomendada (101). Así mismo, la actividad física moderada puede reducir el riesgo entre un 11% y un 15% de accidentes cerebrovasculares, siendo este efecto mayor si la actividad es más vigorosa, al reducir el riesgo entre un 19% y un 22% (102).

A pesar de los claros beneficios para la salud aportados por la actividad física según los diversos estudios, la proporción de la población que realiza los niveles recomendados de ejercicio disminuye con la edad. La Encuesta Mundial de Salud de la OMS indica que alrededor de un tercio de las personas de entre 70 a 79 años de edad, y la mitad de las personas de 80 años o más, no cumplen las directrices básicas de la OMS sobre la actividad física en la vejez (103). La prevalencia de la inactividad física es variable de un país a otro, por condicionamientos culturales y ambientales en el fondo de estas tendencias (104).

Como marcadores de activación de metabolismo podemos hacer uso de registros de actividad física computados a través de cuestionarios validados para tal efecto. Entre los más conocidos y usados destacamos dos:

- El **Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)**, en su versión larga (105) y corta (106), validado para múltiples idiomas (107). Constituye un método coste-efectivo de evaluación de la actividad física en la población general, aunque

parece sobreestimar la actividad física moderada o vigorosa de los individuos comparados con la medición a través de un acelerómetro. Según este cuestionario autoadministrado, los sujetos que invierten menos de 150 minutos por semana en actividades físicas moderadas y/o vigorosas fueron considerados insuficientemente activos. En cuanto a su aplicabilidad, si bien se usa preferentemente en individuos entre 15 a 69 años de edad, se ha demostrado también su utilidad para la identificación de sujetos frágiles, con su validación en sujetos ancianos (108). Para ver en qué consiste este cuestionario y su puntuación, revisar el anexo 7.

- El **Cuestionario de Actividad Física en el Tiempo Libre de Minnesota**, especialmente útil en mayores de 50 años o más, y que dispone de una versión corta validada (109). En términos prácticos, se estableció que la inactividad física o baja actividad física equivalente a sedentarismo viene determinada por el punto de corte de <1000 Kcal/semana (110).

También se ha demostrado como un marcador metabólico eficaz de fragilidad la medición de la fuerza muscular y la resistencia a través de aparatos de uso sencillo que objetivan la magnitud o capacidad de un músculo o un grupo de músculos de ejercer tensión contra una carga durante la contracción muscular:

- La **fuerza de presión manual o handgrip** (HG) de la mano dominante del sujeto, considerada ésta como una medición “sustituta” de la fuerza muscular total del cuerpo, ha demostrado ser un marcador independiente de mortalidad por todas las causas en la población anciana, y su valor pronóstico de eventos adversos parece indiscutible (111), aunque su mecanismo de predicción se desconozca exactamente (112). Además, forma parte de los criterios de fragilidad de fenotipo físico establecidos por Fried et al. (30). Existen múltiples aparatos mecánicos validados para proceder a la medición y la fuerza de la masa muscular puede medirse en newtons o en kilogramos (113); ver ejecución de esta prueba en el anexo 8.

Se ha descrito una disminución asociada a la edad en la fuerza de presión promedio en los países incluidos en el estudio SAGE (114) y en la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE) (104). Las mujeres suelen tener menos fuerza de presión que los hombres, y en ambos sexos la fuerza disminuye con la edad. La tasa de deterioro de la fuerza de presión fue similar en la mayoría de los países estudiados. Sin embargo, el nivel máximo alcanzado varía notablemente, ya que las personas de India y México, en general, presentan menor fuerza en todas las edades y en ambos sexos. Posiblemente estas diferencias se deban a la influencia de una combinación de factores genéticos y de los primeros años de vida, como la nutrición.

- La **potencia muscular** de los cuádriceps en el proceso de “sentadillas”, que se puede detectar a través de un **encoder lineal** (ver anexo 9): este instrumento mide la potencia cuadricepsal a través de la medición indirecta de la fuerza y variables antropométricas del sujeto, que tiene en cuenta estructuras musculares (como el psoas y la musculatura paravertebral) implicadas en el movimiento y equilibrio de la ejecución del ejercicio. Mide, por tanto, la capacidad de un individuo para ejercer una fuerza de manera rápida. A nivel operativo son menos practicables en el día a día de una consulta de Atención Primaria como marcador de cribado de fragilidad, pero resultan muy útiles para precisar el rendimiento funcional y algunos parámetros fisiológicos. Actualmente, a pesar de su validación (115), no se han establecido todavía unos rangos claros de puntuación para ejercer como herramienta de cribado de pacientes que pueden ser potencialmente frágiles.

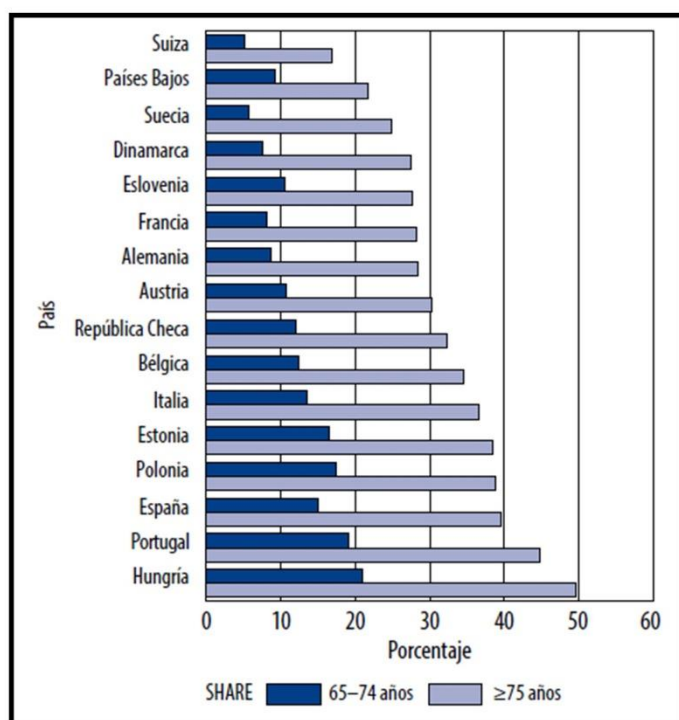
1.6.3.2. Marcadores de capacidad funcional: actividades de la vida diaria.

Retrocediendo a la Figura 10, es evidente que el deterioro de las tareas instrumentales suele preceder en el tiempo al deterioro de las actividades básicas. Por tanto, las actividades instrumentales podrían ser utilizadas como indicadores de pérdida de capacidad y ser así *marcadores funcionales* de fragilidad. En un grupo de mujeres ancianas que vivían en la comunidad, con aparente buen estado de salud, la existencia de deterioro en una o más de las **actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)** se asoció significativamente con la presencia de enfermedades crónicas, deterioro cognitivo, caídas y con una menor actividad social (116). En este mismo sentido, se ha demostrado también que la existencia de deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria también fue un factor predictivo de la aparición de dependencia durante la hospitalización en un grupo de ancianos, mostrándose una vez más que éstas son un potente marcador de riesgo de discapacidad (y prediscapacidad) (117). Otros autores sugieren que el deterioro de las AIVD ya indicaría en sí mismo que la discapacidad ya ha comenzado y, por tanto, sería un marcador tardío. Es por este motivo que se han ido proponiendo en la literatura la utilización de otros marcadores más tempranos para detectar fragilidad en etapas más precoces, entre los que destacan los tests de ejecución de actividades con extremidades inferiores (velocidad de la marcha, el SPPB, equilibrio monopodal, la fuerza prensora de la mano).

En el trabajo de Fried *et al.* (30), se halló una buena correlación entre fragilidad definida con criterios de fenotipo físico y la existencia de deterioro en al menos una actividad instrumental.

La Figura 14 resume información sobre las actividades instrumentales de la vida cotidiana de la encuesta SHARE (104). Se observa el mismo aumento de la prevalencia con la edad y un nivel de prevalencia global algo mayor. Puede que estas personas no dependan de los cuidados de otros, pero tienen un alto riesgo de tornarse dependientes. En el enfoque que se propone en este informe acerca de los cuidados a largo plazo, estas personas mayores serían beneficiaria potenciales de intervenciones para mejorar su capacidad y evitar la dependencia de cuidados.

Figura 14. Porcentaje de la población de 65 a 74 años de edad y de ≥ 75 años con una limitación para realizar una o más actividades instrumentales de la vida diaria, por país.



Nota: Estas actividades incluyen usar el teléfono, tomar medicamentos, manejar dinero, comprar comestibles, preparar comida y usar un mapa.

Fuente: (70, 104).

La capacidad funcional, pues, puede ser medida por diferentes escalas de actividades de la vida diaria ampliamente conocidas, y que se comportan como potenciales marcadores ejecutivos de fragilidad:

→ **Medición de actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD):**

- **Escala de Lawton y Brody** (118), ver anexo 10.
- **Escala VIDA** (119).

→ **Medición de actividades básicas de la vida diaria (ABVD):**

• **Índice de Barthel**, (120) ver anexo 11. Su utilidad en el campo de la detección de la discapacidad y su asociación con síndromes geriátricos y eventos adversos, así como marcador de mortalidad de forma independiente, es ampliamente conocida y ha sido extensamente validada (121,122).

• **Índice de Katz** (123), cuestionario con 6 ítems dicotómicos, que abarca las seis funciones humanas básicas: baño, vestido, uso del lavabo, movilidad, continencia y alimentación; por su similitud con el Índice de Barthel y dado que éste ha sido más usado en la literatura, el índice de Katz ha sido desplazado por éste último.

1.6.4. Marcadores nutricionales de la fragilidad.

El estado nutricional, los hábitos dietéticos, el tipo de alimentación y los nutrientes consumidos son parámetros fundamentales que son estudiados para determinar su relación con la fragilidad (124). El concepto de **malnutrición** se ha vinculado precisamente con muchos de los otros componentes de la fragilidad, como el físico y el deterioro cognitivo (125) proporcionales de la ingesta calórica y de los nutrientes de una persona. Abarca tres grandes grupos de afecciones:

-la **desnutrición**, que incluye la insuficiencia ponderal (un peso insuficiente para la edad), generalmente debido a deficiencia en la ingesta de calorías y proteínas,

-la **malnutrición de micronutrientes**, que incluye las carencias de micronutrientes (falta de vitaminas o minerales, como el hierro, yodo, etc), y

-la **sobrealimentación**, que incluye el sobrepeso, la obesidad y otras enfermedades relacionadas con la alimentación que comportan un aumento descompensado del peso (resistencia a la insulina, ya sea con o sin DM2, por ejemplo).

La malnutrición puede comportar sarcopenia, especialmente en edades avanzadas. Al producirse una pérdida de masa corporal magra, se produce un descenso de la tasa metabólica y viceversa, así como una pérdida de micro y macronutrientes acompañantes y/o una sustitución de la misma por grasa en el caso de

sobrealimentación y sedentarismo. Además, las personas mayores se encuentran en riesgo de malnutrición debido a múltiples causas, entre las cuales podemos destacar alteración de la percepción sensorial, por la pérdida de la función gastrointestinal y de la homeostasis hídrica y electrolítica, inadecuada salud bucal, polifarmacia, enfermedades crónicas (dolor, deterioro cognitivo que comporte disfagia, depresión, por ejemplo, y lo que podríamos llamar “cascada de problemas”), circunstancias adversas como hospitalizaciones y aislamiento social, entre otras.

Los ancianos con malnutrición proteica energética enferman más y, como consecuencia, se desnutren más (126). La malnutrición también se asocia a una alteración de la respuesta inmunológica de manera que son más susceptibles a infecciones oportunistas. Cabe destacar la importancia de las proteínas en el síndrome de la fragilidad, algunas de ellas claves, como la alanina transferasa, el enzima responsable de la conversión del aminoácido alanina en alfa-cetoglutarato (el primer paso en la gluconeogénesis), que a su vez se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad. En cuanto a los micronutrientes, destacar que uno de los transportadores del zinc, el ZnT5, es regulado mediante metilación, proceso que aumenta a medida que avanza la edad, disminuyendo el transporte de este mineral. La relevancia de este hecho viene determinada por las funciones clave del zinc en el organismo: regulación de la expresión génica, capacidad dentro de la respuesta inflamatoria e inmune y sistema antioxidante. Los niveles bajos de zinc alteran a su vez el cobre, y este proceso se asocia al aumento de la anorexia y caquexia de la fragilidad y a la mortalidad. El alto nivel de cobre relacionado con el bajo nivel de zinc ha sido propuesto como herramienta o marcador micronutriente en la detección de la fragilidad (127). La calidad de la dieta, la elección de alimentos saludables y la cantidad y variedad de las comidas se correlacionan con la fragilidad (128, 129). Los niveles séricos de carotenoides, vitamina D, vitamina B6 y ácido fólico (B9) difieren entre mujeres mayores frágiles, prefrágiles y robustas (125). También se pueden considerar biomarcadores micronutricionales de la fragilidad a la homocisteína, la vitamina B12 y la albúmina (130). En cuanto a las proteínas, su consumo elevado se ha asociado a un menor riesgo de incidencia de fragilidad (131). No obstante, los estudios del efecto de intervenciones consistentes en el uso de micronutrientes en dietas evaluadas en estudios experimentales son escasos en comparación con los estudios transversales, longitudinales y de cohortes.

En relación al IMC y la fragilidad, los estudios al respecto han generado controversia: se ha publicado la asociación significativa entre fragilidad y obesidad (132), mientras que Hubbard *et al.* señalaron la relación en U entre IMC y fragilidad (133) y, sin embargo, Frisoli y *col.* no encuentran asociaciones significativas (134). Mientras que tradicionalmente se ha ligado fragilidad a pérdida de peso, por estar relacionada con la sarcopenia –además de ésta, hay otras causas de pérdida de peso: anorexia, mal

absorción, hipermetabolismo, caquexia y deshidratación- no debemos olvidar el concepto más novedoso de obesidad sarcopénica. Los ancianos con este tipo de obesidad tienen una función física peor y mayor discapacidad que aquellos que presentan sarcopenia pero no son obesos (135).

A pesar de los avances conseguidos, muchos de los pacientes malnutridos son aún poco identificados en los exámenes clínicos habituales. Además, la ausencia de un método de valoración nutricional considerado *gold standard* dificulta el diagnóstico. Destacamos aquí los más usados en nuestro ámbito

- El **Mini-Nutritional Assessment** o **MNA** se ha convertido en el método validado más ampliamente utilizado como herramienta de valoración nutricional, con un pre-test de cribaje (136); atiende aspectos de la historia dietética, datos antropométricos, bioquímicos y valoración subjetiva. Se correlaciona con el diagnóstico clínico y además predice mortalidad y complicaciones (ver anexo 12). Cuando el MNA identifica ancianos en riesgo, éstos frecuentemente son identificados como frágiles, dato no sorprendente ya que los componentes del MNA son también claves en la fragilidad, pues incluye pérdida de peso, baja ingesta de alimentos y fuerza. Por este motivo, todos aquellos sujetos con una puntuación en el MNA que le sitúe en riesgo de malnutrición deben ser estudiados como frágiles (136,137). Existe una franca asociación entre los criterios de Fried y esta escala, de manera que se ha comprobado mediante un estudio transversal que a medida que disminuía la puntuación del MNA existía una mayor proporción de sujetos frágiles (138).

Existen otras escalas de valoración nutricional, como la **Valoración Global Subjetiva** o **VGS** y el cuestionario **“DETERMINE su salud nutricional”** (139), escala utilizada de forma generalizada por los equipos de atención primaria de Estados Unidos para valorar el estado nutricional de la población anciana ambulatoria.

1.6.5. Marcadores mentales de la fragilidad:

1.6.5.1. Marcadores cognitivos.

Existe una opinión creciente que propone incluir la dimensión cognitiva como un componente clave en la definición del individuo frágil, dado que la detección de su deterioro afinaría la validez predictiva de la definición de la fragilidad (140, 141), de eventos adversos y de discapacidad, incluso en sujetos prefrágiles (142). Inspirados por incorporar el concepto de “fragilidad cognitiva” a la práctica clínica y su evaluación

conjunta con la fragilidad física, cada vez son más los autores que desarrollan y validan herramientas de evaluación de este aspecto neurológico con el objetivo de detectar precozmente a sujetos frágiles o prefrágiles en la práctica clínica (55, 143).

Aunque todavía no se ha aclarado la relación entre la fragilidad física y cognitiva (144), las investigaciones recientes apuntan a que el deterioro del rendimiento físico, ya sea medido a través de la velocidad de la marcha o por medio del SPPB, se asocia de forma independiente con el deterioro cognitivo (72, 145), y a su vez, algunas actividades instrumentales y de ejecución, como es la conducción en gente mayor, se ven truncadas por la comorbilidades y alteraciones sensoriales en tanto que éstas se acompañan de una velocidad disminuida del procesamiento cognitivo (146).

A su vez, el SPPB y la velocidad de la marcha se pueden alterar en las fases iniciales del deterioro cognitivo, por lo que estos marcadores físicos podrían ser buenos predictores de fragilidad cognitiva (147). El hecho de que individuos con Enfermedad de Alzheimer (EA) y enfermedad cardiovascular presenten una peor movilidad, determinada por la disminución de la velocidad de la marcha y del score del SPPB, que aquellos que sólo tiene la EA es clínicamente relevante en cuanto a que la enfermedad cerebrovascular es potencialmente prevenible (148). Además, las revisiones en los últimos años parecen fundamentar la hipótesis de que una vida más activa, y que incluya una mayor red social, protege de la demencia a adultos de avanzada edad (149), pudiendo prevenir entonces la fragilidad cognitiva.

En cuanto a la evaluación del estado cognitivo, ésta ha de incluir una anamnesis (con el paciente y sus cuidadores) pormenorizada del estado mental así como la realización de test neuropsicológicos, que pueden usarse como marcadores de fragilidad cognitiva, como ahora detallaremos. En caso de detectar deterioro cognitivo, la evidencia recomienda evaluar la presencia de complicaciones nutricionales, caídas o alteraciones del comportamiento a través de otros marcadores, a través de la Valoración Geriátrica Intergral (VGI); se sugiere un estudio de déficit auditivo y visual antes de la evaluación cognitiva, que puede estar claramente interferida en presencia de cualquiera de estos déficits.

Los test comúnmente más usados como detectores de deterioro cognitivo en nuestro medio son:

- La **Mini prueba del Estado Mental**, también llamado Mini-Examen del Estado Mental, en inglés Minimental State Examination (**MMSE**) (150). El Mini-Examen Cognoscitivo del Lobo (**MEC** de Lobo) es la versión adaptada y validada en España del MMSE (ver anexo 13) (151). De ésta, existen a su vez dos versiones, de 30 y de 35 puntos, siendo la de 30 puntos un instrumento más útil para comparaciones internacionales.

- Test de Pfeiffer (152): cuestionario heteroadministrado en población general.
 - **Test del Dibujo del Reloj** (153) con dos modalidades de prueba: Test del reloj a la orden y Test del reloj a la copia.
 - La **Evaluación Cognitiva Montreal** (154), llamada en inglés Montreal Cognitive Assessment (**MoCA**).
 - El **Cribaje Rápido de Deterioro Cognitivo Leve** (en inglés, quick mild cognitive impairment screen, **QMCI**) (155), especialmente diseñada para personas mayores que ha demostrado ser una escala de evaluación neurocognitiva más sensible y específica que el MMSE a la hora de diferenciar entre deterioro cognitivo leve, normalidad o demencia. Correlaciona adecuadamente con la Escala de Lawton & Brody y la clasificación clínica de la demencia (CDR). El rango de puntuación va de 0 a 100.
- ➔ Existen **otras** baterías de test cognitivo: el Fototest, el Memory Impairment Screen, el Mini-Cog®, etc (156).

1.6.5.2. Marcadores psicoemocionales.

Los elementos psicológicos y emocionales pueden influir (negativa o positivamente) sobre el envejecimiento, haciéndolo más o menos saludable. Según sean los cambios psíquicos así repercutirán en los diversos estados físico, cognitivo y nutricional del sujeto. De aquí se deriva el reconocimiento de potenciales marcadores de esta dimensión en el desarrollo de la fragilidad, siendo estos parcialmente modificables. En la vejez las alteraciones de esta índole son frecuentes, en un formato similar al de otras etapas vitales (tal como la adolescencia), pero con un empeoramiento de adaptabilidad o resiliencia.

Resulta complejo desgranar si los factores psíquicos de la fragilidad son causa o efecto de la misma, y a su vez estos están ligados a los sociales. Se incluye en estos supuestos las experiencias tempranas, educación, estatus económico, empleo y condiciones laborales, vivienda y entorno, y acceso a sistemas efectivos de prevención y tratamiento de la salud. En cualquier caso, los expertos en esta materia coinciden en la necesidad de recogerlos como determinantes, ya sean considerados como marcadores o como conceptos comórbidos. Hallazgos recientes en el Estudio Mexicano de Nutrición y Marcadores Psicológicos de Fragilidad (la cohorte Coyoacán) (157) han demostrado que no tener pareja, no participar en decisiones importantes, y tener una mala percepción de la propia situación económica se correlacionan con

fragilidad prevalente. Por lo tanto, el perfil psico-social no puede desligarse y debe valorarse de forma sistemática cuando queramos evaluar la fragilidad.

→ En la línea de los **trastornos afectivos**, tenemos como marcadores la **depresión** y la **ansiedad**; estos suelen repetirse a lo largo de la vida en la población vulnerable a estas afecciones. Debido al aumento del riesgo de acontecimientos adversos en la vida, cabría esperar episodios de trastornos afectivos cada vez más frecuentes en la vejez y especialmente prevalente en adultos mayores frágiles institucionalizados (entorno al 10%) (158). Además, 1 de cada 10 ancianos de la comunidad sufren síntomas de depresión subclínica (159). Por otro lado, la prevalencia estimada de los trastornos de ansiedad en la población de edad avanzada es del 6% al 10%, levemente inferior a la prevalencia estimada de los trastornos de ansiedad en los adultos más jóvenes, pero aun así representa una causa importante de discapacidad (160). Los trastornos de ansiedad y la depresión a menudo se presentan juntos. Alrededor del 13% de las personas mayores que sufren algún trastorno de ansiedad también tienen un trastorno depresivo, y el 36% de las personas mayores con depresión presenta un trastorno de ansiedad concomitante (70, 161). La tasa de mortalidad en las personas frágiles con depresión comporta un riesgo 2,5 mayor de mortalidad que aquellas frágiles que no están deprimidas (162). Además, algunas combinaciones de enfermedades tienen efectos particularmente adversos en el funcionamiento; por ejemplo, la depresión presenta un efecto sinérgico agravante en combinación con la insuficiencia cardíaca, la artrosis y el deterioro cognitivo (163).

En este sentido destacamos las escalas más utilizadas para valorar este tipo de marcadores:

- **Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)** (164) (ver anexo 2).
- **Escala de Depresión y Ansiedad de Goldberg** (165).
- **La Escala de Depresión Geriátrica (GDS)** o test de **Yesavage** (166).

→ Los **trastornos del sueño** (somnolencia e insomnio, ya sea por síndrome de apnea-hipoapnea del adulto, piernas inquietas, etc, y agravadas por otras patologías, o bien por fármacos) se relacionan íntimamente con la depresión y la ansiedad y se correlacionan también con fragilidad. La eficiencia del sueño y sus múltiples fases disminuyen conforme avanza la edad y se interrumpe por cambios en la melatonina, GH, cortisol, interleuquinas y el sistema renina-angiotensina (RAS), el deterioro

cognitivo, la polifarmacia, el dolor, entre otros, afecta de forma significativa la calidad del sueño y se correlaciona con caídas (162).

Nombremos los marcadores psico-sociales y de calidad de vida más relevantes en fragilidad del anciano:

- **Escalas** que evalúan **el sueño** en población adulta, muy numerosas (167), pero de las que destacan el Sleep Timing Questionnaire (SQT), que no es específica de ancianos, y la Athens Insomnia Scale (AIS).

→ **La calidad de vida percibida** también resulta un buen marcador de fragilidad, tal y como se recogen en los test evaluadores para tal efecto, entre las de mayor uso en ancianos destacamos:

- el **EuroQol** en su versión larga y abreviada **EuroQol-5D** (168); la **Escala Visual Analógica (EQ-EVA) de salud percibida** incluida en el **Cuestionario Europeo (EQ) de Salud** (169); también debemos resaltar **el cuestionario de Salud SF-36** y su versión abreviada, **SF-12** (170).

1.6.6. Marcadores sociales de la fragilidad.

En cuanto a las **relaciones sociales**, destacar que son un componente importante del Envejecimiento Saludable porque, cuando son positivas, pueden producir recursos como la confianza y el apoyo social. Además, las relaciones de familia tienen una importancia distinta de las que se establecen con amigos y vecinos. Las personas mayores se benefician directamente de las interacciones positivas con las redes sociales e indirectamente al residir en una comunidad con un alto grado de participación y cohesión social (171). Las redes sociales sólidas pueden aumentar la longevidad y mejorar la calidad de vida de las personas mayores, protegerlas del deterioro funcional y promover su resiliencia (172). De hecho, los condicionantes de mayor *vulnerabilidad social*, que vienen determinados por las etapas tempranas de la vida, se asocian a mayor mortalidad (173). No obstante, pese a los beneficios de las relaciones sociales, los adultos mayores en ocasiones pueden sentir las como una carga. Por ejemplo, atender a un cónyuge por un largo período muchas veces afecta la salud mental del cuidador y su capacidad para aprovechar otras oportunidades, como aumentar la diversidad de establecer nuevas redes. Asimismo, criar a los nietos puede hacer que los abuelos sientan una presión económica, emocional y física adicional (70). Es importante reconocer, de cara a las intervenciones en este sentido, que los determinantes sociales pueden ser modificables.

Un estudio, llevado a cabo por un grupo en Hertfordshire, en el Reino Unido, empleando datos del Estudio de Cohortes Hertfordshire, ha mostrado que la fragilidad (definida según los criterios del fenotipo físico de Fried *et al.*) está en gran parte determinada por las inequidades sociales entre niveles de educación, posesión de una vivienda, o disponibilidad de coche (174).

Cuando hablamos del dominio social, las condiciones a las que se refiere este concepto no sólo tiene que ver con la relaciones del entorno familiar y personal del anciano, si no también de las condiciones de la vivienda y del barrio, así como de la convivencia; estas circunstancias se conceptualizan, al fin y al cabo, en la idea de **aislamiento social**, ligado al de “capital” social (si participa socialmente, si dispone de red social o está socialmente aislado, si recibe el soporte que necesita para su vida cotidiana, etc); del aislamiento social se infieren nuevos marcadores (algunos de ellos conectan la parte afectiva con la del entorno):

→ el marcador “**vive solo**” es una entidad propia ampliamente utilizada para identificar personas posiblemente aisladas. Es una información fácil de obtener, aunque poco específica, si bien se sigue usando como criterio en algunos cribajes de fragilidad como luego veremos (cuestionario de Barber, la GFST).

De todos modos, no es lo mismo “vivir solo”, que “estar solo” ni que “sentirse solo”; de esta deriva surge

→ el marcador de “**sentimiento de soledad percibida no voluntaria**”, que correspondería a la parte afectiva del aislamiento social. Las estimaciones de la prevalencia de la sentimiento de soledad como componente de la fragilidad entre las personas mayores que viven integradas en la comunidad van del 7% al 17% (175) y es un determinante de mortalidad (176). Las dos escalas más usadas para valorar cómo la persona percibe su soledad son:

- La escala de UCLA (177).
- La escala de Gierveld (178).

→ Otro marcador de aislamiento social es el **soporte social**. Dentro de este apartado podemos concretar el “real” y el “percibido”. Así destacamos tres escalas que “miden” de algún modo el soporte y funcionamiento social:

- **La escala de Gijón**, que mide globalmente el riesgo socio-familiar del anciano (179) y recoge 5 áreas de valoración global: situación familiar, situación económica, vivienda, relaciones sociales y apoyo de las relaciones sociales.

- El **cuestionario Apgar familiar**, que evidencia cómo la persona percibe el funcionamiento de su familia en un momento determinado (180).

- El **Cuestionario de apoyo social-funcional percibido de Duke** (181), que mide el soporte social “percibido” por la persona, que no necesariamente ha de coincidir con el real.

→ Otro marcador de aislamiento social es el **entorno**, que incluye aspectos concretos como la vivienda, las barreras arquitectónicas y los ingresos económicos, entre otros. Tales características se miden también en los apartados de escalas ya mencionadas en el punto anterior.

→ Otro marcador de riesgo social que hace a un anciano frágil es el **maltrato**: éste tiene consecuencias físicas graves, como dolor, lesiones e incluso la muerte, y efectos psicológicos como estrés y depresión, además de aumentar el riesgo de que la persona mayor sea hospitalizada o enviada a una residencia de personas mayores (182). Estos efectos pueden ser particularmente importantes en las personas mayores que padecen deterioro de la capacidad intrínseca y tienen menos resiliencia para hacer frente a las lesiones físicas y psicológicas que puede producir el maltrato. Aunque no se cuenta con suficientes datos rigurosos, especialmente de contextos institucionales, se ha calculado que la prevalencia del maltrato de las personas mayores en los países de ingresos altos o medianos (fuera del ámbito institucional) es de entre el 2.2% y el 14% (70).

1.7. La fragilidad y el uso de medicamentos.

En líneas generales, las personas mayores acumulan multimorbilidad, lo que obliga a tratamientos farmacológicos diversos que, en muchas ocasiones, derivan en polifarmacia; ésta puede ser apropiada para las afecciones particulares que tratan pero pone al paciente en riesgo de interacciones farmacológicas y efectos secundarios nocivos (183). Además, el riesgo de tales interacciones en ancianos con comorbilidad y fragilidad puede limitar el uso de tratamientos farmacológicos potencialmente beneficiosos (184). Asimismo, a medida que el cuerpo envejece, los efectos de los fármacos también cambian y el mal manejo de los medicamentos puede aumentar con la edad. Por lo tanto, es imperioso mejorar el uso de los medicamento prescritos a las personas mayores, además de implementar prácticas apropiadas de prescripción y

desprescripción. Por otro lado, en muchos casos, en la dinámica de salud de las personas mayores frágiles también entra en juego la necesidad de incorporar complementos alimenticios, vitaminas y micronutrientes que también tiene sus efectos sobre determinados fármacos; además, es frecuente que el anciano se automedique, ya sea con fármacos de venta sin receta, con complementos dietéticos e incluso con medicamentos antiguos almacenados en botiquines caseros (185). Hay que añadir que, tradicionalmente, en la mayoría de ensayos clínicos farmacológicos se excluyen pacientes con características de fragilidad, lo que dificulta el estudio real de los fármacos sobre su fisiología alterada (186). Es por todo ello que en la fragilidad, el manejo farmacológico puede ser sumamente complejo.

Se define como “polimedicación”, “plurifarmacia” o “polifarmacia” al consumo de forma continuada durante los últimos 6 meses de 6 o más principios activos en un mismo sujeto. Hoy sabemos que el 88.9% de las personas de ≥ 65 años de nuestro entorno toma algún medicamento, elevándose esta cifra al 93.4% cuando se consideran a los mayores de 75 años, siendo esta cifra equivalente al 70% del total del gasto farmacéutico en España. En la población sueca, el número promedio de medicamentos fue de 3.4 por persona, y aumentó a cinco entre los ancianos en 70 y 79 años, y a 6.6 en los mayores de 90 años (187). La polimedicación no sólo conlleva riesgos considerables en cuanto a las interacciones farmacológicas mentadas, sino también reacciones adversas (RAM o reacciones adversas medicamentosas), errores de medicación (duplicación de dosis u olvidos sistemáticos, por ejemplo) o descenso en la eficacia de los fármacos por las peculiaridades farmacocinéticas (lo que el organismo hace con el fármaco, referido a su absorción, distribución, metabolización y eliminación) y farmacodinámicas (lo que el fármaco hace con el organismo, referido a su acción farmacológica en su vertiente terapéutica y de eventos indeseables de la fragilidad) o por falta de adherencia a los tratamientos, con el peligro potencial que todo ello supone. En el estudio australiano liderado por Runganga *et al.* se puso de manifiesto que una polifarmacia de cinco a nueve medicamentos estaba presente en el 46.7% de los pacientes y más de 10 fármacos se daban en el 39.2% de los pacientes (188). Un mayor número de medicamentos se asoció con una mayor comorbilidad y también con una mayor fragilidad. Al final del estudio, los pacientes del grupo con menos de cinco fármacos presentaban mejor actividad y menos caídas. Los pacientes con persistencia de polifarmacia presentaron mayor fragilidad, más caídas y peores resultados funcionales (188).

Sin embargo, hemos de considerar que existen dos tipos de polifarmacia: *la apropiada* (que alarga la esperanza de vida del anciano frágil) y *la problemática* (cuya combinación genera claros perjuicios de salud).

Hacer una revisión exhaustiva de las posibles **interacciones farmacológicas** en el anciano escapa a las posibilidades y objetivos de esta tesis; no obstante, se deben

tener en cuenta una serie de consideraciones sobre las mismas, especialmente cuando se asocian fármacos con margen terapéutico estrecho (189).

Por otro lado, las **reacciones adversas a medicamentos** (RAM) en el anciano frágil están relacionadas con interacciones farmacológicas entre ellos. Un estudio europeo encontró que el 46% de los pacientes ancianos de seis países tenían por lo menos una interacción farmacológica potencialmente significativa. Se conoce que a mayor cantidad de fármacos prescritos, mayor probabilidad de interacciones entre ellos (190). El riesgo de caídas se correlacionó con el número de medicamentos, en especial benzodiazepinas, diuréticos o anticolinérgicos, tomados por el paciente, independientemente de su edad y nivel de discapacidad (191). Distintos estudios fármaco-epidemiológicos indican que la incidencia de RAM en general, se duplica entre los 60 y los 70 años, independientemente del tipo de medicación que se maneje, lo que nos obliga a tener en mente que en personas de más de 70 años cualquier medicamento puede producir una reacción adversa (192). La prevalencia de RAM en el anciano es elevada. Se ha calculado que hasta un 35% de los pacientes ambulatorios y un 40% de los ancianos hospitalizados experimentan una RAM. Además, aproximadamente el 10% de visitas a urgencias se atribuyen a una RAM. Además, los pacientes que toman más de cinco medicamentos tienen cuatro veces más probabilidad de ser hospitalizados de urgencia que los que toman un menor número de medicamentos (192).

Los grupos farmacológicos relacionados más frecuentemente con RAM fueron los anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), medicamentos cardiovasculares, diuréticos, antibióticos, anticonvulsivos, benzodiazepinas y medicamentos hipoglucemiantes (193). Un apartado especial dentro del campo de las RAM es la prescripción de medicamentos inadecuados para el anciano, que constituye una de las principales causas de RAM asociadas a un aumento de ingresos hospitalarios, siendo además una de las principales causas de defunción (191).

Se consideran **prescripciones inadecuadas** (PI) las que emplean fármacos potencialmente lesivos o que, siendo correcta la indicación, se prescriben a dosis inadecuadas, tóxicas, insuficientes o durante un tiempo superior al indicado (ver anexo 14). Asimismo, se consideran PI cuando se emplean fármacos de utilidad terapéutica baja y sin eficacia demostrada por ensayos clínicos controlados. En España, consumen al menos un fármaco inadecuado el 97% de los ancianos ingresados en residencias y el 61% de los atendidos en su domicilio. Además, el consumo de fármacos inapropiados se asocia con un mayor número de patologías, un mayor consumo de medicamentos y un aumento de eventos adversos (194).

1.8 ¿Son todos los adultos mayores frágiles? Prevalencia de la fragilidad.

No todo adulto anciano o considerado “mayor” es frágil. Se puede afirmar que la fragilidad sí es una entidad interdependiente de los procesos compartidos subyacentes del envejecimiento, pero independiente de discapacidad y comorbilidades (ver Figura 6). A pesar de la importante asociación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad, entre un 23% y un 26% de los mayores frágiles no presentan discapacidad ni comorbilidad (40,195).

Lo que sí se ha demostrado con contundencia es que la prevalencia de la condición de fragilidad se incrementa con la edad (196). Su prevalencia oscila ampliamente según las cohortes y la variabilidad de la muestra, la metodología de las valoraciones, la heterogeneidad de las enfermedades, los estilos de vida, la dieta y, especialmente, del modelo de detección utilizado.

En líneas generales, la prevalencia de fragilidad y prefragilidad en mayores de 65 años en los Estados Unidos se sitúa del 12% al 59.9% respectivamente; en esta región, la fragilidad se ha relacionado con ser afroamericano, tener un menor nivel educativo o menores ingresos, padecer enfermedades crónicas, y con la discapacidad (30). En el Reino Unido es del 14% y 60.3% respectivamente (197). En España se ha detectado en torno al 8.4% (IC95% 7.1-9.8) de fragilidad y un 41.8% de prefragilidad en la población mayor o en torno al 10.3% (IC95% 8.2-12.5) (198). Estas cifras oscilan si atendemos al método de recogida: en un estudio que utilizó 3 instrumentos autocumplimentados (cribado postal), la prevalencia de fragilidad oscilaba entre el 40 y el 59% (199); también varían si se establecen diferentes puntos de corte etarios: por encima de los 70 años, la prevalencia es del 16.9% (38) y cae al 8.5% si consideramos aquellos por encima de los 75 años (200), lo cual entraría en contradicción con el hecho demostrado de que la fragilidad aumenta con la edad.

La prevalencia también varía según el modelo operativo usado. Así, si tomamos el modelo fenotípico de Fried *et al.* (30), la prevalencia global de fragilidad en la población analizada fue del 6.9%. En cambio, con el modelo de acumulación de déficits de Rockwood y colaboradores, que aplicaron el FI-CGA en una población de adultos de edad avanzada que vivían en la comunidad en Canadá, se estimó una prevalencia de fragilidad del 22.7%, siendo las puntuaciones más altas más predictoras del riesgo de muerte (201).

En España se han realizado seis estudios de cohortes longitudinales sobre envejecimiento y todos comparten la definición de fragilidad de Fried *et al.* :

-Peñagrande, Madrid: 10.3% en mayores de 64 años, 19.1% en mayores de 74 años (195).

-FRALLE, Lleida: 9.6% mayores de 74 años (200).

-FRADEA, Albacete: 15.2% en mayores de 69 años (38).

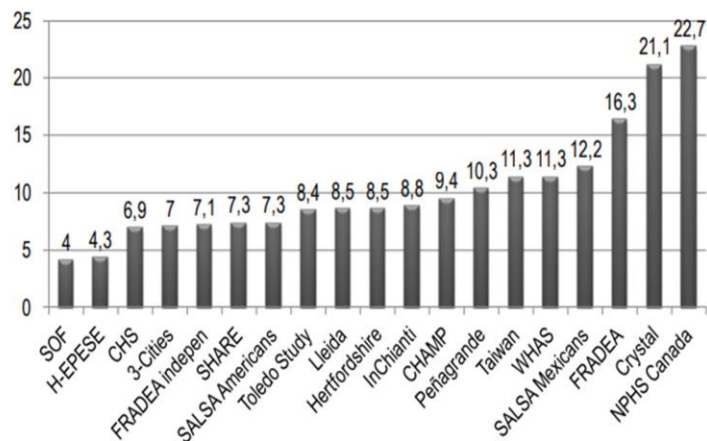
-Leganés, Madrid: 20.4% en mayores de 74 años (202).

-Octabaix, Barcelona: 20% en mayores de 85 años (203).

-Envejecimiento Saludable (ETES), Toledo: 8.4% en mayores de 64 años, 20% entre los 80 y los 84 años, 27.3% en mayores de 84 años (Ministerio de Sanidad, 2014).

Un extenso estudio europeo estimó que la prevalencia de fragilidad en las personas de 50 a 64 años era del 4.1%, y que aumentaba al 17% a partir de los 65 años (204). Este mismo estudio reveló que la prevalencia de la prefragilidad en esas edades era del 37.4% y el 42.3%, respectivamente. Tanto la fragilidad como la prefragilidad varían notablemente entre países (Figura 15), siendo más frecuentes en el sur de Europa. Estos resultados concuerdan con las estimaciones de Japón y la República de Corea, que establecen que la prevalencia de fragilidad en ambos países es de alrededor del 10% (205). La fragilidad puede ser aún más frecuente en los países de ingresos bajos y medios (206-208), y es más común en las mujeres y en las personas de nivel socioeconómico bajo (209).

Figura 15. Prevalencia de fragilidad según los principales estudios internacionales.



SOF: Study of Osteoporotic Fractures. H-EPESE: Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. CHS: Cardiovascular Health Study. FRADEA: Fragilidad y Dependencia en Albacete. FRADEA indepen: Sujetos del estudio FRADEA independientes para actividades básicas de la vida diaria de la comunidad. SHARE: Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe. CHAMP: Concord Health and Ageing in Men Project. WHAS: Women's Health and Aging Study. SALSA: San Antonio Longitudinal Study of Aging. NPHS: National Population Health Survey Canada.

Fuente: (40).

1.9. ¿Cómo podemos detectar la fragilidad en la práctica clínica?

Los profesionales que atienden al anciano necesitan utilizar instrumentos de uso clínico sencillo que les ayuden a la detección de aquellos frágiles que más se puedan beneficiar de una posterior evaluación integral, exhaustiva e interdisciplinaria y de un tratamiento precoz para lograr su desaceleración y/o su reversibilidad, según en qué estadio se encuentren. Idealmente, deberían ser herramientas pragmáticas, sensibles y validadas que incluyan algunos de los marcadores más relevantes ya mencionados, y que pudieran ser puestas en práctica por cualquier clínico que trate con el paciente, independientemente de su grado de especialización en la atención al anciano.

La detección de la fragilidad como síndrome geriátrico propio, con posibilidad de ser revertida en las etapas incipientes o no tan avanzadas, **compete especialmente a los profesionales de Atención Primaria** (210), quienes realizan un seguimiento cercano y continuado de la población envejecida: ellos son los que pueden detectar la fragilidad individual precozmente para actuar de forma preventiva en la preservación de la funcionalidad del sujeto frágil.

La Sociedad Geriátrica británica no recomienda un cribaje sistemático poblacional de la fragilidad, pero invita a que cualquier interacción que se produzca entre salud y servicios sociales en ancianos que se visiten en consulta o en la comunidad pueda servir para evaluar fragilidad. Así, una velocidad de la marcha < 0.8 m/s, un TGUGT > 10 segundos y una puntuación de la herramienta PRISMA-7 ≥ 3 (que luego comentaremos brevemente) pueden ser indicadores de fragilidad. Otras presentaciones clínicas, como las caídas, el delirio o la inmovilidad aguda, pueden señalar ya la presencia de fragilidad (211). Además, las medidas repetidas de rendimiento físico han demostrado correlacionarse adecuadamente con la pérdida funcional del adulto vulnerable, incluso con períodos de hasta 20 semanas, y pueden ser muy útiles en investigación (212).

El consenso de nuestros expertos nacionales recomienda la detección oportunista de fragilidad en personas mayores de 70 años que acudan por cualquier causa a su centro de primaria de referencia o que esta detección sea activa en personas mayores de 70 años integradas ya en determinados programas (39). Para ello, la detección debería estar basada, según señalan, en el cribado de la limitación funcional incipiente, mediante pruebas de ejecución.

Posteriormente, y en base a otros estudios, se ha planteado añadir otros ítems de forma sistemática (55), elementos todavía en discusión; algunos test, incluso, llegan a ser autoadministrados en adultos mayores sin déficit aparente de movilidad (213); en cualquier caso, el formato de la escala que se use finalmente para la detección del

sujeto frágil ha de cumplir el criterio de fácil y rápida aplicación, con validez interna y externa demostradas.

En el momento actual no existe acuerdo sobre un único instrumento –gold estándar” para la detección de fragilidad. Los profesionales deberían de seleccionar las herramientas validadas en el momento actual que mejor se adapten a sus ámbitos de trabajo, a sus objetivos y al entorno. En un intento de huir tanto de reduccionismos excesivos como de instrumentos excesivamente prolijos, parece necesario incluir aquellos que combinen variables sociodemográficas (principalmente la edad avanzada), cuestionarios sobre el funcionamiento en actividades de la vida diaria (en especial, la dificultad en la realización de actividades instrumentales, que son las que se alteran más precozmente) y estado cognitivo y afectivo junto con alguna medida de observación directa de la función física (principalmente grado de movilidad y fuerza en los miembros inferiores) (214).

Las principales herramientas de uso clínico para la detección de la fragilidad a día de hoy se pueden clasificar en grandes bloques (215):

1.9.1. Instrumentos de ejecución como cribaje de fragilidad.

- Short Physical Performance Battery (SPPB) (80).
- TGUGT (78).
- Rendimiento del Equilibrio Orientado a la Evaluación de la Movilidad (BPOMA) de Tinetti (216).
- Modified Physical Performance Test (PPT) (217).

1.9.2. Instrumentos de fenotipo físico como cribaje de fragilidad.

➤ **Criterios de Fried *et al*** (30), considerando la fragilidad como síndrome, si bien constituye un paso primordial en la identificación de las manifestaciones clínicas físicas de la fragilidad (pérdida de peso, debilidad, baja energía, lentitud de la marcha, inactividad física, ver anexo 2), requieren de un entrenamiento previo para ser llevados a cabo (incluso algunas variables utilizadas requieren instrumental específico). Es por ello que su utilización en la práctica clínica diaria puede estar más limitada, aunque tengan un gran peso en trabajos de investigación. En este sentido, la evaluación de las actividades instrumentales sigue siendo un método más sencillo e igualmente válido para la detección de la fragilidad.

➤ **SHARE-FI**, instrumento creado como variante posterior a los criterios de *Fried et al.*, como la versión de 5 ítems del SHARE-SHARE-FI (218).

➤ El cuestionario **FRAIL** (219) similar al modelo de *Fried et al.* pero no requiere el dinamómetro.

1.9.3. Instrumentos de acumulación de déficits como cribaje de fragilidad.

➤ El **Índice de Fragilidad** o **Frailty Index (FI)** (220) que se basa en el modelo de Rockwood e incluye edad avanzada (mayores de 80 años), hospitalización reciente o múltiple, deficientes condiciones sociofamiliares, polifarmacia, inactividad física, caídas, alteración nutricional); para su correcta aplicación se debe disponer de un sistema informático potente capaz de simplificar el cálculo del FI utilizando la información recopilada de los registros de salud, que depende en gran medida de si el clínico lo ha realizado previamente (221). Estos déficits acumulados sirven para determinar pacientes frágiles potencialmente pero “per se” no sirven para catalogarlos como tales. De este FI se derivan otros **Índices multidimensionales**, como el **SHARE-Fix** (versión amplia basada en la VGI), estructurados a partir de la acumulación de ítems de morbilidad, discapacidad (aunque éste se contrapone a la fragilidad en sí), factores mentales y sociales. En atención primaria se muestran poco viables por la extensión en tiempo que requieren y por la poca penetración que han tenido en nuestro medio asistencial (39).

➤ **eFI**: se trata de un índice electrónico basado en la acumulación de déficits clínicos establecidos en una base datos de salud en Atención Primaria (222), usado hoy en día en el kit de herramientas de apoyo en los ancianos frágiles de la comunidad por el NHS británico.

➤ El **Índice de Fragilidad-Valoración Integral Geriátrica (IF-VIG)** (223) es una herramienta sencilla (respecto al contenido), rápida (en el tiempo de administración), con capacidad discriminativa (en el diagnóstico situacional) y predictiva (con elevada correlación con mortalidad).

1.9.4. Otros instrumentos como cribaje de fragilidad.

➤ **Escala Gérontopôle de cribaje de fragilidad (GFST)** (73, 196), una herramienta de cribaje en población diana desarrollada en 2011 en respuesta a políticas para la prevención de la discapacidad en las personas mayores detectando la fragilidad desde Atención Primaria, especialmente como modelo en aquellos medios en los que se dispone de escasos servicios de geriatría o estos tienen dificultades para trabajar en el medio comunitario o en colaboración con él (ver anexo 15).

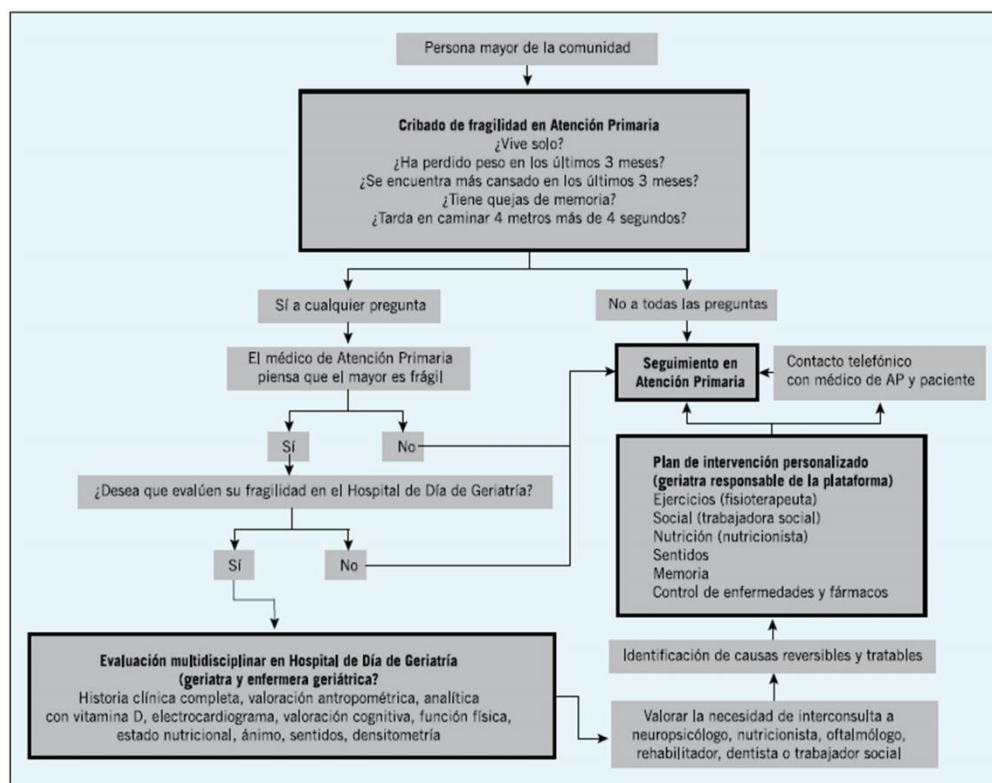
El objetivo del Centro Gérontopôle era identificar la fragilidad en sus primeras etapas a través de una evaluación multidisciplinar, intentar identificar la causa y llevar a cabo intervenciones multidisciplinarias adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente. Estas intervenciones pueden incluir nutrición, ejercicio físico y /o la terapia física, apoyo social y educación al paciente. Los pacientes se siguen principalmente por su médico de familia, así como a través de contacto telefónico y en una entrevista estructurada posterior con una enfermera del centro para evaluar la eficacia de la intervención (ver figura 16).

➤ La **Escala de Fragilidad Clínica** (Clinical Frailty Scale o **CFS**), (34), que intenta dar un enfoque más simplificado del FI a través de pictografías/iconos, que revisten de una comprensión más intuitiva clínicamente.

➤ El **cuestionario de Barber** (224), ampliamente utilizado en España (ver anexo 16), pero muy cuestionado por algunos sectores de expertos que lo critican por sus limitaciones como cribado, dado su pobre valor predictivo positivo, deficiente validez de contenido y porque sus resultados pueden venir condicionados por el deterioro funcional o cognitivo del paciente (225).

➤ El **cuestionario PRISMA-7**, similar al de Barber, inicialmente con 23 preguntas que fueron condensadas en 7 ítems, y que muestra una sensibilidad y una especificidad del 78.3% y del 74.7%, respectivamente (226).

Figura 16. Esquema de la Plataforma de Gérontopôle.



Fuente (192).

- **Escala de Rasgos de Fragilidad** (del estudio ETES) (68).
- **Escala de Fragilidad de Edmonton** (227), especialmente de uso en ámbito paliativo.
 - La **Medida de la Independencia Funcional (MIF)**, de gran aceptación y uso en los Estados Unidos. De hecho, se plantea su uso también para valorar fragilidad en ancianos de la comunidad y predecir eventos adversos (228).
- **Cuestionario FiND** (frágil no discapaz) (213), que evalúa dificultad en caminar 400m, dificultad para subir un piso de escalera, pérdida de peso, cansancio, actividad física, índice de masa corporal, TGUGT, equilibrio, fuerza prensora, escala de cansancio abreviada, Mini-Mental State Examination, escala de depresión CES-D, escala de ansiedad, escala de habilidades, escala de soledad, soporte social.
- **Cuestionario G8** (229).

- **Cuestionario VES-13 (230).**
- **Escala ISAR (231).**
- **Indicador de Fragilidad de Gröningen (232).**

- **Otros de escaso uso:** Índice del Yale Health and Aging Project (**YHAP**), Physical Frailty, Impresión Global Clínica de cambio en Fragilidad Física (**CGIC-PF**), Índice de Fragilidad Estática / Dinámica, Puntuación de Riesgo correspondiente a la Dependencia (**Score-Risk** Correspondence for Dependency), la Evaluación Integral de Fragilidad (**CAF**), **Índice Breve de Fragilidad**, la **Escala de Balducci**, **Escala Chin A Paw** y la **Escala Ravaglia**.

1.10. Intervenciones para prevenir la fragilidad.

Ante la evidencia clínica de que la fragilidad puede ser revertida en sus etapas incipientes o en su progresión, cualquier intervención sobre sus diferentes dimensiones que logre ralentizar su destino final, que es la dependencia, puede ser considerada útil en términos humanos y económicos.

La base, pues, para una intervención eficaz es, ante todo, una detección precoz de la fragilidad a través de los distintos instrumentos expuestos. La OMS, a continuación, propone identificar la eventual causa (es decir, las enfermedades subyacentes descompensadoras u otros factores de riesgo) y llevar a cabo las intervenciones multidisciplinares precisas adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente, amoldándolas a la capacidad real del sujeto frágil en cada momento (233). Estas intervenciones posteriores a la su detección se basarían, pues, en actividades complejas y un abordaje integral de las personas que se encuentran en esta situación de fragilidad.

En resumen, las recomendaciones son por orden: **1) proceder a la detección de la fragilidad desde Atención Primaria, 2) un abordaje** de la misma a través de una **VGI completa** que permita un diagnóstico preciso por parte del **equipo multidisciplinar** que establecerá la situación médica real, incluyendo la función física, mental (cognitiva y emocional) y social. Este abordaje ya se ha desarrollado por el NHS en el Reino Unido (234), fundamentado en experiencias clínicas como las de Gérontopôle (73), y propuesto ahora también por el Ministerio de Sanidad español (39), para finalmente **3) resolver los problemas** que se derivan de la evaluación realizada, soluciones aportadas **por intervenciones concretas**.

Para abordar el progresivo envejecimiento y fragilización de la comunidad europea, se creó en 2012 el Partenariado para la Innovación Europea sobre el Envejecimiento Activo y Saludable (EIP-AHA), en respuesta a los actuales cambios demográficos de la Unión Europea, como borrador de la estrategia europea 2020; propone cambiar el enfoque de la atención reactiva centrada en el hospital a convertir al paciente en el centro de los cuidados de salud y sociales, alejándose de la atención reactiva y pasando del cuidado centrado en la enfermedad al modelo proactivo basado en la comunidad sobre la prevención y los cuidados continuados, con la participación del paciente y los cuidadores informales.

Dentro del Partenariado, se creó un grupo específico de Acción sobre la Prevención de la Fragilidad (APF) cuyo objetivo es proveer a la gente mayor de cuidados seguros, eficaces, compasivos, y de alta calidad y alentar hacia la mejora de la organización de los servicios encargados de los cuidados sanitarios y sociales a fin de dar apoyo a los ancianos frágiles y sus cuidadores tanto en la vida cotidiana como en la práctica

clínica que reciben. Se pretenden implantar soluciones innovadoras para entender mejor los factores que subyacen a la fragilidad, explorar la asociación entre fragilidad y sus consecuencias sobre la salud y se está trabajando para mejorar la prevención y el manejo del síndrome de fragilidad y sus consecuencias (233). El APF considera que los dominios clave sobre los que se debe incidir en las intervenciones multimodales sobre la fragilidad para prevenir, retardar o revertir el proceso de dependencia o deterioro funcional son:

1.10.1. Actividad física.

1.10.2. Nutrición.

1.10.3. Deterioro cognitivo.

1.10.4. Uso de medicamentos.

1.10.5. Entorno y bienestar psíquico/emocional.

1.10.6. Varios dominios a la vez.

Vamos a ir desgranando una a una las distintas intervenciones que han demostrado eficacia en la prevención de fragilidad según estas dimensiones y sus distintas combinaciones.

1.10.1. Intervenciones sobre actividad física.

La buena noticia es que, según los estudios, la sarcopenia, como uno de los elementos centrales de la fragilidad, puede ser revertida, incluso con una modesta actividad física y fortalecimiento muscular; así lo demostró Fiatarone en los primeros estudios de intervención con entrenamiento muscular en población frágil (235). Incidamos también que otro de los elementos claves en las intervenciones sobre la fragilidad reside en evitar las caídas de repetición. Éstas suelen ser la puerta de entrada del anciano en el mundo de la fragilidad (192). Las caídas son marcadores de la vulnerabilidad y pueden deberse a factores intrínsecos (relacionados con el propio paciente, por alteraciones fisiológicas relacionadas con la edad, comorbilidades y el número y tipo de fármacos que consumen) o extrínsecos (derivados de la propia actividad o del entorno). Algunos síndromes geriátricos las favorecen en este grupo de población; de hecho, las caídas son el arquetipo por excelencia de los síndromes geriátricos. Datos globales, corroborados también en nuestro país, apuntan que aproximadamente un tercio de las personas mayores que viven en la comunidad se caen cada año y cerca de la mitad de ellas lo hacen más de una vez. Sus consecuencias son nocivas: quinta causa de mortalidad (casi 40.000 muertes por

caídas en personas de edad avanzada) en la región de la Unión Europea-27, o económicamente muy costosas, por las fracturas y tratamientos pertinentes. Las personas de 80 o más años de edad cuando sufren una caída tienen una mortalidad seis veces mayor que las de 65-79 años, ya que no solo tienen más probabilidades de caerse, sino que también son más frágiles que las demás.

Directa e indirectamente relacionadas con las caídas se encuentran la inactividad física y el sedentarismo, que son los directores de orquesta del deterioro de la función muscular (236). A lo largo de las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos que han valorado diversos tipos de programas físicos de intervención para la prevención de caídas, y los resultados han sido dispares. El éxito del ejercicio físico en la reducción de caídas se debe, sin duda, a la combinación sinérgica de múltiples componentes de la actividad física, basados en:

- la fuerza y la potencia, tanto de las extremidades superiores como de las inferiores,
- el equilibrio y la marcha, con el fin de evitar las caídas,
- la flexibilidad,
- la resistencia mediante ejercicios de cardiovascular.

Se han diseñado guías donde se recogen series de este tipo de ejercicios adaptados a la capacidad funcional del anciano (limitación grave, moderada y leve) según la puntuación en el SPPB y su velocidad de la marcha, como programas de entrenamiento físico multicomponente (237).

Tanto en la revisión sistemática llevada a cabo por Gillespie y colaboradores para la Cochrane (donde del total de 159 ensayos, 59 incluyeron el ejercicio como única intervención y 40 los programas multicomponente), como en la posterior implementación de la guía NICE sobre prevención de caídas (238), se demostró que en ancianos residentes en la comunidad el ejercicio físico era una de las intervenciones más eficaces en la reducción del riesgo de caídas; en concreto, la evidencia señala los programas de ejercicio multicomponente de fuerza, resistencia y equilibrio, tipo Tai Chi, con estructura grupal, y los programas de base en domicilio, que son los que más han logrado reducir tanto la tasa como el riesgo de nuevas caídas (192, 239). Otra revisión sistemática aporta evidencia de que los ejercicios de resistencia son una intervención eficaz para mejorar la funcionalidad física en personas de edad avanzada (240).

Las características esenciales que deben reunir estos ejercicios para ser eficaces en la prevención de caídas y fragilidad se recogen en la tabla II:

Tabla II. Elementos esenciales que comparten los programas de ejercicios efectivos en la prevención de caídas y fragilidad.

TIPOS de EJERCICIO que se deben incluir:
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios de equilibrio.
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios realizados en distribución de cargas.
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios destinados a disminuir la cantidad de ayuda para la marcha proporcionada por las extremidades superiores
<ul style="list-style-type: none"> • Prácticas de actividades funcionales (tales como subir escaleras o levantarse de una silla).
<ul style="list-style-type: none"> • Un componente adicional de resistencia para mejorar la forma física general. Entre 8 y 10 ejercicios que trabajen grandes grupos musculares, entre 10 y 15 repeticiones por ejercicio, al menos dos veces por semana.
<ul style="list-style-type: none"> • Un componente adicional de entrenamiento de fuerza de intensidad moderada.
<ul style="list-style-type: none"> • Un componente adicional de flexibilidad. Al menos 10 minutos de flexibilidad, mínimo 2 veces por semana (como ejercicios de estiramiento de grandes grupos musculares y estructuras tendinosas, entre 10-30 segundos por estiramiento, 3-4 repeticiones).
PRESCRIPCIÓN de EJERCICIO:
<ul style="list-style-type: none"> • Progresivo en intensidad.
<ul style="list-style-type: none"> • Prescripción individualizada de la intensidad necesaria.
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicios escogidos para actuar sobre los factores de riesgo específicos para un paciente concreto o grupo de individuos.
CUALIDADES del PROGRAMA:
<ul style="list-style-type: none"> • Sesiones recomendadas de 60 minutos (puede ser necesaria una progresión hasta alcanzar dicha duración).
<ul style="list-style-type: none"> • Llevadas a cabo por los participantes al menos tres veces a la semana.
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenido durante un mínimo de 6 semanas (aunque para lograr beneficios mantenidos en el tiempo deben ser realizados probablemente a largo plazo).
<ul style="list-style-type: none"> • Proporcionados tanto de forma grupal como individualizada.
<ul style="list-style-type: none"> • Que contemplen mecanismos de soporte que motiven a los participantes a mantener la adherencia (como fomentar las relaciones interpersonales entre los participantes o realizar seguimiento telefónico en aquellos programas de ejercicio basados en el domicilio).
<ul style="list-style-type: none"> • Condicionamiento aeróbico: al menos 30 minutos de ejercicio de moderada intensidad cinco o más veces a la semana. Se entiende por moderada intensidad aquellas actividades que aumentan el ritmo cardiaco y son puntuadas por el propio paciente en una escala de intensidad como

5-6 sobre 10. Una marcha vigorosa o “a paso ligero” puede ser adecuada para muchos pacientes ancianos como ejercicio aeróbico.

DISEÑO y PUESTA en marcha:

- Programas diseñados por profesionales entrenados (en la mayoría de ocasiones, fisioterapeutas).
- Clases conducidas por instructores debidamente formados (para asegurar que los ejercicios suponen un desafío, pero sin dejar de ser seguros).

Fuente: (192, 239, 240).

En nuestro ámbito nacional, destaca el trabajo realizado por Serra y cols., en el que se concluye que un programa de entrenamiento supervisado, relativamente corto (8 semanas), centrado en ejercicios de potenciación muscular de las piernas, de intensidad leve-moderada, es suficiente para inducir beneficios significativos en la potencia muscular y en el riesgo de caídas en nonagenarios frágiles institucionalizados (241). A través de este estudio se intenta implementar la idea de que el mantenimiento de actividad física habitual, especialmente de los ejercicios de potenciación muscular, son factibles y eficaces durante toda la vida. Otros modelos de rehabilitación física también ha arrojado resultados positivos en cuanto a la mejoría de rendimiento físico (medido por la SPPB) y de la velocidad de marcha (242).

En el documento de consenso de expertos sobre Prevención de Caídas y Fragilidad en nuestro Sistema Nacional de Salud (39), publicado en junio de 2014, se desarrolla un protocolo similar al del Gérontopôle (73), que abarca el cribado de fragilidad desde Atención Primaria y la promoción de salud en la población afectada de más de 70 años, a través de programas de actividad física multicomponente diseñados grupalmente. La población detectada como frágil será subsidiaria, añaden, de una valoración multidimensional (clínica-funcional-mental-social) dirigida a resolver los problemas detectados (192). En esta misma línea, los resultados del programa “Lifestyle Interventions and Independence for Elders” (LIFE) (243), junto con subestudios posteriores publicados, confirman que, en un grupo de población anciana vulnerable (SPPB menor de 10), un programa de intervención de ejercicio físico multicomponente (aeróbico, resistencia y flexibilidad de intensidad moderada de larga duración (2.6 años) reduce la discapacidad física (movilidad). Los beneficios de la actividad física grupal se extenderían más allá de la fragilidad y la funcionalidad física, hasta la prevención de caídas, el deterioro cognitivo y la mejora del bienestar emocional de esta población (244).

En resumen, los estudios de cohortes realizados hasta la fecha concluyen que **la fragilidad puede ser prevenida**, de un modo claro, **gracias al ejercicio**: los adultos saludables que realizan habitualmente ejercicio tienen un menor riesgo de convertirse

en frágiles, al igual que aquellos ancianos que ya presentan un cierto grado de deterioro funcional son menos propensos, gracias al ejercicio, a experimentar un mayor deterioro frente a aquellos que no lo practican (40, 192, 235). Para la correcta aplicación de un programa de intervención en población frágil se sugieren varias consignas: *“start low and go slow”* (un punto de partida suave, con actividad ligera, como puede ser caminar 10 minutos dos veces al día), valorar la zona de confort del paciente (detectar qué actividades concretas puede realizar de manera segura y cómoda) y qué actividades le pueden ser útiles en su día a día para implementarlas (subir escaleras o levantarse de una silla). Sin embargo, Casas e Izquierdo reclaman guías específicas de prescripción de ejercicio multicomponente a la hora de prescribir ejercicio físico en el anciano frágil, y recomiendan pautas algo más conservadoras respecto de la población anciana general, para evitar la fatiga en exceso y disminuir el riesgo de lesión. Prefieren iniciar la práctica del ejercicio de fortalecimiento de los grupos musculares principales con series de 8-10 repeticiones y un peso con el que el paciente pueda manejarse cómodamente; sugieren como máximo 15-20 repeticiones, sin sobrepasar las 4-5 repeticiones por serie, en el caso de un peso adaptado. No obstante, estos mismos autores reconocen que, a pesar de la evidencia reciente, aún está por detallar el tipo de ejercicio de fuerza óptimo para el anciano frágil en términos de ganancia funcional (245).

1.10.2. Intervenciones sobre nutrición.

Las más eficaces se basan en el mantenimiento de un adecuado aporte nutricional. Las intervenciones sobre este aspecto son más controvertidas que las del ejercicio (130). Según muestra la evidencia actual, la intervención nutricional debería ir acompañada siempre de ejercicio físico para lograr su eficacia en población frágil y prefrágil (233, 246, 247), aunque el estadio nutricional previo a la intervención puede modificar los resultados, siendo más efectivas las intervenciones realizadas en los adultos mayores con malnutrición (233). Un incremento del ejercicio con una bajada de peso por restricción calórica dietética en obesos ha dado buenos resultados en algunos estudios (248). Sin embargo, se ha de tener en consideración *“la paradoja de la obesidad”* en individuos obesos frágiles: numerosos metaanálisis indican que tener sobrepeso hasta un IMC de 30 mg/m² podría proteger al anciano frágil de una elevación de su morbi-mortalidad, siempre y cuando éste no presente una obesidad sarcopénica (249).

Por otro lado, parece que una ingesta proteica mayor es un factor independiente protector de fragilidad (131), aunque su uso sigue siendo controvertido: según una revisión Cochrane (250), el empleo de suplementos nutricionales calóricos y proteicos son eficaces en personas de edad avanzada con desnutrición, generando un aumento

de peso pequeño, pero sin mejorar su funcionalidad (235) y sin llegar a disminuir su estancia hospitalaria en el caso de ingreso. Sin embargo, otros estudios señalan que la suplementación proteica sí mejora el rendimiento físico de la población frágil, con o sin aumento de su masa muscular (251, 252). En cualquier caso, las recomendaciones generales de los expertos para mantener una adecuada masa muscular en el anciano sano es de una ingesta proteica de 1-1.2 g/kg/día y para ancianos desnutridos, o en riesgo de desnutrición en relación con patologías médicas crónicas o agudas, se consideran unos requerimientos superiores, en torno a 1.2-1.5 g/kg/día. Cuando se aportan de forma suplementaria 15 g de proteínas en desayuno y comida durante un periodo de 24 semanas, se ha descrito una mejoría en la fuerza muscular y en la función física general en pacientes ancianos frágiles. Esta mejoría se detecta en ausencia de cambios significativos en cuanto a la medición de masa muscular. Está demostrado que el aporte protocolizado de al menos 30 gramos de proteínas en cada comida consigue un estímulo de síntesis proteica un 25% superior al alcanzado con una distribución asimétrica, en la que el mayor aporte se produce a última hora del día, patrón habitual de consumo en la población española (192). De hecho, Stratton publicó en el año 2013 un metaanálisis en que se demostró que el consumo de suplementos orales (compuestos de una combinación de aporte calórico energético entre 475 y 1200 kcal/día, de 21 a 60 gramos de proteínas/día y algunas vitaminas), en sujetos de edad media de 80 años y elevada comorbilidad al alta hospitalaria, reducía el número de reingresos (253). En España, el equipo de Abizanda demostró la eficacia de este tipo de compuestos junto con terapia rehabilitadora estándar de ejercicios 5 días a la semana en frágiles institucionalizados (254). En estudios con muestras más amplias de este tipo de terapias combinadas se confirma la reducción de la estancia media hospitalaria (21% como media), del coste por proceso (21,6%) y de posibilidad de reingreso hospitalario en un casi 7% (192).

Asimismo, varios estudios transversales y longitudinales que se han centrado en la incorporación de la vitamina D para establecer su efecto sobre la fragilidad no han sido del todo concluyentes. Las revisiones realizadas indican que la suplementación con esta hormona/vitamina no reduce las caídas si no es complementada con calcio (255) o se administra en pacientes con déficit de vitamina D previamente (239). En cuanto a micronutrientes antioxidantes (del tipo vitamina C en dosis de 141-190 mg/d o vitaminas C+E) su consumo puede reducir el riesgo de arterioesclerosis y puede tener efecto en la función cognitiva (192), pero su uso sistemático durante años no mejora la fuerza muscular en paciente frágiles (256).

Los resultados de nuevos ensayos efectuados en este tipo de población con otros suplementos nutricionales, como son la creatina, la beta-hidroxi-beta-metilbutirano (β -HMB), la arginina, la beta-alanina, la citrulina, los ácidos grasos omega-3, el selenio, los carotenoides y las isoflavonas en relación a la sarcopenia, han sido asimismo muy heterogéneos y poco concluyentes.

En cualquier caso, los estudios de intervención realizados hasta el momento en población vulnerable que combinan terapias físicas de entrenamiento con la ingesta de bebidas proteicas al acabar el ejercicio no llegan a ser definitivos respecto a su efecto sobre la masa muscular y el rendimiento físico de los ancianos con o sin malnutrición (257). Los beneficios sí parecen ser claros respecto a mantener este tipo de terapias físicas y un buen estatus nutricional basal (247, 258). Se precisarían diseñar otros ensayos para valorar la eficacia de suplementación proteica exclusiva, e incluir a sujetos frágiles en normopeso y sin afectación nutricional para determinar, sin sesgos, el efecto real de este tipo de intervenciones sobre la sarcopenia y, por tanto, sobre la fragilidad (233, 259).

1.10.3. Intervenciones sobre deterioro cognitivo.

En la interrelación fragilidad y deterioro cognitivo subyace un proceso bidireccional. Muchas de las estrategias intervencionistas que puedan retrasar la pérdida de rendimiento mental tendrán, en mayor o menor medida, un efecto favorable en el manejo de pérdida de autonomía en el anciano frágil. La evidencia actual apunta ya en la dirección de que el ejercicio físico *per se* genera un mejor funcionamiento cognitivo y aumenta el bienestar afectivo (244, 260), esto se debe principalmente a que el ejercicio estimula la producción del BDNF, tanto en condiciones patológicas como fisiológicas (261). El ejercicio aeróbico, además, muestra efectos positivos en algunas medidas concretas de función cognitiva ya alteradas basalmente, especialmente en mujeres (262) y aumenta el volumen del hipocampo (263). Sucede también que los ejercicios de resistencia pueden mejorar la función cognitiva/ejecutiva en ancianos (264). A su vez, ejercitar la memoria a través de ejercicios de intervención diseñados para implementarla no sólo parece mejorar las habilidades cognitivas durante un largo período de tiempo (265-267), sino que tienen implicaciones motoras y, por tanto, de funcionalidad del anciano (268). Los programas combinados de ejercicio físico y estimulación cognitiva aplicados en sujetos mayores inactivos con quejas subjetivas de memoria parecen favorecer también una mejor puntuación mental, sin quedar clara su sinergia sobre el área física (269).

En cuanto a las terapias combinadas de ejercicios de resistencia con suplementos proteicos sobre la función cognitiva de adultos mayores frágiles y prefrágiles, los estudios no son concluyentes: pueden ser eficaces sobre la velocidad de procesamiento mental, pero no significativos sobre la atención y la memoria de trabajo (270).

1.10.4. Intervenciones sobre el uso de medicamentos.

La mayor evidencia de programas de intervención sobre el uso de fármacos y fragilidad atañen a aquellos que involucran una revisión de la medicación, especialmente en pacientes mayores polimedicados (≥ 6 fármacos diarios) y que supongan una reducción a menos de 4 fármacos, dado que esta disminución se relaciona con un menor número de caídas (190, 191); sin embargo, la evaluación y retirada de fármacos por sí sola no se asocia con un menor riesgo de caídas si no se asocia a otras intervenciones (191). Además, las interacciones farmacológicas son causa frecuente de eventos adversos y de ingresos hospitalarios que puede prevenirse si se considera su posibilidad antes de introducir un nuevo medicamento en un régimen terapéutico establecido. Pensar en la interacción ayuda a evitarla (271).

Se han llevado a cabo, con éxito, estudios de eficacia en desprescripción de fármacos potencialmente inadecuados en personas mayores desde Atención Primaria (272), pero todavía hoy no queda claro si tales intervenciones tienen significación real que se traduzca en una disminución de resultados clínicos negativos (por ejemplo, en ingresos hospitalarios, etc) (273); se sabe, además, que el uso crónico de benzodiazepinas y neurolépticos se relaciona con las peores puntuaciones en escalas de valoración cognitiva, de diversas funciones sensitivo-motoras y secundariamente inestabilidad postural relacionada con caídas y fracturas, por lo que intervenciones que impliquen una retirada de estos fármacos y otros psicoactivos pueden ayudar a mantener o restaurar la robustez de la población anciana a través de la evitación de caídas y del avance de deterioro cognitivo que generen dependencia (192), aunque revisiones más recientes lo ponen en duda (274).

Desde hace unas décadas se han introducido diferentes herramientas que ayudan en la toma de decisiones a los profesionales para llevar a cabo una prescripción adecuada en cuanto a lo que se denomina “fragilidad farmacológica” (275), entre los que cabe citar los criterios Beers, actualizados recientemente (276), los criterios STOPP/START (277), que son los más utilizados en nuestro entorno por adecuarse mejor a la farmacoterapéutica en España y ahora su reciente modificación para nuestro ámbito: la STOPP/Start, basada en 27 criterios farmacológicos (278).

Hasta el momento no hay evidencias de los efectos beneficiosos que determinados fármacos pueden aportar en el trascurso de la fragilidad. Se ha postulado que el reemplazo hormonal (testosterona o estrógenos), el uso de GH pudieran generar un aumento de la masa y la fuerza muscular, mejorando subjetivamente la calidad de vida. Aunque algunos estudios avalan su eficacia, los efectos secundarios desaconsejan su uso (279-281).

En cuanto a los **antirresortivos**, tales como la calcitonina o los bifosfonatos, en combinación -o no- con **vitamina D₃ y calcio** son eficaces como preventivos de fragilidad ósea en ancianos con osteoporosis y han demostrado mejorar la masa ósea (238), pero se desaconsejan en aquellos que ya padezcan enfermedades cardiovasculares de base (192). La **vitamina-hormona** esteroidea **D₃ o colecalciferol** ejerce efectos biológicos relacionados con la sarcopenia (192); sin embargo, su uso farmacológico como tratamiento único sobre la biología de la fragilidad no se ha terminado de esclarecer. Se sabe que combinada con calcio incrementa discretamente la fuerza muscular (282) y que tiene un efecto positivo en los resultados relacionados en la funcionalidad y supervivencia de los ancianos en la comunidad, como los derivados de un descenso en el número de caídas (255), fracturas de cadera (283) y mortalidad (284).

Otro tema que empieza a ser ampliamente debatido, por su interrelación fisiológica con el envejecimiento, es el de la metformina en pacientes con DM2 (285) y el resveratrol como preventivos del síndrome de la fragilidad (286).

Otra línea de estudio la constituye la **nutrición funcional**. Se consideran alimentos terapéuticos funcionales aquellos que, con independencia de aportar nutrientes, han demostrado científicamente que afectan beneficiosamente a una o varias funciones del organismo, de manera que proporcionan un mejor estado de salud y bienestar. Así, los oligoelementos que sirven como **antioxidantes** –del tipo vitamina A o carotenoides, C, E, K, B12, ácido fólico y ácidos grasos, del tipo omega-3- o como **elementos traza** – cobre, manganeso, calcio zinc, boro, silicio- se consideran favorecedores de una ralentización de la fragilidad por su capacidad estabilizadora de placa en arterioesclerosis y su actividad osteoblástica y formadora de colágeno, respectivamente. Sin embargo esto no se traduce necesariamente en un aumento de la esperanza de vida, ni previene enfermedades relacionadas con la edad, como el Alzheimer o el cáncer (287).

Otra línea de investigación actual de amplio futuro en su abordaje es el estudio de la **microbiota** en la fragilidad, vital en la vejez para el mantenimiento de la homeostasis nutricional e inmunológica (288). Llama la atención la asociación negativa entre la fragilidad y la diversidad de la microbiota intestinal, respaldada por asociaciones taxonómicas específicas; se desconoce si esta relación es causa o consecuencia de la fragilidad. Sin embargo, el eje “intestino-músculo” se ha convertido en objeto de gran interés por su eventual importancia diagnóstica, y como motor de nuevos estudios de intervención para mejorar la vitalidad en el envejecimiento (289) y mejorar la sarcopenia en la fragilidad (290). El uso específico de probióticos, prebióticos o simbióticos seleccionados (uso combinado de probióticos y prebióticos) pueden ser estrategias nutricionales relevantes para mejorar el correcto funcionamiento intestinal en el adulto mayor frágil (288).

1.10.5. Intervenciones sobre el entorno y bienestar psíquico/emocional.

Las intervenciones sobre el entorno del sujeto frágil se han dirigido más a modificar dos ámbitos: revisar las barreras arquitectónicas domiciliarias para la evitación de caídas y favorecer las redes sociales para lograr un incremento del bienestar en la psique del anciano vulnerable.

Más de un 50% de las caídas se producen en el hogar y es aquí también donde tienden a caerse más las personas frágiles (239). Varios estudios han demostrado la eficacia sobre la modificación de los riesgos del hogar en la prevención de caídas (238), especialmente en pacientes que ya habían sufrido caídas y en aquellos con deterioro visual (291). Cabe destacar que el ejercicio multicomponente no sólo puede revertir la fragilidad física sino que también nutriría el tejido comunitario y el bienestar emocional entre los ancianos (292). Una reciente revisión sugiere también que las nuevas tecnologías y las actividades artísticas/creativas –algunas intergeneracionales– realizadas en comunidad podrían ser vistas como una herramienta prometedora para abordar el aislamiento social entre las personas mayores (293), así como para combatir la soledad (175), lo cual repercutiría positivamente en el bienestar de las personas frágiles. Todas estas estrategias también serían útiles para el manejo de la depresión y ansiedad derivadas del estado de fragilidad (244), aunque algunas desde la Atención Primaria, como el soporte telefónico, se han mostrado insuficientes (294).

1.10.6. Intervenciones multidimensionales combinadas.

La evidencia creciente de la eficacia de intervenciones multidisciplinarias que aborden cuasi-simultáneamente diferentes dominios de la fragilidad para su correcto abordaje ha generado un cambio de paradigma en el tratamiento de este síndrome. Algunas ya las hemos mencionado anteriormente, basadas en el enfoque mixto de terapias físicas y suplementos para la dilación de esta entidad (295). Se ha demostrado que aquellos individuos más frágiles que reciben una VGI, junto con un tratamiento multidisciplinar individualizado, tienen más probabilidades de volver a casa tras un ingreso, menos probabilidades de padecer deterioro cognitivo y funcional, y tienen menores índices de caídas, lesiones y de mortalidad durante un ingreso que aquellos que acuden a una visita médica general (36, 41, 296). No obstante, otros autores defienden que los programas individualizados sobre las distintas comorbilidades para evitar el desarrollo de esta entidad no son del todo consistentes (297). De todos modos, la mayor parte de los expertos coinciden en que en todo anciano frágil es perentorio realizar una –evaluación geriátrica integral exhaustiva– para la optimización de la medicación como en la reducción de prescripciones de medicamentos innecesarios o inadecuados (192).

De modo similar, el cuidado integral y coordinado del anciano vulnerable entre los distintos actores sanitarios favorece la optimización de recursos y reduce la frecuentación ambulatoria (298).

Diferentes ensayos y revisiones que analizan intervenciones multidominio (de dos o más componentes) de la fragilidad trazan conclusiones fiables respecto al mantenimiento de la autonomía del anciano, en cuanto a la evitación de caídas (299, 300), aunque otros estudios arrojan resultados más dispares y no tan consistentes (301), en los que una intervención breve puede ser igual de eficaz que una aproximación más compleja (302). Lo que sí parece quedar claro es que la eficacia radica en la combinación de al menos dos estrategias y no del desarrollo de cada una de ellas por separado (303)

Precisamente en el afán de determinar la efectividad de intervenciones multidimensionales (físico-cognitivo-nutricional- socioeducativo-cuadros clínicos específicos-comorbilidades) para retardar los resultados negativos de fragilidad se han implementado diversos ensayos multidisciplinarios de gran interés (304, 305).

2. HIPÓTESIS.

La identificación de adultos mayores frágiles por parte de profesionales de Atención Primaria y la aplicación de una intervención multifactorial sobre sus parámetros de fragilidad, fundamentada en el mantenimiento de la capacidad física, estimulación cognitiva y revisión de la medicación, ralentiza la progresión de la fragilidad hacia la discapacidad en las personas de 65 años o más.

3. OBJETIVOS.

Objetivo principal:

- Evaluar la efectividad de una intervención multifactorial, basada en un programa de actividad física y complemento dietético, talleres de memoria y revisión de medicación para modificar parámetros de fragilidad en personas igual o mayores de 65 años con cribado de fragilidad positivo que viven en la comunidad, al acabar la intervención y a los 18 meses de finalizarla.

Objetivos específicos:

- Analizar la efectividad de la intervención multifactorial para modificar el rendimiento físico, velocidad de la marcha, estiramiento y equilibrio en personas igual o mayores de 65 años con cribado de fragilidad positivo que viven en la comunidad, al acabar la intervención y a los 18 meses de finalizarla.

- Evaluar la efectividad de la intervención multifactorial para modificar el rendimiento cognitivo, a través del Test de Barcelona Revisado (BTR), compuesto por: memoria verbal a corto y medio plazo, test de denominación de animales, test de evocación de palabras que empiecen por una determinada letra, reconocimiento y designación de nombres de personajes famosos, designación verbal de imágenes y abstracción verbal de parejas de palabras, en personas igual o mayores de 65 años con cribado de fragilidad positivo que viven en la comunidad, al acabar la intervención y a los 18 meses de finalizarla.

- Valorar la efectividad de la intervención multifactorial para modificar el número de fármacos prescritos en personas igual o mayores de 65 años con cribado de fragilidad positivo que viven en la comunidad, al acabar la intervención y a los 18 meses de finalizarla.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la efectividad de la intervención para modificar la incidencia de fracturas óseas en el grupo intervención respecto al grupo control a los 18 meses de seguimiento.
- Evaluar la efectividad de la intervención para modificar la incidencia de ingresos hospitalarios en el grupo intervención respecto al grupo control a los 18 meses de seguimiento.
- Evaluar la efectividad de la intervención para modificar la incidencia de inclusión en el programa de atención domiciliaria en el grupo intervención respecto al grupo control a los 18 meses de seguimiento.
- Evaluar la efectividad de la intervención para modificar la tasa de mortalidad en el grupo intervención respecto al grupo control a los 18 meses de seguimiento.

4. ARTÍCULOS CON RESOLUCIÓN FAVORABLE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA.

Esta tesis ha sido realizada como compendio de los dos artículos siguientes, con resolución favorable de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina.

Las publicaciones fueron hechas al amparo de las subvenciones (becas y premios) que se recogen en el anexo 17.

En ambos artículos queda constancia de que se trata de un ensayo clínico multicéntrico de intervención, aleatorizado, pragmático y de grupos paralelos, simple ciego, con un año y medio de seguimiento.

La metodología del estudio queda perfectamente recogida en el primer artículo, que describe el diseño del protocolo y la intervención, mientras que el segundo refleja los resultados que dan respuesta a los principales objetivos.

A continuación presentamos por orden cronológico los dos artículos sobre los que se sustenta esta tesis y en el siguiente apartado se hace un resumen general de los mismos.

Artículo 1º:

STUDY PROTOCOL

Open Access

Effectiveness of a primary care based multifactorial intervention to improve frailty parameters in the elderly: a randomised clinical trial: rationale and study design

Laura Romera^{1,2,3}, Francesc Orfila^{3,4*}, Josep Maria Segura^{1,5}, Anna Ramirez¹, Mercedes Möller⁶, Maria Lluisa Fabra⁶, Santiago Lancho¹, Núria Bastida¹, Gonçal Foz¹, Maria Assumpta Fabregat¹, Núria Martí¹, Montserrat Cullèll¹, Dolors Martínez¹, Maria Giné⁷, Anna Bistuer⁶, Patricia Cendrós⁸ and Elena Pérez⁹

Abstract

Background: Frailty is a highly prevalent condition in old age leading to vulnerability and greater risk of adverse health outcomes and disability. Detecting and tackling frailty at an early stage can prevent disability. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of a multifactorial intervention program to modify frailty parameters, muscle strength, and physical and cognitive performance in people aged 65 years or more. It also assesses changes from baseline in falls, hospitalizations, nutritional risk, disability, institutionalization, and home-care.

Methods/design: The current study is a randomised single-blind, parallel-group clinical trial, with a one and a half year follow-up, conducted in eight Primary Health Care Centres located in the city of Barcelona. Inclusion criteria are to be aged 65 years or older with positive frailty screening, timed get-up-and-go test between 10 to 30 seconds, and Cognition Mini-Exam (MEC-35) of Lobo greater than or equal to 18. A total of 352 patients have been equally divided into two groups: intervention and control. Sample size calculated to detect a 0.5 unit difference in the Short Physical Performance Battery (Common SD: 1.42, 20% lost to follow-up). In the intervention group three different actions on frailty dimensions: rehabilitative therapy plus intake of hyperproteic nutritional shakes, memory workshop, and medication review are applied to sets of 16 patients. Participants in both intervention and control groups receive recommendations on nutrition, healthy lifestyles, and home risks. Evaluations are blinded and conducted at 0, 3, and 18 months. Intention to treat analyses will be performed. Multivariate analysis will be carried out to assess time changes of dependent variables.

Discussion: It is expected that this study will provide evidence of the effectiveness of a multidisciplinary intervention on delaying the progression from frailty to disability in the elderly. It will help improve the individual's quality of life and also reduce the rates of falls, hospital admissions, and institutionalizations, thus making the health care system more efficient. This preventive intervention can be adapted to diverse settings and be routinely included in Primary Care Centres as a Preventive Health Programme.

Trial registration: ClinicalTrials.gov PRS: NCT01969526. Date of registration: 10/21/2013.

Keywords: Frail elderly, Aged, Randomised controlled trial, Exercise, Disability, Primary health care, Treatment outcome

* Correspondence: forfila.bcn.ics@gencat.cat

¹Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain

²Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Romera et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

The concept of frailty has long been associated with advancing age although only recently has it been specifically defined as a medical syndrome [1-4]. Disability, comorbidity, malnutrition, biological changes, cognitive impairment, dependency needs, and demands for social services are directly age-related; age, however, as an isolated criterion is not enough to identify vulnerability [5].

Despite considerable discussion, frailty remains to be systematically defined [6]. There is evidence that it increases proportionally to an accumulation of deficits [7]; acute problems -falls, fractures, and infections-, progressive loss of autonomy, and psychosocial limitations all lead to disability and a higher risk of hospitalization, institutionalization, and death [8,9].

There is no agreement on a valid evaluation model for both research and clinical approaches [10], and some authors differentiate between physical and cognitive frailty [11]. The standard clinical proposal is that which has been presented by Fried *et al.* who identify someone as having a frail phenotype when three or more of the following components are presented [3]: unintentional weight loss (4.5 kg (=10 lbs) in the past year), self-reported exhaustion (two positive questions of Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)), weakness, slow walking speed, and low levels of physical activity. Such a definition would be mainly related to physical frailty. For rapid frailty screening of a community-living elderly population these five criteria, however, do not represent a pragmatic approach [10]. Avila-Funes *et al.* proposed a review to slightly modify Fried's measurements in order to strengthen the predictive validity of the concept [12], with variable results [13,14]. In addition, Gill *et al.* introduced two tests of physical ability strongly associated with disability development and progression: the Rapid-Gait Test and the Stand-Up Test [15]. Other useful batteries of physical performance, such as the Short Physical Performance Battery (SPPB) from Guralnik, can also be found as predictors of old age disability [16,17].

Sarcopenia is linked to physical frailty and is a key feature of this condition in older people [18]. In fact, a non-negligible proportion of elderly individuals are moderately affected by this it [19]. Sarcopenia is related to loss of muscle mass and muscle strength, strong predictors of adverse health outcomes [20] and death [21,22].

Epidemiological studies have linked physical frailty and cognitive impairment: frailty increases the risk of cognitive decline and cognitive impairment increases the risk of frailty, therefore, both dimensions would benefit from being addressed [23,24].

Identifying interventions to prevent or delay the loss of autonomy is currently a public health priority for the successful management of the ageing [25,26]. Multidimensional home interventions have revealed some benefits,

although conclusions are inconsistent and seem to be dependent on factors such as the provider's experience, access to monitoring, and duration of the follow-up program [15].

A comprehensive geriatric assessment, followed by a multidimensional intervention on disability risk factors -medical, functional, psychological, and environmental problems- through disease management and health promotion in a low-risk elderly population, succeeds in reducing institutionalization and the risk of falls, delaying disabled functional decline, and improving physical performance. The effects, however, are not statistically significant [27-29].

Strategies involving mass screening in Primary Care to apply preventive approaches based on healthy ageing advice, long-term exercise programs, assistance devices including home telecare kits [30], and environmental modifications can reduce falls [31]. Nevertheless, when considered separately, these methods have no impact on reducing disability [32].

Exercise programs improve strength, aerobic capacity, balance, and function [33,34], but these benefits depend on long-term adherence, extended training, and exercise-related behaviours acquired in early life. The most promising strategies to increase physical activity in the elderly are those which provide appropriate written advice and generate feelings of fun and satisfaction [35].

Recent surveys have put forward new strategies for the management of sarcopenia to slow down the decline of muscle features: resistance training in combination with adequate protein and energy intake and, additionally, treatment of vitamin D deficiency [36,37].

Nutritional interventions alone show weak correlation with health improvement in the vulnerable, elderly population. However, dietary advice in association with protein supplementation intake seems to have some effects on sarcopenia, inducing muscle hypertrophy, accelerating weight gain in undernourished older people [38], and reducing fractures [39]. There is a lack of evidence, however, concerning its effects on mortality and hospital admission rates [40].

Findings from cognitive training studies show positive effects. Memory training can aid maintaining long-term improvement in performance [41,42].

Exercise also leads to enhanced cognitive functioning and psychological well-being in frail, older adults [43]. Aerobic exercise has shown effects on some measures of cognitive function, without consistency for all values [44].

There are few randomized, controlled trials concluding that cognitive interventions, plus complementary physical exercise, can produce significant global improvements in cognitive function, and quality of life, and delay the onset of disability [45].

What about medication use in frail, older adults? The rates of adverse drug events are higher in the elderly

population, as many of them have comorbidities, multiple drug prescriptions, and deteriorated physical and cognitive impairment [46]. In the previous decade, deprescribing, based on clinical and ethical criteria, has been defended as an option for managing chronic conditions, avoiding adverse effects, and improving patient outcomes. Polypharmacy has been independently associated with an increase of mortality in the elderly [47], indeed, several multifaceted interventional studies have demonstrated that medication review has a positive effect on reducing mortality, hospital admissions and falls, and enhances quality of life [48].

Such a wide range of interrelated factors gives weight to our proposal to conduct a multifactorial intervention aimed at non-disabled, i.e. frail, elderly individuals. Our objective is to focus on this population whose health status still permits some positive modifications in the inevitable evolution from frailty to dependence so that by preventing home confinement or institutionalization, older people can stay active and live by themselves in the community.

Study aim

This is a research protocol for a randomized, controlled trial aimed at assessing the effectiveness of a multifactorial intervention program to modify parameters of frailty, muscle strength, and physical and cognitive performance in elderly people living in the community. The intervention includes various professional disciplines and is based on physical activity, diet supplementation, memory workshops, and medication review.

Secondary aims include evaluating changes in rates of falls fractures, hospital admissions, inclusions in home care programs, and institutionalizations.

Methods/design

Study design

The study design is a single-blind, parallel-group, pragmatic, randomised, clinical trial with one year and a half follow-up.

Changes from baseline measurements (month 0) in the parameters of frailty, muscle strength, and physical and cognitive performance are compared between the intervention (IG) and control group (CG) at the end of the intervention (month 3). An 18 month follow-up after randomization will be established in order to determine whether intervention effects can be sustained. The 18 month changes in rates of falls, fractures, hospital admissions, inclusions in home care programs, institutionalizations and vital status will be analysed.

The CONSORT Statement extensions for trials of non-pharmacological interventions and pragmatic intervention trials were used to design the study and will be used to report it.

Sample size calculation

Sample size has been calculated to detect minimal significant effects on the variable of physical performance (SPPB): Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.20 in a bilateral contrast, 318 individuals are required in order to detect a difference equal to or greater than 0.5 units in the SPPB [49,50]. The common standard deviation has been taken to be 1.42. A drop-out rate of 20% is anticipated. Finally, 352 subjects have been included (n = 176 IG and n = 176 CG).

Ethical aspects

Written informed consent has been obtained from all recruited subjects. Objectives, tests and other details about methodology and interventions were explained orally and in writing. The trial was approved by the Ethics Committee of the IDIAP Jordi Gol (code number P12/047) on June 1st, 2012. Funding from the Carlos III Health Institute was granted on December 20, 2012 (project code P112/01503).

Participants and recruitment

From February 2013 to January 2014, 370 individuals aged 65 years and over were recruited from 8 Primary Healthcare Centres (PHCC) located in two different districts of Barcelona. A total population of 33,857 aged 65 years and over live in the reference area.

Subjects were recruited by referral from the PHCC where the opportunity to participate in the study was offered on a regular daily basis to all patients meeting preliminary frailty criteria (Barber Questionnaire [51]). Eligibility was then verified with an assessment by a Case Management Nurse (CMN) through a personal interview. Participants meeting at least 3 Fried modified frailty criteria were included whilst those individuals with very slow or rapid gait speed, or cognitive impairment based on MEC-35 of Lobo [52], were excluded.

Inclusion and exclusion criteria are shown in Table 1.

The flow-chart of the trial according to CONSORT 2010 is visualized in Figure 1.

Eligible patients who agreed to participate in the study were invited to sign the informed consent. Baseline variable collection was carried out by the CMN. Patients were then randomly assigned to the intervention and control groups. The computer-assisted simple randomization process was performed not by the recruiters but by an independent researcher. Random allocation sequence was implemented using sequentially numbered containers. Sequence was concealed until the interventions were assigned. Baseline and outcome measurements were blinded to group assignment. Follow-up evaluations are conducted by blind trained clinical researchers.

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"> • 65 years or older • Resident in Barcelona, community-dwelling • Assigned to one of the 8 PHCC • Can attend on-site the consultation room at the PHCC • Will stay in the reference area a minimum of one year and a half • Frailty inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • score of 1 point or above in the Barber Questionnaire • Fried modified frailty criteria: 3 or more • Gait time between 10 to 30 seconds in the Timed Get Up and Go test • MEC-35 of Lobo \geq 18 points (no severe cognitive impairment) • Capable of consent. Agreement to participate in the study 	<ul style="list-style-type: none"> • Medical conditions such as the presence of: unstable angina, uncontrolled congestive heart failure, unstable arrhythmia, COPD stage III or IV which contraindicate following a program of physical activity • Home Care Program or institutionalization at baseline. Planned admission to nursing home • Participation in other physical activity program • Has been operated on hip and/or knee the last 6 month (walking independently with technical assistance is not a contraindication) • Suffering a non-controlled neoplastic disease, terminal or severe disabling illness • Cannot understand Spanish

Measures

Both cohorts receive identical baseline and follow-up evaluations. Table 2 shows the different time points when variables are measured.

1. Fried modified criteria for frailty [3] (three or more of the following criteria have to be present):
 - Unintentional weight loss (3 kg in past 6 months)
 - Self-reported exhaustion (2 questions from CES-D scale)
 - Weakness (5 chair stand-up test, unable)
 - Slow walking speed (more than 10 seconds) evaluated by Timed -up-and-Go test (TGUGT). This is a reliable test for quantifying functional mobility (lower extremities function) and for measuring balance (fall risk). The person may wear their usual footwear and can use any assistive device normally employed. The TGUGT is conducted using a chair with arms, and a seat height of 46 cm, placed upon a flat surface with a line marking the 3m turning point. Subjects are instructed on the word 'go', to get up and walk as quickly and as safely as possible to cross the line marked on the path, turn around, walk back to the chair and sit down again. The activity will be timed from the subject's back leaving the back of the chair to the return of the subject to this same position.
 - Low physical activity measured by the IPAQ Questionnaire [53].
2. Physical performance:

2.1 Short Physical Performance Battery.

The short physical performance battery (SPPB) is a simple standardised objective assessment tool of lower limb function [16] that tests standing balance, ability to repeatedly stand from a sitting position, and habitual gait speed. Each

component is scored between 0–4 (total score 0–12) with higher scores indicating better functioning. In community-dwelling older adults, lower SPPB scores predict greater risk of mortality, nursing home admission, hospitalization, and incidence of disability. The SPPB consists of:

2.1.1) Balance test

Participants are asked to hold three increasingly challenging standing positions for 10 seconds each: (1) a side-by-side position, (2) semi-tandem position (the heel of one foot beside the big toe of the other foot), (3) tandem position (the heel of one foot in front of and touching the toes of the other foot).

2.1.2) Repeated chair stands test

This is performed using a straight-backed chair, placed with its back against a wall. Participants are first asked to stand from a sitting position without using their arms. If they are able to perform the task, they are then asked to stand up and sit down five times, as quickly as possible, with arms folded across their chest. The time to complete five stands is recorded and used for future analyses.

2.1.3) Gait speed (8 meters walk)

This test is adapted from the 2.4 meter (8 feet) walking test in the SPPB, and use of an assistive device (e.g., cane or walker) is allowed. Participants are asked to walk 8 meters distance at their usual pace from a standing position; timing begins when the patient is told "go" and crosses the first line and ends when the 8 meter mark is crossed. There is a total distance of 12 meters (two

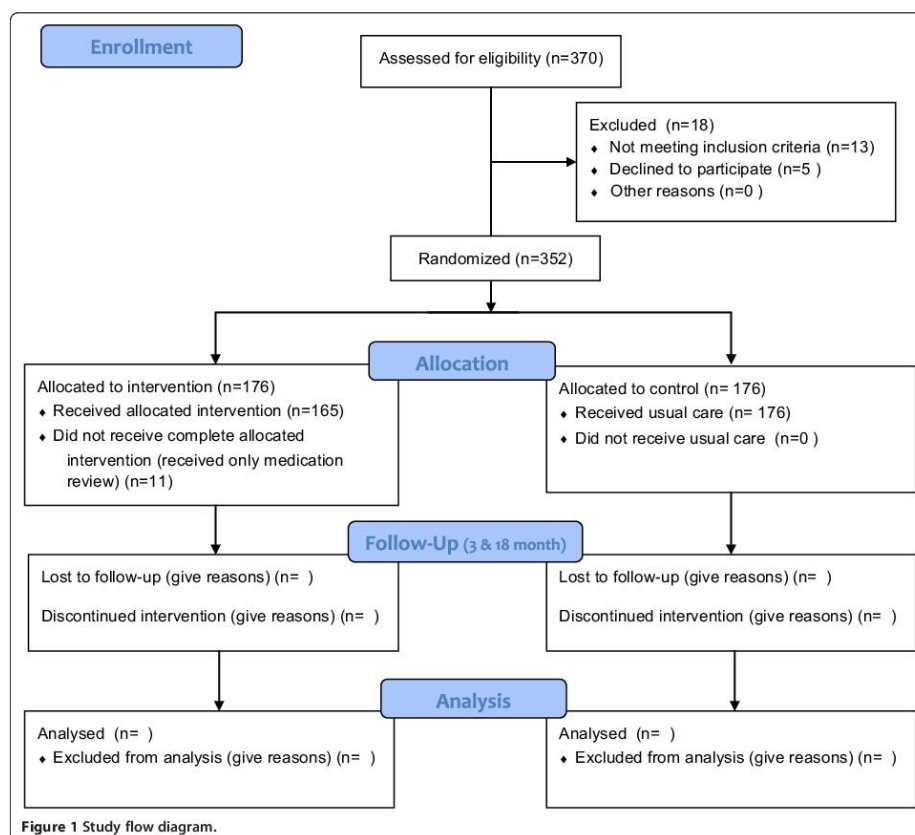


Figure 1 Study flow diagram.

meters on each side of the marks to allow for acceleration and deceleration). Participants then have to complete the same practice walking as fast as they are comfortably able to do so. Raw scores are recorded in seconds required to walk 8 meters on each of the two trials.

2.2 Functional Reach Test (FRT).

This is a valuable test used to measure standing balance and stretching, detecting balance impairment over time. It can predict the risk of falling. After the examiner explains and shows the FRT, each subject performs 2 trial tests. Functional reach is measured by using a levelled yardstick attached to the wall at the height of the subject's right acromion. To measure the

subject's reaching distance, an examiner stands 0,5 m away from the measuring tape and records the end reach position, checking that the initial position is correct: subjects stand comfortably with feet approximately shoulder-width apart, just before a line marked on the floor at the same level as the measuring tape beginning (0cm); participants then extend the right arm parallel to the yardstick and, without touching the wall, place the third metacarpal along the measuring tape and have to reach as far forward as they can without losing their balance (end position). Subjects are allowed to balance on their toes; however, touching the wall, stepping while reaching forward, or holding onto their clothing with the left hand invalidate the trial. If invalidated, the trial is

Table 2 Measurements at several time points

	Selection	Baseline		After intervention		18 months	
	All	IG	CG	IG	CG	IG	CG
FRAILITY MEASURES							
Barber Questionnaire	x						
Fried modified criteria	x					x	x
SPPB		x	x	x	x	x	x
FRT		x	x	x	x	x	x
Unipodal Station		x	x	x	x	x	x
Strength of upper extremities		x	x	x	x	x	x
Strength of lower extremities		x	x	x	x	x	x
FUNCTIONAL ASSESSMENT							
Lawton & Brody Scale		x	x			x	x
Barthel Index		x	x			x	x
NUTRITION							
MNA		x	x			x	x
COGNITIVE EVALUATION							
MEC-35 of Lobo	x						
Short and Medium-Term Verbal Memory		x	x	x	x	x	x
Animal Naming Test		x	x	x	x	x	x
Evocation of words		x	x	x	x	x	x
Designation of famous people names		x	x	x	x	x	x
Verbal designation of images		x	x	x	x	x	x
Verbal abstraction of word pairs		x	x	x	x	x	x
DRUGS and PRESCRIPTION							
Total number of drugs		x	x	x	x	x	x
Psychotropic Medication presence		x	x	x	x	x	x
Withdrawal of drugs				x	x	x	x
OTHER VARIABLES							
Comorbidities		x	x			x	x
Biological measurements		x	x			x	x
Analytical parameters		x	x			x	x
Sphincter incontinence		x	x			x	x
Visual impairment		x	x			x	x
Auditive impairment		x	x			x	x
Technical support aids		x	x			x	x
Quality of Life: SF12		x	x			x	x
ADVERSE OUTCOMES							
Falls		x	x			x	x
Fractures		x	x			x	x
Hospital admissions		x	x			x	x
Home care inclusions						x	x
Institutionalizations						x	x
Death						x	x

repeated with a maximum of 2 tests more to achieve 2 valid trials. All subjects are protected during the test. The best result from the two attempts is recorded.

2.3 Unipodal station

The patient is placed in a standing position, arms crossed over the chest, with one leg used for support in an extended position, and the other slightly bent at the knee (there can be no contact between the two legs). Once placed in the correct position (eyes open), the chronometer is activated and then stopped when either the patient moves the foot used as a base or when 30 seconds have passed; two attempts with the same foot are made and the best result recorded.

3. Muscle strength.

3.1 *Evaluation of upper extremities strength* is assessed through the measurement of force with a handgrip dynamometer. *Grip strength* is assessed using a portable hand dynamometer (JAMAR®0-90 kg, coding 506320). The participants are seated with their shoulder in a neutral position and their elbow flexed at 90°. Three attempts are performed alternately in each hand; the mean of the three measures is recorded.

3.2 *Evaluation of lower extremities strength* is assessed through the bilateral measurement of the quadriceps muscle force using a digital dynamometer (Chronojump 1.4.5-1.4.6 Boscossystem® Encoder).

4. Activities of Daily Living (ADL) assessment:

4.1 *Lawton & Brody Instrumental Activities of Daily Living scale* [54].

This is an instrument assessing independent living skills which are considered more complex than the basic activities of daily living. The instrument is most useful for identifying how a person is functioning at the present and for observing improvement or deterioration over time. There are 8 domains of function measured with the Lawton & Brody scale. Women have been traditionally assessed in all 8 areas of function whilst men have not been asked about the domains of food preparation, housekeeping, and laundering. Individuals are scored according to their highest level of functioning in that category. A summary score ranges from 0 (low function, dependent) to 8 (high function, independent).

4.2 *Barthel Index of Basic Activities of Daily Living* [55].

First developed in 1965, it measures functional disability by quantifying patient performance in 10 activities of daily life. These activities can be

grouped according to self-care (feeding, grooming, bathing, dressing, bowel and bladder care, and toilet use) and mobility (ambulation, transfers, and stair climbing). 5-point increments are used in scoring, with a maximal score of 100 indicating that a patient is fully independent in physical functioning, and a lowest score of 0 representing a totally dependent bed-ridden state.

5. Nutritional Assessment:

Mini Nutritional Assessment MNA® [56]. The MNA consists of four parts: anthropometric measurements, general status, diet information, and subjective assessment. A score of less than 17 points (out of a maximum of 30) is regarded as an indication of malnutrition, 17–23.5 points indicate a risk of malnutrition and >23.5 points indicate that the person is well nourished.

6. Neuropsychologist Performance:

The first neuro-psychometric instrument developed in Spain to measure semi-quantitatively cognitive status in clinical neurology was the Barcelona Test (BT). A shortened version of the BT, named Barcelona Test Review [57], is used for neuropsychological area evaluation in our participants and it takes only 20–30 minutes to administer. Tests applied are:

- 6.1. *Short and Medium-Term Verbal Memory* is the capacity to hold a small amount of information in the mind in an active, readily available state for a short period of time (seconds) and medium-term period of time (minutes). For the condition referred to as short term, subjects will be instructed to listen to a little story text, 21-pieced-sentences (elements), read by a blind evaluator; once finished, the patient will be asked to repeat the general content and as many details as he or she can remember; the duration of short-term memory is believed to be in the order of seconds. Then, the participant will be submitted to other cognitive trials to divert attention. After 25 minutes, the subject is directly asked for the story again to evaluate medium-term verbal memory. A commonly cited capacity of short and medium-term is 7±2 elements.
- 6.2. *Animal Naming Test* consists of asking the patient to name as many animals as possible in one minute. A blind evaluator must write down the answers, so they can be checked for duplicate responses (repeated words invalidate one of them). The goal of this test is to score at least 14.
- 6.3. *Evocation of words* beginning with one explicit letter, similar to the previous test, in this case the participant will tell the examiner as many words beginning with “p” as possible in three minutes (repeated words invalidate one of them). All kinds

of words are allowed, except plurals or the masculine and feminine of the same word, conjugating verbs, and diminutives. The goal of this test is to score at least 27.

- 6.4. *Designation of famous people names*, the identification of 30 famous faces and their corresponding name permits an examination of the semantic brain area and can identify a possible clinical syndrome of prosopagnosia. Evaluated by "success", "failure" or "tip of the tongue (TOT) phenomenon", goal is 23 success, 3 failure, 4 TOT.
- 6.5. *Verbal designation of images*. Fourteen pictures of different objects or animals are presented to participants and they have to identify each name as quickly as they can: if subjects guess the name between 0–3 seconds this signifies 3 points, between 3–10 seconds, 2 points, and if takes 10–30 seconds it represents 1 point. If the patient does not recognize the picture-name, it is equivalent to 0 points. Goal of the test is to score 41 points.
- 6.6. *Verbal abstraction of word pairs*, also called "Similarities – Abstraction", explores patients' concept formation ability, as the participant must "extract" the common abstract element that links the two words featured. Through this test the ability to discriminate "concrete thinking" from "abstract thought" can be evaluated. The goal of this test is to score at least 5 of 6 pair of words.
7. Medication
 - 7.1. Number of prescribed drugs.
 - 7.2. Number of prescribed benzodiazepines.
 - 7.3. Presence of antidepressants (yes/no).
 - 7.4. Withdrawal of drugs (yes/no).
 - 7.5. Number of drugs retired at the closing date of the study.
8. Quality of life. 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) [58].
9. Adverse Outcomes: Falls, fractures, hospital admissions, institutionalization, inclusion in a Home-Care Program, or death.

Independent variables

Age. Gender. Marital status. Cohabitation. Education Level. Socioeconomic status. Existence of elevator in the building. Provision of regular company.

- Co-morbidities assessed in the clinical record: osteoarthritis, fractures in the last 5 years (hip fracture specified), presence of prosthetic joints, vision impairment, hearing impairment, cardiovascular diseases (hypertension, stroke, ischemic heart disease, arrhythmia, congestive heart failure, intermittent claudication, chronic venous insufficiency), pulmonary diseases (Chronic

Obstructive Pulmonary Disease (COPD), asthma), endocrinology diseases (diabetes, dyslipidemia, obesity, hypothyroidism, hyperthyroidism), hematological (anemia), neurologic (Parkinson's disease), psychiatric (anxiety, depression), chronic kidney disease.

- Comorbidity measured with Charlson Index [59].
- Biological variables: weight, height, body mass index, waist circumference, blood pressure.
- Analytical variables: hemoglobin, serum lipid profile, serum protein, serum albumin, glomerular filtration rate, plasma creatinine, glycated hemoglobin, ferritin, iron, vitamin D, vitamin B12, folic acid.
- Incontinence (urinary, fecal, both).
- Urinary catheter (yes/no).
- Wearing a diaper (yes/no).
- Usual sensation of light-headedness.
- Smoking (non-smoker, ex-smoker, current smoker).
- Devices for mobility (cane, walker).
- Falls, fractures, and hospitalizations in the previous year.

Intervention

The intervention consists of a triple disability preventive therapy, consecutively applied to each subject in the intervention group, in groups of 16 participants (see Table 3):

- 1) Rehabilitation therapy plus the posterior intake of 1 hyperproteic nutritional shake which is then taken daily for 1 month. All patients in the intervention group perform the aerobics exercise plan in the primary care centre, 60-minute session twice a week on non-consecutive days for 6 weeks (12 sessions of 60 minutes each). Subjects must incorporate a progressive increase in the intensity of the exercise in each session. One session a week is dedicated to work with balance and the other to strength training. Both balance and strength are based on functional exercises. All sessions begin with a warm up for 5 minutes, and end by cooling off for another 5 minutes with relaxing exercises. The sessions are conducted under the supervision of a specialist in physical activity. A hyperproteic nutritional shake is provided at the end of each session, and the amount of shakes needed for one month's consumption post-physical therapy is assigned. The safety of the exercise program is measured by reviewing the record sheet for each patient in the training program, ascertaining cardiovascular decompensation and musculoskeletal injuries.
- 2) Memory workshops. Two speech therapists from the rehabilitation unit conduct 12 sessions of practical exercises (written, oral, corporal, and musical) in groups of 16 participants. Each of the 12

Table 3 Description of Interventions

3.1 Description of the rehabilitation therapy			
Basic exercise	Alternative exercise	Muscle group	
• Chest Press against elastic resistance - sitting on a chair	• Chest Press against the wall	• Pectoral muscles	
• Reverse Butterfly against elastic resistance - sitting on a chair		• Upper back muscles	
• Arm press against elastic resistance - sitting on a chair	• Arm press against elastic resistance - standing position	• Muscles of the arms, and shoulders	
• Stand up with palms on thighs - sitting on a chair	• Stand up using hand weighs - sitting on a chair	• Quadricep, hamstring, and gluteal muscles	
• Lift the legs with hands on hips - sitting on a chair		• Hip flexor muscles	
• Hip abduction/adduction - sitting on a chair	• Hip abduction/adduction - standing position	• Abductor/Adductor muscles	
• Knee flexion - sitting on a chair	• Knee flexion - standing position	• Hamstring muscles	
• Knee extension - sitting on a chair		• Quadricep muscles	
• Heel raises - sitting on a chair	• Heel raises - standing position	• Gastrocnemius and soleus muscles	
3.2 Description of the memory workshops			
Memory	Language	Sensory activation	Reasoning and calculation
Short and Long-Term Visual Memory	Evocation of words beginning with different letters	Series of logical visual pattern recognition	Gnosia and praxia different developing techniques (reproduction of pragmatic models)
Short and Long-Term Written Memory	Crosswords	Marking edge of silhouettes	Letters and numbers matching through Maze Paths
Short and Long-Term Oral Memory	Completeness of unfinished sentences	Coloring components of Hidden Figures Test	Executive functions enhancing: abstract concepts of similar but different objects
Short and Long-Term Musical Memory	Oral communication with clue words	Spot the differences between two pictures	Identification of the inappropriate word in a pool of words
Working memory: identification of hidden figures test	Word search	Picture copies execution	Reading and exclusion of senseless sentences
Memorize an image and draw it from memory	Synonyms and antonyms	Objects, materials and sounds recognition with closed eyes	Filling the gap
True/False sentences	Matching words and their meaning	Group interaction by singing and musical performances	Numerical skills practice: operations and mental agility
Logos recognition	Visual-verb generation task denomination of images, objects, parts of the human body	Famous faces recognition	
Geographical memory practice	Rearrange letters to form a word and rearrange words to form grammatical sentences		
3.3 Description of the polymedication review			
Who does the intervention?	What are the objectives and criteria?	How is the intervention performed?	
2 doctors from the Project Group.	To reduce drug prescription of polymedicated patients* if possible, following : -Stopp criteria, Depending on the baseline drug prescription at the beginning of the study.	A personalized e-mail is sent to each GP responsible for the patient participating in the intervention group throughout the first week of patient inclusion. Every e-mail considers the individual profile of the patient referred and tries to adapt the general criteria to each particular case.	

Table 3 Description of Interventions (Continued)

	<p>The GP who regularly attends the intervention patient performs both reduction and re-education of unnecessary drugs. This approach should be done in a maximum of 3 clinical interviews specifically designed for this subject.</p> <p>E-mail content suggests the most recommended changes but the final decision corresponds to the discretion of the physician responsible for the patient.</p>
--	---

*Polymedicated Patient: one that takes more than five drugs daily and continuously for a period not less than six months.

sessions lasts 90 minutes and is conducted twice a week. Each person in the intervention group has their own material to work short and long-term memory, with exercises for the identification of figures and images, evocation of words, true or false sentences, crosswords, completion of unfinished sentences, and other language exercises such as synonyms and antonyms.

- 3) Medication Review. Reduction of potentially inappropriate medications, especially in polymedicated patients, after review from general practitioners. A patient is considered to be polymedicated when taking more than five medications daily and continuously for a period not less than six months. Medication review follows the Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP) criteria [60]. In addition to the review of medication, verbal guidance on each of the drugs consumed is also provided. After an e-mail sent with the changes suggested by two doctors from the Project Group, this intervention is carried out by every patient's general practitioner, during the first month of the intervention, in a maximum of 3 clinical interviews for that purpose. It especially focuses on reducing the consumption of benzodiazepines or other psychotropic drugs.

The intervention group also receives two group sessions regarding dietary advice, lifestyles, and home hazards.

Control group

Subjects in the control group continue with their daily activities and receive regular monitoring and treatment of their diseases by their general practitioners. They are also invited to two group sessions regarding dietary advice, lifestyles, and home hazards.

Statistics

Intention to treat analyses will be performed. Baseline characteristics will be compared between groups by

independent t tests and Chi-square tests. Outcome variables will be calculated for each individual and time point (difference between the result of SPPB, muscle strength, and other frailty variables in each time point and the initial value), and 95% confidence intervals for the differences between groups will be calculated. Data will be analysed using repeated measures analysis of variance (ANOVA) consisting of intervention and control groups and time (baseline, post-intervention, follow-up).

Also, for longitudinal adverse outcome measures (disability, home care inclusion, institutionalization or death), survival analyses using Cox's regression models will be applied. The statistical significance level will be set at $p < 0.05$.

Discussion

Our study is addressed at evaluating the effectiveness of a multifactorial intervention to improve frailty parameters and prevent disability in patients 65 years or older. Improvements in physical performance, muscle strength, nutritional status, and cognitive performance are expected, as well as a reduction in the incidence of new complications such as falls, fractures, hospital admissions, and worsening of ADL scales, all of which are related to the appearance of disability [33,34]. Tackling frailty in a multifaceted manner will also diminish adverse outcomes such as inclusion in a home-care program, institutionalization or death.

In the field of preventive geriatrics, studies have shown that exercise training has clinical benefits inducing positive physiologic changes in muscle and function while multi-nutrient supplementation alone, without concomitant exercise, does not reduce muscle weakness or physical frailty [61].

The innovation of our study lies in regard to the follow-up and evaluation of a multifaceted strategy focused on different risk factors: physical decline, cognitive impairment, nutritional status, and polypharmacy. Previous series have provided a certain degree of evidence about improvement with these interventions on only an individual basis.

The greatest limitation of this study could proceed from the lack of agreement in the scientific community

with respect to the definition of frailty and the most suitable measurements to gauge it. Including non-frail subjects (non-homogeneous risk state) could affect generalizability. The initial inclusion criterion, the low specificity Barber Questionnaire, has been included in this study because it was the first frailty test to be used in our clinical records. It has been also complemented, however, with other inclusion criteria such as the TGUGT. Participants scoring lower than 10 seconds or higher than 30 are excluded as they are considered either too frail or not frail enough to benefit from the intervention. The exclusion of more severely affected frail patients, because of their poor physical or cognitive condition, may limit external validity. Nevertheless, the random distribution of our patients to both groups guarantees comparability. Also, additional information about potential confounders (comorbidity, sensory impairment, and social risk) and the use of other parameters and tests of frailty are expected to solve the possible selection bias and help to further characterize the study population. Losses to follow-up are minimized through contacting the participants by telephone.

If evidence of a multi-strategy composed of physical exercise and a cognitive workshop, along with nutritional support and medication review, is achieved as an effective approach, a future implementation should be considered as a Frail-Community Prevention Program for the elderly to prevent or delay disability.

Abbreviations

MEC-35: Cognition Mini-Exam of Lobo; SD: Standard deviation; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; SPPB: Short Physical Performance Battery; IG: Intervention group; CG: Control group; CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; PHCC: Primary Health Care Centre; CMN: Case Management Nurse; TGUGT: Timed get up and go test; FRT: Functional reach test; ADL: Activities of daily living; MNA: Mini Nutritional Assessment; BT: Barcelona Test; SF-12: 12-Item Short-Form Health Survey; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; STOPP: Screening Tool of Older Persons' potentially Inappropriate Prescriptions.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

Conception of the idea for the study: AR, JMS, LR and FO. Development of the protocol, organization and funding: LR, JMS and FO. All authors contributed to the study design and development of the trial protocol. Writing of the manuscript: LR, FO, JMS, GF. All the authors read the draft critically to make contributions and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge to all the professionals participating in the "Fragility Study" and all those who were involved and are no longer with us, Guillem Gifré. Special thanks to the staff and participants of the eight Primary Healthcare Centres of the Institut Català de la Salut, all them located in Barcelona. We would like to thank the Primary Healthcare Research Institution IDIAP Jordi Gol for its collaboration. We also thank Xavier de Blas for his infinite patience and support about the Chronojump Encoder. The authors owe much gratitude to the special contribution of the following collaborators, without whom this project would not have been possible: Maria-Milagros Guerrero, Sonia Martínez, Carmen López, Maria José Riazuelo, Neu Aizcorbe, Laura-Isabel Pérez and Mario Martín (Raval Sud Primary Health Centre), Patricia Furió (Casç Antic Primary Health Centre), Ana Muñoz (Poble Sec. and Universitat Primary Health Centres), M Teresa Isidro (Avinguda Roma

Primary Health Centre), Núria Lladró (Sant Antoni Primary Health Centre), Hèlia Marta Cebrian (Gotic Primary Health Centre), Agnès Salvador, David García, Lúcia López, Francesc Torres, Núria Bernaus, Ferran Povedano (Raval Nord Primary Health Centre) and Núria Duch (Manso Primary Health Centre). We also thank Nestlé Health Science for supplying nutritional shakes.

Sources of funding

A major funding was received from the Carlos III Health Institute of the Ministry of Health of Spain (FIS:PI12/01503) for the main development of the trial protocol. Also from the *Fundació Mutuam Conviure, Becas Esteve de Innovació en Salut 2013* and the *VIII Primary Health Care Research Award from Regió Sanitària de Barcelona*. Dr Romera has a PhD research grant from IDIAP Jordi Gol.

Author details

¹Primary healthcare centre Raval Nord, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ²Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain. ³Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain. ⁴Gerència d'Ambit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ⁵Department of Medicine, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. ⁶Rehabilitation Unit, Drassanes Health Centre, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ⁷Department of Physical Activity and Sport Sciences, FPCEE Blanquerna, Universitat Ramon Llull, Barcelona, Spain. ⁸Social Training Centre Mil·lenari, Universitat Oberta de Catalunya, Vic, Spain. ⁹Family and Social Welfare, Institut Català d'Assistència i Serveis Socials (ICASS), Barcelona, Spain.

Received: 6 October 2014 Accepted: 13 November 2014

Published: 27 November 2014

References

1. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C: **Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007, **62**:731-737.
2. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G: **Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004, **59**:255-263.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: **Frailty in older adults: evidence for a phenotype.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, **56**:146-156.
4. Rockwood K: **Frailty and its definition: a worthy challenge.** *J Am Geriatr Soc* 2005, **53**:1069-1070.
5. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H: **Models, definitions, and criteria of frailty [review]. In steering comm, can Initiat frailty and aging.** *Aging Clin Exp Res* 2003, **15**(3 Suppl):1-29.
6. Sternberg SA, Schwartz AW, Karunanathan S, Bergman H, Clarfield M: **The identification of frailty: a systematic literature review.** *J Am Geriatr Soc* 2011, **59**:2129-2138.
7. Rockwood K, Mitnitski A: **Frailty in relation to the accumulation of deficits.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007, **62**:722-727.
8. Speechley M, Tinetti M: **Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons.** *J Am Geriatr Soc* 1991, **39**:46-52.
9. Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, Rockwood K: **The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index.** *Mech Ageing Dev* 2002, **123**:1457-1460.
10. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB: **A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people.** *Lancet* 1999, **353**:205-206.
11. Auyeung TWJ, Lee JS, Kwok T, Woo J: **Physical frailty predicts future cognitive decline - a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults.** *J Nutr Health Aging* 2011, **15**:690-694.
12. Avila-Funes JA, Helmer C, Arnieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, Portet F, Carrière I, Tavernier B, Gutiérrez-Robledo LM, Dartigues JF: **Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008, **63**:1089-1096.
13. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M: **Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey.** *Arch Gerontol Geriatr* 2012, **55**:625-631.

14. Vermeulen J, Neyens JC, Van Rossum E, Spreuwerberg MD, de Witte LP: **Predicting ADL disability in community-dwelling elderly people using physical frailty indicators: a systematic review.** *BMC Geriatr* 2001, **1**:133.
15. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A: **A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home.** *N Engl J Med* 2002, **347**:1068-1074.
16. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB: **A Short Physical Performance Battery assessing lower extremity function: Associated with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission.** *J Gerontol, Ser A, Med Sci Biol Sci* 1994, **49**:M85-M94.
17. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, White L: **Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability.** *JAMA* 1999, **281**:558-560.
18. Walston J, Fried LP: **Frailty and the older man.** *Med Clin North Am* 1999, **83**:1173.
19. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R: **Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women.** *Am J Epidemiol* 2004, **159**:413.
20. Abellan Van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B: **Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force.** *J Nutr Health Aging* 2009, **13**:381.
21. Cooper R, Kuh D, Hardy R: **Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2010, **341**:c4467.
22. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferruci L, Guralnik J: **Gait speed and survival in older adults.** *JAMA* 2011, **305**:50.
23. Robertson DA, Sava GM, Kenry RA: **Frailty and cognitive impairment. A review of the evidence and causal mechanisms.** *Ageing Res Rev* 2013, **12**:840-851.
24. Kelaïditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Ritz P, Duvéau F, Soto ME, Provencher V, Nourhashemi F, Salvà A, Robert P, Andrieu S, Rolland Y, Touchon J, Fitten JL, Vellas B, IANA/IAGG: **Cognitive frailty: rational and definition from an (IANA/IAGG) international consensus group.** *J Nutr Health Aging* 2013, **17**:726-734.
25. Buchner DM, Wagner EH: **Preventing frail health.** *Clin Geriatr Med* 1992, **8**:1-17.
26. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD: **The Interventions on Frailty Working Group. Designing Randomized, Controlled Trials Aimed at Preventing or Delaying Functional Decline and Disability in Frail, Older Persons: A Consensus Report.** *J Am Geriatr Soc* 2004, **52**:625-634.
27. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, Koch ML, Trainor K, Horwitz RJ: **A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community.** *N Engl J Med* 1994, **331**:821-827.
28. Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH, Lamb SE: **Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis.** *Br Med J* 2008, **336**:130-133.
29. Fairhall N, Sherrington C, Kurlle SE, Lord SR, Lockwood K, Cameron ID: **Effect of a multifactorial interdisciplinary intervention on mobility-related disability in frail older people: randomised controlled trial.** *BMC Med* 2012, **10**:120.
30. Barlow J: **Building an evidence base for successful telecare implementation—updated report of the Evidence Working Group of the Telecare Policy Collaborative.** London: Care Service Improvement Partnership, Health and Social Care, Change Agent Team, Department of Health; 2006.
31. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe JB: **Interventions for preventing falls in older people living in the community.** *Cochrane Database Syst Rev* 2009, **2**, CD007146.
32. Frost H, Haw S, Frank J: **Interventions in community settings that prevent or delay disablement in later life: An overview of the evidence.** *Qual Ageing Older Adults* 2012, **13**:212-230.
33. Giné-Garriga M, Guerra M, Pagés E, Manini TD, Jiménez R, Unnikhan VB: **The effect of functional circuit training on physical frailty in frail older adults: a randomized controlled trial.** *J Aging Phys Act* 2010, **18**:401-424.
34. Brown M, Sinacore DR, Ehsani AA, Binder EF, Holloszy JO, Kohrt WM: **Low intensity exercise as a modifier of physical frailty in older adults.** *Arch Phys Med Rehabil* 2000, **81**:960-965.
35. Thurston M, Green K: **Adherence to exercise in later life: how can exercise on prescription programmes be made more effective?** *Health Promot Int* 2004, **19**:379-387.
36. Rolland Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, Gillette S, Vellas B: **Treatment strategies for sarcopenia and frailty.** *Med Clin N Am* 2011, **95**:427-438.
37. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, Doehner W, Fearon KC, Ferruci L, Hellerstein MK, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, MacDonald N, Mulligan K, Muscaritoli M, Ponikowski P, Posthauer ME, Rossi F, Schambelan M, Schols AM, Schuster MW, Anker SD, Society for Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Disease: **Nutritional recommendations for the management of sarcopenia.** *J Am Med Dir Assoc* 2010, **11**:391.
38. Evans WJ: **Protein nutrition, exercise and aging.** *J Am Coll Nutr* 2004, **23**(6 Suppl):601-609.
39. Zolnick ES, Sahni S, McLean RR, Quach L, Casey VA, Hannan MT: **Dietary protein intake and subsequent falls in older men and women: the framingham study.** *J Nutr Health Aging* 2011, **15**:147-152.
40. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, de Groot LC: **Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *J Am Med Dir Assoc* 2012, **13**:720-726.
41. McDougall G, Becker H, Pituch K, Acee T, Vaughan P, Delville C: **The SeniorWise study: Improving everyday memory in older adults.** *Arch Psychiatr Nurs* 2010, **24**:291-306.
42. Rebok GW, Langbaum JB, Jones RN, Gross AL, Parisi JM, Spira AP, Kueider AM, Petras H, Brandt J: **Memory training in the ACTIVE study: how much is needed and who benefits?** *J Aging Health* 2013, **25**(Suppl 8):21-42.
43. Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L: **Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults.** *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013, **68**:400-404.
44. Baker L, Frank L, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, Plymate SR, Fishel MA, Watson GS, Cholerton BA, Duncan GE, Mehta PD, Craft S: **Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. A controlled trial.** *Arch Neurol* 2010, **67**:71-79.
45. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, Yaffe K: **The Mental Activity and eXercise (MAX) Trial: A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults.** *JAMA Intern Med* 2013, **173**:797-804.
46. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, Lattanzio F: **The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review.** *Drug Saf* 2012, **35**(Suppl 1):73-87.
47. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S: **Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population.** *Drugs Aging* 2009, **26**:1039-1048.
48. Clyne B, Bradley MC, Smith SM, Hughes CM, Motterlini N, Clear D, McDonnell R, Williams D, Fahey T, OPTI-SCRIPT Study Team: **Effectiveness of medicines review with web-based pharmaceutical treatment algorithms in reducing potentially inappropriate prescribing in older people in primary care: a cluster randomized trial (OPTI-SCRIPT study protocol).** *Trials* 2013, **14**:72.
49. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA: **Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2006, **54**:743-749.
50. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, Studenski SA: **What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study).** *J Nutr Health Aging* 2009, **13**:538-544.
51. Barber JH, Wallis JB, McKeeting E: **A postal screening questionnaire in preventive geriatric care.** *J Coll Gen Pract* 1980, **30**:49-51.
52. Lobo A, Saz P, Marcos G, Díaz JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S: **Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population.** *Med Clin (Barc)* 1999, **112**:767-774.
53. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P: **International Physical Activity Questionnaire: 12-country reliability and validity.** *Med Sci Sports Exerc* 2003, **35**:1381-1389 [http://www.ipaq.ki.se/ipaq.htm]

54. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, **9**:179-186.
55. Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965, **4**:61-65.
56. Guigoz Y, Vellas B, Garry P: Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996, **54**(Suppl 2):59-65.
57. Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A: Shortened version of the Barcelona test (I): subtest and normal profiles. *Neurologia* 1997, **12**:99-111.
58. Ware JE, Kosinski M, Keller SD: A 12-Item Short Form Health Survey. Construction of scales and preliminary tests of reliability and Validity. *Med Care* 1996, **34**:220-233.
59. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J: Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994, **47**:1245-1251.
60. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D: STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther* 2008, **46**:72-83.
61. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994, **330**:1769-1775.

doi:10.1186/1471-2318-14-125

Cite this article as: Romera et al.: Effectiveness of a primary care based multifactorial intervention to improve frailty parameters in the elderly: a randomised clinical trial: rationale and study design. *BMC Geriatrics* 2014 **14**:125.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Artículo 2º:

Research Article

Effects of a Primary Care-Based Multifactorial Intervention on Physical and Cognitive Function in Frail, Elderly Individuals: A Randomized Controlled Trial

Laura Romera-Liebana, MD,^{1,2,3} Francesc Orfila, MD, PhD,^{3,4,*}
Josep Maria Segura, MD, PhD,^{1,3} Jordi Real, PhD,^{5,6,7} Maria Lluïsa Fabra, Physio,⁸
Mercedes Möller, MD,⁸ Santiago Lancho, MD,¹ Anna Ramirez, RN,¹ Nuria Martí, RN,¹
Montserrat Cullell, RN,¹ Nuria Bastida, MD,¹ Dolors Martinez, RN,¹ Maria Giné, PhD,⁹
Patricia Cendrós, RN,¹⁰ Anna Bistuer, ST,⁸ Elena Perez, RN,¹¹ Maria Assumpta Fabregat, RN,¹
and Gonçal Foz, MD¹

¹Primary healthcare centre Raval Nord, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ²Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ³Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain. ⁴Institut Català De La Salut, Gerència Barcelona Ciutat, Spain. ⁵Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Spain. ⁶Epidemiologia i Salut Pública, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain. ⁷CIBERDEM, Badalona, Spain. ⁸Rehabilitation Unit, Drassanes Health Centre, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain. ⁹Blanquerna Universitat Ramon Llull Facultat de Psicologia Ciències de l'Educació i de l'Esport, Barcelona, Spain. ¹⁰Universitat Oberta de Catalunya, Barcelona, Spain. ¹¹Institut Català d'Assistència i Serveis Socials (ICASS), Barcelona, Spain.

*Address correspondence to: Francesc Orfila, MD, PhD. IDIAP Jordi Gol. Gran Via Corts Catalanes 587, Atic. Barcelona 08007, Spain. E-mail: forfila.bcn.ics@gencat.cat

Received: May 30, 2017; Editorial Decision Date: December 15, 2017

Decision Editor: Anne Newman, MD, MPH

Abstract

Background: Detecting and managing frailty at early stages can prevent disability and other adverse outcomes. The study aim was to evaluate whether a multifactorial intervention program could modify physical and cognitive frailty parameters in elderly individuals.

Methods: We conducted a multicenter, randomized, single-blind, parallel-group trial in community-living prefrail/frail elderly individuals in Barcelona. A total of 352 patients, aged ≥ 65 years old with positive frailty screening, was randomized into two groups to receive a 12-week multidisciplinary intervention or usual care, with concealed allocation. The intervention consisted of: exercise training, intake of hyperproteic nutritional shakes, memory training, and medication review. Main outcome assessments with multivariate analysis were conducted at 3 and 18 months.

Results: A total of 347 participants (98.6%) completed the study, mean age 77.3 years, 89 prefrail subjects (25.3%), and 75.3% female ($n = 265$). Eighteen-month assessments were performed in 76% of the sample. After 3 and 18 months, adjusted means difference between-groups showed significant improvements for the intervention group in all comparisons: Short Physical Performance Battery score improved 1.58 and 1.36 points ($p < .001$), handgrip strength 2.84 and 2.49 kg ($p < .001$), functional reach 4.3 and 4.52 cm ($p < .001$), and number of prescriptions decreased 1.39 and 1.09 ($p < .001$), respectively. Neurocognitive battery also showed significant improvements across all dimensions at 3 and 18 months.

Conclusions: A physical, nutritional, neurocognitive, and pharmacological multifaceted intervention was effective in reversing frailty measures both at short-term and 18 months. Lasting benefits of a multi-intervention program among frail elderly individuals encourage its prioritization.

Keywords: Frailty, Clinical Trials, Exercise, Cognition

Frailty, defined as vulnerability to multiple stressors (1), is a frequent geriatric condition. Nevertheless, its conceptualization, based on two major approaches: the phenotype model (2) or an accumulation of deficits (3), remains a challenge. Irrespective of the model employed, frailty predicts main adverse outcomes such as mobility loss, falling, disability, hospitalization, institutionalization, and mortality (4), and results in considerable medical and public expenditure. Frailty is a continuum: from a prefrail stage to mild impairment without a total loss of function (5). Due to its potential reversibility at early stages, it is vital to assess the individual's degree of frailty (6). In fact, interventions to achieve healthy aging through prevention programs are currently priorities expressed by the World Health Organization (WHO) and recent European policies (7).

Although frailty is a multidimensional concept embracing physical, psychological, and environmental factors, most intervention studies have focused only on a one-dimensional, biomedical perspective (8). Rehabilitation models present satisfactory results in gait speed and improvement of the score in the short physical performance battery (SPPB) (9), but report inconclusive effects on functional ability and well-being (10).

A considerable number of protocols have been performed in institutions (11), at individuals' homes (12), and with a small sample size of community-dwelling older adults (13). Other interventions have only encompassed strategies based on nutritional supplementation or hormones. They partially failed to decelerate the sarcopenia process, and revealed an unfavorable safety profile (14,15). Protein intake alone or combined with physical activity is the main nonpharmacological modality that effectively stimulates muscle protein synthesis (16).

Furthermore, elderly patients frequently present cognitive disorders (executive function, attention, processing speed), together with affected emotional and social domains, which may trigger a rapid decline. To date, however, the relationship between frailty and cognitive states remains unclear (17). Cognitive impairment as a key element in frailty characterization has been widely debated (18). Physical activity appears to enhance cognitive performance in risk patients and when combined with protein supplementation, although results are inconclusive (19). Memory stimulation programs also lead to positive performance changes in older adults with mild cognitive impairment (20).

Another fundamental and well-documented factor is polypharmacy (21). It has been associated with high morbidity and mortality rates in frail, elderly individuals, due to adverse drug reactions, interactions, underuse, nonadherence, and inappropriate prescribing. Nevertheless, the Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescription (STOPP) and START guidelines offer a promising strategy to improve appropriate prescribing in the elderly adults (22). Moreover, emerging studies dealing with frailty have begun to ascertain whether it could be slowed down or even reversed with multi-intervention clinical trials (11,23,24) and have reported modest but encouraging outcomes.

The objective of our trial was to assess the effectiveness of a multifactorial intervention to modify frailty parameters: physical dimensions (muscle strength, elasticity, balance), cognitive performance, and polypharmacy in frail, elderly community-dwelling individuals. We carried out a 12-week multidisciplinary intervention involving clinicians, physiotherapists, speech therapists, and social workers, based on structured physical activity, diet supplementation, memory workshops, and medication review.

Methods

Study Design and Setting

A prospective, single-blind, parallel-group, pragmatic, randomized, multicenter, clinical trial was performed with an 18-month

follow-up. Details of the methods have been previously published (25). Trial registration: ClinicalTrials.gov NCT01969526.

The study was conducted at 8 primary health care centers and involved 352 community-dwelling adults aged older than 65 from different areas of Barcelona. Changes from baseline frailty measurements at enrollment were compared between the intervention (IG) and control group (CG) at the end of the intervention, and 18 months later.

Participants and Recruitment

Inclusion criteria were: set gait time between 10 and 30 seconds in the Timed Get-up-and-Go test (TGUGT); scored Mini-Examination Cognitive of Lobo (MEC-35 Lobo) ≥ 18 points (no severe cognitive impairment); and Fried *modified* criteria. See **Supplementary Table 1** for further details.

Eligible participants were randomized 1:1 to the IG and CG. Sequence was concealed until the interventions were assigned. Baseline and outcome measurements were blinded to group assignment. Follow-up evaluations were conducted by blind, clinical researchers. **Figure 1** describes the flow-diagram of participants.

Intervention

Briefly, participants in the IG received a multidisciplinary multifactorial therapy, consecutively applied to each subject in groups of 16 participants:

1. **Structured physical activity**, providing a well-established aerobic exercise program in each primary health care center, a 60-minute session twice a week on non-consecutive days for 6 weeks, conducted by physiotherapists.
2. **Intake of 1 hyperproteic nutritional shake** (Meritene Activ; Nestlé Health Science-NHS), which was taken daily for 6 weeks during the exercise training.

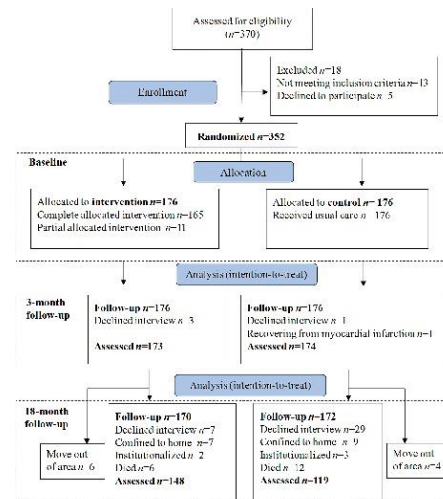


Figure 1. CONSORT diagram reflecting flow of study participants.

3. **Memory workshops**, consisting of a 90-minute session twice a week, 12 sessions of practical exercises (written, oral, corporal, and musical), conducted by speech therapists from the Rehabilitation Unit.
4. **Medication Review**, following STOPP criteria, with special focus on psychotropic drugs.

Control participants received the usual care. Both groups were also given counseling regarding dietary habits, lifestyle recommendations, and domestic hazards.

Outcome Variables

1. **Physical Dimension:**
 - a) SPPB, a standardized assessment tool of lower limb function (*standing balance, repeated chair stands, gait speed*).
 - b) Evaluation of upper extremities' strength by a handgrip dynamometer (HG).
 - c) *Functional Reach Test* which measures standing balance and stretching.
 - d) Unipodal Station Test which measures balance.
2. **Neuropsychological Performance:**
 - a) *Short and Medium-Term Verbal Memory*.
 - b) *Animal Naming Test* which scores semantic verbal fluency category.
 - c) *Evocation of words beginning with one explicit letter* which scores phonetic verbal fluency category.
 - d) *Designation of famous people's names*, which scores phonological retrieval failure.
 - e) *Verbal designation of images* which scores visual recognition memory.
 - f) *Verbal abstraction of word pairs* which scores connection between verbal recognition memory and neuroprocessing mechanisms.
3. **Medication.** Number of prescriptions.

See Supplementary Methods for further details.

Statistics

Outcome variables were assessed at baseline and at 3 and 18 months after randomization. Consistent with the protocol design, an intention-to-treat approach was employed. The incomplete cases were handled using the multiple imputation analysis by "mi impute pmm" procedure in Stata IC v12 statistical software. The estimates of the parameters for each imputed data set were combined using Rubin's rules (26). Sensitivity analyses comparing complete cases versus multiple imputation analysis are shown in Supplementary Table 3.

The change of each outcome during the follow-up was assessed by multilevel mixed-effects linear regression adjusted by age, gender, marital status, educational status, income, and baseline TGUG and MEC-35. Interaction terms between the intervention, gender, and age were also tested and none were statistically significant.

Standardized effect sizes were calculated as the mean difference between IG and CG, divided by the pooled standard deviation of CG and IG change (27). Estimates were reported with corresponding 95% confidence intervals, and statistical significance was established as a *p* value less than .05.

Results

Between January 2013 and January 2015, participants were randomized to the multi-intervention (*n* = 176) or the control (*n* = 176)

groups. The main characteristics of our study sample according to randomization group are presented in Table 1. A total of 265 participants (75.3%) were female, mean age 77.3 years, nearly half of them living alone (47.2%). The baseline features of the two groups were similar in terms of inclusion criteria, age, sex, civil status, cohabitation, comorbidity, and biological variables, including nutritional, functional, and mental performance, as shown in Supplementary Table 2.

At the 12-week evaluation, follow-up data from 173 participants in the IG and 174 in the CG were available for analysis. At 18 months, 148 and 119 participants were reassessed, respectively (76% of the baseline sample, see Figure 1). The participants that were not assessed at the 18-month interview (*n* = 85) were similar to the interviewed group in terms of gender and baseline inclusion criteria, but 2 years older. Sixty-seven percent of the missing data group belonged to the CG, but there were no differences in baseline characteristics between IG and CG in terms of age, gender, inclusion criteria, and SPPB.

After the intervention, there were significant improvements in all major variables related to frailty measures in the IG while in the CG the result was inverse. There was a significant average increase of the difference between groups in SPPB score means adjusted by potential confounders at 3 and 18 months: 1.58 and 1.36 (*p* < .001), respectively. Standardized effect sizes at 3 and 18 months were rated as very large (1.18) and moderate (0.69), respectively.

Similar results were seen in strength of upper extremities and balance measurements, and in the mental performance battery, with also significant mean improvements between groups and medium and large standardized effect size indices at 3 months, but small at 18 months. All evaluated changes in physical and cognitive performance at 3 and 18 months are shown in Tables 2 and 3. Percentage of polypharmacy decreased 9.6% in the IG, but increased 4.5% in the CG after the intervention. Prescribed benzodiazepines decreased in the IG compared to the CG (-0.011 vs +0.023) but did not reach statistical significance.

In the IG, the mean number of sessions attended was 13, out of a total of 24 in the program. Figure 2 shows mean change in the physical and cognitive variables at 3 months according to the range of sessions attended.

Finally, attendance at the educational sessions was 48% in the CG and 52% in the IG.

Discussion

Our main finding is that a combined intervention that includes physical activity plus protein intake, along with memory workshops and medication review, improved functional and cognitive performance in frail/prefrail, community-dwelling, older adults at 12 weeks from commencing the intervention. The effect was significantly maintained up to at least 18 months. To the best of our knowledge, this is the first quadruple interventional trial performed to improve different frailty domains.

There is considerable evidence regarding the positive short and medium term impact of physical activity on strength, balance, and falls in moderately frail, elderly community-dwellers (28,29). Consistent with previous studies, our results in the IG showed a clear improvement in mobility, balance (better SPPB score), stretching, and muscle strength (handgrip), showing also sustained effects at long term.

Nutritional interventions with protein and energy supplementation have also reported good results in physical function for elderly

people at risk of malnutrition (30). Our study revealed positive physical benefits for protein-calorie and micronutrient intake supplementation in association with physical activity, irrespective of basal nutritional status. However, further studies are required to

determine whether this finding is explained by an adding effect or attributable to individual variables of dietary intake. As far as we are aware, only one study has demonstrated that nutritional supplementation alone can reduce frailty (31).

Table 1. Baseline Characteristics by Treatment Group

		Control Group (n = 176)	Intervention Group (n = 176)	p Value
Gender, n (%)	Male	45 (25.6)	42 (23.9)	.711
	Female	131 (74.4)	134 (76.1)	
Age, years, mean (SD)		77.4 (7.7)	77.2 (6.8)	.770
Living alone, n (%)		83 (47.2)	83 (47.2)	1.00
Marital Status, n (%)	Single	23 (13.1)	22 (12.5)	.884
	Widowed	76 (43.2)	80 (45.5)	
	Married	67 (38.1)	67 (38.1)	
	Divorced	10 (5.7)	7 (4.0)	
Educational status, n (%)	Unfinished studies	67 (38.1)	78 (44.3)	.037
	Primary school	80 (45.5)	60 (34.1)	
	Secondary school	25 (14.2)	25 (14.2)	
	University degree	4 (2.3)	13 (7.4)	
Falls, previous year, n (%)		59 (33.5)	57 (32.4)	.821
Hospital admissions, previous year, n (%)		33 (18.8)	40 (22.7)	.357
MEC-35 Lobo score, mean (SD)		30.6 (4.1)	31.2 (3.2)	.135
Lawton & Brody Scale, mean (SD)		6.5 (1.9)	6.6 (1.76)	.660
Barthel Index, mean (SD)		96.1 (7.5)	96.0 (6.2)	.938
Number of drugs/day, mean (SD)		6.6 (3.8)	7.7 (3.2)	.004
Charlson Index, mean (SD)		1.3 (1.5)	1.5 (1.6)	.203
TGUGT, mean (SD)		14.5 (4.9)	15.0 (4.9)	.368
Frailty criteria, n (%) ^a	Prefrail	44 (25.0)	45 (25.6)	.900
	Frail	132 (75.0)	131 (74.4)	

Note: n = number of subjects; SD = Standard deviation; TGUGT = Timed get up and go test.
^aAdapted from ref. (2).

Table 2. Change in Physical Performance Measures and Prescriptions Between Intervention and Control Groups at 3 and 18 mo

	Control Group N = 176	Intervention Group N = 176	Adjusted Mean Difference (95% CI)	p Value	SES ^c
	Mean (SD) ^a	Mean (SD) ^a	Between Groups (IG-CG) ^{a,b}		
Physical tests					
SPPB (range 0–12)					
Pre-I	7.3 (2.4)	7.1 (2.3)		<.001	1.18
Post-3 mo	6.8 (2.3)	8.1 (2.2)	1.58 (1.29–1.86)		
Post-18 mo	7.0 (2.6)	8.1 (2.3)	1.36 (0.89–1.83)	<.001	0.69
Handgrip (kg)					
Pre-I	16.5 (7.4)	16.5 (7.7)		<.001	1.12
Post-3 mo	15.8 (6.9)	18.6 (7.7)	2.86 (2.32–3.41)		
Post-18 mo	15.7 (7.8)	18.2 (7.9)	2.49 (1.09–3.89)	.001	0.41
Functional reach (cm)					
Pre-I	82.2 (9.3)	80.7 (10.1)		<.001	0.96
Post-3 mo	80.7 (8.8)	83.5 (9.3)	4.34 (3.35–5.32)		
Post-18 mo	79.7 (10.5)	82.7 (10.7)	4.52 (2.32–6.72)	<.001	0.47
Unipodal station (seconds)					
Pre-I	8.2 (9.7)	6.9 (8.0)		<.001	0.75
Post-3 mo	7.3 (9.2)	9.6 (9.1)	3.58 (2.57–4.59)		
Post-18 mo	7.7 (9.0)	9.3 (8.7)	2.98 (1.11–4.84)	.002	0.37
Number of drugs/day					
Pre-I	6.6 (3.8)	7.7 (3.2)		<.001	0.99
Post-3 mo	7.2 (4.0)	6.9 (3.2)	-1.39 (-1.69–-1.10)		
Post-18 mo	7.5 (4.1)	7.5 (3.4)	-1.09 (-1.71–-0.47)	.001	0.37

Note: CG = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention; IG = Intervention group; N = Number; SD = Standard deviation; SES = Standardized effect size; SPPB = Short physical performance battery.
^aIntention to treat analyses using missing value imputation. ^bMultilevel mixed-effects linear regression adjusted by age, gender, marital status, educational status, income, MEC-35 Lobo, TGUGT. ^cCohen's d.

Table 3. Change in Neuropsychological Performance Measures Between Intervention and Control Groups at 3 and 18 mo

	Control Group N = 176		Intervention Group N = 176		Adjusted Mean Difference (95% CI) Between Groups (IG-CG) ^{a,b}	p Value	SES ^c
	Mean (SD) ^a		Mean (SD) ^a				
Short-Term Verbal Memory (range 0–21)							
Pre-I	5.6 (2.5)		5.3 (2.7)			<.001	0.67
Post-3 mo	5.0 (2.2)		5.9 (2.7)		1.19 (0.82–1.57)		
Post-18 mo	5.0 (2.4)		5.3 (2.2)		0.67 (0.13–1.21)	.015	0.28
Medium-Term Verbal Memory: Retest (range 0–21)							
Pre-I	4.0 (2.3)		3.9 (2.4)			<.001	0.71
Post-3 mo	3.8 (1.9)		4.9 (2.4)		1.11 (0.78–1.44)		
Post-18 mo	3.4 (2.2)		4.0 (2.1)		0.69 (0.12–1.21)	.016	0.31
Animal Naming Test							
Pre-I	15.0 (5.1)		15.2 (4.6)			<.001	0.77
Post-3 mo	14.4 (4.9)		16.6 (4.8)		2.01 (1.46–2.56)		
Post-18 mo	14.7 (5.3)		15.9 (4.7)		1.05 (0.12–1.97)	.026	0.26
Evocation of words							
Pre-I	19.1 (7.9)		19.4 (8.5)			<.001	0.93
Post-3 mo	17.8 (7.1)		21.9 (8.8)		3.64 (2.81–4.47)		
Post-18 mo	18.3 (7.9)		20.8 (8.0)		2.10 (0.50–3.71)	.010	0.32
Designation of famous people's names							
Pre-I	19.8 (6.1)		20.8 (6.2)			<.001	0.67
Post-3 mo	19.1 (5.8)		22.1 (6.1)		1.92 (1.31–2.53)		
Post-18 mo	20.7 (6.3)		22.4 (6.2)		0.71 (–0.41–1.83)	.212	0.15
Verbal designation of images (number in ≤3 seconds)							
Pre-I	13.1 (1.2)		13.1 (1.4)			<.001	0.59
Post-3 mo	12.8 (1.6)		13.5 (1.1)		0.71 (0.46–0.97)		
Post-18 mo	12.9 (1.6)		13.4 (1.2)		0.53 (0.20–0.86)	.002	0.36
Verbal abstraction of word pairs							
Pre-I	3.5 (1.4)		3.5 (1.5)			<.001	0.35
Post-3 mo	3.2 (1.3)		3.6 (1.5)		0.40 (0.16–0.65)		
Post-18 mo	2.7 (1.5)		3.1 (1.6)		0.46 (0.40–0.89)	.032	0.25

Note: CG = Control group; CI = Confidence interval; I = Intervention; IG = Intervention group; N = Number; SD = Standard deviation; SES = Standardized effect size; SPPB = Short physical performance battery.

^aIntention to treat analyses using missing value imputation. ^bMultilevel mixed-effects linear regression adjusted by age, gender, marital status, educational status, income, MEC-35 Lobo, TUGUT. ^cCohen's *d*.

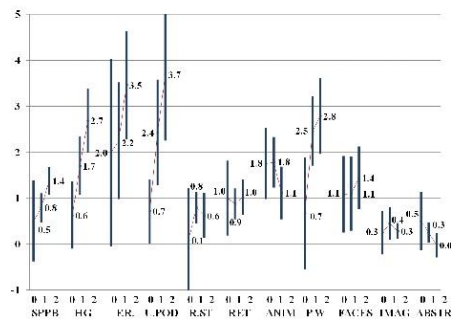


Figure 2. Mean change score (95% CI) in outcome variables at 3 months, stratified by total number of sessions attended in the intervention group. Note: 0 = no sessions attended; 1 = 1–12 sessions; 2 = 13–24 sessions; SPPB = Short physical performance battery; HG = Hand grip; ER = Functional reach; U.POD = Unipodal station; R.ST = Short-term verbal memory; RET = Medium-term verbal memory; ANIM = Animal naming test; PW = Evocation of words beginning with P; FACES = Designation of people's names; IMAG = Designation of images; ABSTR = Verbal abstraction of pairs.

Frailty and cognition interact in the cycle leading to disability and dependency (32), and interventions in cognitive areas should be encouraged to prevent or even reverse further physical decline (33). It has also been reported that physical exercise training improves cognitive functioning and psychological well-being in frail, older adults (34). In agreement with these studies, we found that cognitive training program targeting short and medium-term memory, attention, and executive functions, along with physical training, had an effect on cognition (significant changes in memory and abstraction tests), and also improved motor balance and strength. Transference of cognitive remediation effects to mobility, as described by other authors (33), could be related to an indirect enhancement of social and functioning abilities among the IG participants.

An association between polypharmacy and frailty has been reported (35), and polypharmacy itself is considered to be a risk factor for negative outcomes (falls, cognitive impairment, mortality). As expected, our review of all medicated subjects led to a reduction of prescriptions (an average of one drug per subject, especially psychotropic medication). In concurrence with recent studies (36), the reduction was more effective in patients receiving polypharmacy than those who were not.

The combination of complex strategies is nowadays considered the optimum approach to improve frailty standards of care beyond current clinical practice (37). Recently, a comprehensive review (38) highlighted promising results related to these individually-tailored,

multidisciplinary interventions, which appear to produce short-medium term benefits in decelerating frailty.

As previously stated, this is the first randomized controlled trial with intention-to-treat analysis which adds the novelty of concomitant cognition and medication interventions and their postevaluation. Our multistrategy resulted in a clear improvement in mobility and strength performance tests, enhancement of mental performance, and reduction of polypharmacy, with marked effect sizes for most comparisons at 3 months follow-up. Moreover, despite the fact that the intervention was not maintained beyond 3 months, significant improvements were still observed at 18 months. In contrast, in a study conducted in Sydney, the benefit of a multidomain intervention was not evident at 12 weeks follow-up and only apparent at 12 months (23).

Frailty is globally considered to be reversible and preventable in its initial phases (6), and prefrailty is a field of growing interest. Thus, identifying the target population for enrollment in programs addressing this issue is a challenge. Based on gait speed and balance (TGUGT), our study tackled a full segment of community-dwellers who ranged from prefrail to medium-frail when applying Fried criteria. We found similar improvements in all the patients' parameters, suggesting that triage through simple performance measures such as TGUGT could be sufficient to enroll the elderly in potentially effective activities.

Following the guidelines of the *Frailty Working Group* (39), we carried out physical assessment through several complementary tests the results of which were partly self-reported and partly performance-based. Nevertheless, the primary outcomes (the SPPB, neurocognitive tests, and prescriptions) were objective measures that should reduce observer bias.

In contrast to other studies (30), our intervention was designed as a global, combined approach. Thus, the individual effect of protein supplementation and memory workshops could not be analyzed. Another limitation could be that, as nutritional parameters did not form part of the inclusion criteria, it is difficult to assess the real effect of the protein intake in the IG.

Intention-to-treat analysis was conducted to assess final outcomes, and missing values imputation and sensitivity analyses were performed using the recommended strategy (26). Although at 12 weeks only five individuals were not contacted, at 18 months 24% of the sample could not be reassessed (mainly from the CG) either due to worse health status or lacking motivation to participate in the reassessment. Nevertheless, bias caused by differential losses seems unlikely as baseline characteristics are similar between IG and CG in the complete data and missing data groups. Full attendance at the exercise activities and memory workshops was not achieved by most participants: mean attendance was 13 out of 24 sessions. We found a dose-response pattern between number of attended sessions and improvements in physical outcomes, although this pattern was inconsistent in the cognitive ones (Figure 2).

As with the frailty phenotype, baseline characteristics were not likely to affect the intensity of the effect we found, and the final model was adjusted to those characteristics. Neither was any gender interaction observed, the effect was similar in both men and women.

There were no adverse events. Occasional absences from the sessions were due to external social events or acute-short illness unrelated to the intervention.

The intervention is readily transferable to routine clinical practice in integrated, elderly, healthcare settings with specific, clinically experienced teams. Indeed, it would be of interest to conduct trials testing the intervention in different environments, where our experience could be easily adapted. In this regard, the myriad

physical, cognitive, and social activities taking place in most communities, if properly designed and conducted, could easily replace the more supervised and controlled interventions performed in trials. Moreover, the economic burden of falls, hospital admissions, and disability in the elderly is greater than the cost-effective specific interventions that could be carried out (40). Adherence to interventions may be a handicap. Nevertheless, although participants in the IG did not attend all the activities, we still found high adherence mainly due mainly to their enjoying social interaction in historically proactive districts. Although the intervention was limited to 3 months, the enhancement of community networks may also have added to the sustained long-term improvement found in the IG.

Conclusions

The results of this study provide further evidence regarding the beneficial effect for frail, elderly individuals of a multifactorial intervention including exercise training (combining functional, resistance, and aerobic exercise modes), protein intake, cognition workshops, and medication review as a global strategy to reduce loss of autonomy and its risk factors. Our findings show the feasibility of identifying frail/prefrail individuals through simple performance measures in primary care settings, and how a multidisciplinary, coordinated care approach improves function and cognition in elderly community-dwellers. Our results, the long term changes in frailty parameters, and the social empowerment achieved, may lead to the prevention of future negative outcomes in the frail population. The scalability of our intervention encourages future collaboration with community organizations in elderly-friendly cities.

Supplementary Material

Supplementary data is available at *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* online.

Availability of Data and Material

The datasets used are available from the corresponding author on reasonable request.

Funding

This study was supported by ISCIII, Ministry of Economy and Competitiveness, Spain, Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2008–2011, cofunded with European Union ERDF funds; PI12/01503.

Conflict of Interest

None reported.

References

1. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381:752–762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–M156.
3. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal*. 2001;1:323–336. doi:10.1100/tsw.2001.58
4. Shamlivan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013;12:719–736. doi:10.1016/j.arr.2012.03.001

5. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 2006;166:418–423. doi:10.1001/archinte.166.4.418
6. Wilson JF. Frailty—and its dangerous effects—might be preventable. *Am Intern Med.* 2004;141:489–492. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381535>. Accessed March 13, 2017.
7. Regional Committee for Europe Sixty-second Session Strategy and Action Plan for Healthy Ageing in Europe Strategy and Action Plan for Healthy Ageing in. <http://www.euro.who.int/en/who-we-are/governance>. Accessed March 13, 2017.
8. Theou O, Sathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res.* 2011;2011:569194. doi:10.4061/2011/569194.
9. Giné-Garriga M, Roqué-Figuels M, Coll-Planas L, Sitjà-Rabert M, Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:753–769. doi:10.1016/j.apmr.2013.11.007
10. Ollonqvist K, Grönlund R, Karppi SL, Salmelainen U, Poikkes L, Hinkka K. A network-based rehabilitation model for frail elderly people: development and assessment of a new model. *Scand J Caring Sci.* 2007;21:253–261. doi:10.1111/j.1471-6712.2007.00464.x
11. Abizanda P, López MD, García VP, et al. Effects of an oral nutritional supplementation plus physical exercise intervention on the physical function, nutritional status, and quality of life in frail institutionalized older adults: the ACTIVNES Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(5):439e9–439e16. doi:10.1016/j.jamda.2015.02.005
12. Gill TM, Baker DI, Gotschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med.* 2002;347:1068–1074. doi:10.1056/NEJMoa020423
13. Frost H, Haw S, Frank J. Interventions in community settings that prevent or delay disablement in later life: an overview of the evidence. *Qual Ageing Older Adults.* 2012;13:212–230. doi:10.1108/14717791211264241
14. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4481–4490. doi:10.1210/jcem.85.12.7021
15. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363:109–122. doi:10.1056/NEJMoa1000485
16. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:10–17. doi:10.1016/j.jamda.2012.08.001
17. Canevelli M, Cesari M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: how do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:43–50. doi:10.1097/MCO.0000000000000133
18. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:453–461. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02136.x
19. van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M, et al. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev.* 2014;136–137. doi:10.1016/j.mad.2013.12.005
20. Olchik MR, Farina J, Steibel N, Teixeira AR, Yassuda MS. Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;56:442–447. doi:10.1016/j.archger.2012.11.007
21. Wang R, Chen L, Fan L, et al. Incidence and effects of polypharmacy on clinical outcome among patients aged 80+: a five-year follow-up study. Pietropaolo M, ed. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142123. doi:10.1371/journal.pone.0142123
22. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Hughes C, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008165. doi:10.1002/14651858.CD008165.pub3
23. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med.* 2013;11:65. doi:10.1186/1741-7015-11-65
24. Tarazona-Santabalbina FJ, Gómez-Cabrera MC, Pérez-Ros P, et al. A multicomponent exercise intervention that reverses frailty and improves cognition, emotion, and social networking in the community-dwelling frail elderly: a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:426–433. doi:10.1016/j.jamda.2016.01.019
25. Romera L, Orfila F, Segura JM, et al. Effectiveness of a primary care based multifactorial intervention to improve frailty parameters in the elderly: a randomised clinical trial: rationale and study design. *BMC Geriatr.* 2014;14:125. doi:10.1186/1471-2318-14-125
26. White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ.* 2011;342:d40. doi:10.1136/bmj.d40
27. Sullivan GM. FAQs about effect size. *J Grad Med Educ.* 2012;4:283–284. doi:10.4300/JGME-D-12-00162.1
28. Cesari M, Vellais B, Hsu FC, et al.; LIFE Study Group. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons—results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70:216–222. doi:10.1093/geron/glu099
29. Stubbs B, Brefka S, Denkiner MD. What Works to prevent falls in community-dwelling older adults? Umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2015;95:1095–1110. doi:10.2522/ptj.20140461
30. Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68:309–316. doi:10.1093/geron/gls167
31. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med.* 2015;128:1225–1236.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2015.06.017
32. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2013;12:840–851. doi:10.1016/j.arr.2013.06.004
33. Verghese J, Mahoney J, Ambrose AF, Wang C, Holtzer R. Effect of cognitive remediation on gait in sedentary seniors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:1338–1343. doi:10.1093/geron/glq127
34. Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2013;68:400–404. doi:10.1093/geronb/gbs069
35. Herr M, Robine JM, Pinot J, Arvieu JJ, Ankrj J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacopiedemiol Drug Saf.* 2015;24:637–646. doi:10.1002/pds.3772
36. Hayashi Y, Godai A, Yamada M, et al. Reduction in the numbers of drugs administered to elderly in-patients with polypharmacy by a multidisciplinary review of medication using electronic medical records. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:653–658. doi:10.1111/ggi.12764
37. Beswick AD, Rees K, Dieppe P, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:725–735. doi:10.1016/S0140-6736(08)60342-6
38. Puts MT, Toubasi S, Atkinson E, et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a protocol for a scoping review of the literature and international policies. *BMJ Open.* 2016;6(3):e010959. doi:10.1136/bmjopen-2015-010959
39. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD; Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:625–634. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x
40. McLean K, Day L, Dalton A. Economic evaluation of a group-based exercise program for falls prevention among the older community-dwelling population. *BMC Geriatr.* 2015;15:33. doi:10.1186/s12877-015-0028-x

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS.

Entre enero de 2013 hasta enero de 2015, se reclutaron, en 8 centros urbanos de Atención Primaria de la ciudad de Barcelona, **un total de 352 pacientes de ≥ 65 años** que cumplían los criterios de inclusión, de un total de 370 posibles candidatos pre-evaluados que reunían el requisito inicial de cribado de fragilidad positivo (test de Barber ≥ 1).

A continuación se procedió a la aleatorización informática de los sujetos de estudio en dos brazos: el del grupo de la intervención multidimensional (GI) (n=176) y el grupo control (GC) (n=176). Las principales características basales de ambos grupos quedan recogidas a modo de resumen en la Tabla III. El 75.3% de la muestra fueron mujeres (n=265), con una edad media global de 77.3 años, y la mitad de los sujetos del estudio vivían solos (47.2%).

Tabla III. Características basales de los 352 pacientes participantes por grupos de intervención y control.

		GI	GC	
Total sujetos, n		176	176	
FACTORES DEMOGRÁFICOS				p-valor
Género, n (%)				0.711
	Hombres	42 (23.9)	45 (25.6)	
	Mujeres	134 (76.1)	131 (74.4)	
Edad, \bar{x} años (DE)				0.770
		77.2 \pm 6,8	77.4 \pm 7.7	
Estado civil, n (%)				0.884
	Soltero/a	22 (12.5)	23 (13.1)	
	Viudo/a	80 (45.5)	76 (43.2)	
	Casado/a	67 (38.1)	67 (38.1)	
	Separado/a-Divorciado/a	7 (4.0)	10 (5.7)	
Convivencia, n (%)				0.275
	Vive solo/a	83 (47.2)	83 (47.2)	
	Vive en pareja	59 (33.5)	65 (36.9)	
	Vive con un familiar	28 (15.9)	27 (15.3)	
	Vive con un cuidador profesional	6 (3.4)	1 (0.6)	
Estado educacional, n (%)				0.037
	Estudios inacabados	78 (44.3)	67 (38.1)	

	Escolarización primaria	60 (34.1)	80 (45.5)	
	Escolarización secundaria	25 (14.2)	25 (14.2)	
	Estudios universitarios	13 (7.4)	4 (2.3)	
Ingresos, n (%)				0.027
	<450 €	30 (17)	48 (27.3)	
	450-900 €	101 (57.4)	98 (55.7)	
	>900 €	45 (25.6)	30 (17.0)	
Ascensor en el edificio, n (%)				0.104
		96 (54.5)	111 (63.1)	
PARÁMETROS FUNCIONALES				
TGUGT, \bar{x} (DE) (segundos)				0.368
		15.0 (4.9)	14.5 (4.9)	
Criterios de Fragilidad*, n (%)				0.900
	Prefrágiles	45 (25.6)	44 (25.0)	
	Frágiles	131 (74.4)	132 (75.0)	
Caídas totales durante el último año, n (%)				0.821
		57 (32.4)	59 (33.5)	
Fracturas totales durante el último año, n (%)				0.138
		20 (11.4)	12 (6.8)	
Ingresos hospitalarios totales durante el último año, n (%)				0.357
		40 (22.7)	33 (18.8)	
Puntuación media del MEC-35 of Lobo, \bar{x} (DE)				0.135
		31.2 (3.2)	30.6 (4.1)	
Escala Lawton & Brody, \bar{x} (DE)				0.660
		6.6 (1.76)	6.5 (1.9)	
Índice de Barthel, \bar{x} (DE)				0.938
		96.0 (6.2)	96.1 (7.5)	
Cribaje MNA, \bar{x} (DE)				0.975
		12.4 (1.6)	12.4 (1.8)	
Evaluación completa MNA, \bar{x} (DE)				0.712
		13.5 (1.4)	13.4 (1.6)	
Puntuación total MNA, \bar{x} (DE)				0.871
		25.8 (2.5)	25.7 (2.8)	
FÁRMACOS				
Número total de medicamentos/día, \bar{x} (DE)				0.004
		7.7 (3.2)	6.6 (3.8)	
Benzodiacepinas/día (n,%)				0.257
	n=0	95 (54.0)	110 (62.5)	
	n=1	77 (43.8)	62 (35.2)	

	n=2	4 (2.3)	4 (2.3)	
Antidepresivos/día (n, %)				0.611
		42 (23.9)	38 (21.9)	
COMORBILIDADES				
Índice de Charlson, \bar{x} (DE)				0.203
		1.5 (1.6)	1.3 (1.5)	
Artrosis, n (%)				1.000
		145 (82.4)	145 (82.4)	
Dolor musculoesquelético, n (%)				0.799
		137 (77.8)	135 (76.7)	
Fracturas totales durante los últimos 5 años, n (%)				0.789
		34 (19.3)	36 (20.5)	
Fracturas de cadera durante los últimos 5 años, n (%)				0.164
		7 (4.0)	3 (1.7)	
Portadores de prótesis (excluye la dental, n (%))				0.479
		8 (4.5)	11 (6.2)	
Osteoporosis, n (%)				0.244
		32 (18.2)	24 (13.6)	
Hipertensión, n (%)				0.394
		134 (76.1)	127 (72.2)	
ACV, n (%)				0.573
		17 (9.7)	14 (8.0)	
Enfermedad coronaria, n(%)				0.297
		30 (17.0)	23 (13.1)	
Fibrilación auricular, n(%)				1.000
		35 (19.9)	35 (19.9)	
IC, n (%)				0.859
		17 (9.7)	18 (10.2)	
Claudicación intermitente, n(%)				0.054
		8 (4.5)	2 (1.1)	
Insuficiencia venosa crónica, nv(%)				0.913
		70 (39.8)	69 (39.2)	
EPOC, n (%)				0.179
		24 (13.6)	16 (9.1)	
Asma, n (%)				0.431
		12 (6.8)	16 (9.1)	
Diabetes Mellitus tipo 2, n (%)				0.566
		58 (33.0)	53 (30.1)	
Dislipemia, n (%)				0.068
		107 (60.8)	90 (51.1)	

Obesidad, n (%)			0.108
		86 (48.9)	71 (40.3)
Anemia, n (%)			0.880
		26 (14.8)	25 (14.2)
Enfermedad de Parkinson, n (%)			0.358
		7 (4)	4 (2.3)
Ansiedad, n (%)			0.152
		59 (33.5)	72 (40.9)
Depresión, n (%)			0.693
		38 (21.6)	35 (19.9)
Enfermedad renal crónica, n (%)			0.904
		48(27.3)	47 (26.7)
OTRAS VARIABLES relacionadas con la salud			
Hábito tabáquico (n, %)			0.294
	No fumador	138 (78.4)	128 (72.7)
	Exfumador	26 (14.8)	28 (15.9)
	Fumador	12 (6.8)	20 (11.4)
Deterioro visual registrado, n (%)			0.735
		115 (65.3)	118 (67.0)
Agudeza visual de cerca (por líneas de Jaeger), n (%)			0.090
	20/30	37 (21.0)	36 (20.5)
	20/40	35 (19.9)	31(17.6)
	20/50	46 (26.1)	36 (20.5)
	20/70	39 (22.2)	33 (18.8)
	20/100	18 (10.2)	33 (18.8)
	20/200	1 (0.6)	6 (3.4)
	20/800	0 (0.0)	1 (0.6)
Deterioro de audición registrado, n (%)			0.732
		58 (33)	55 (31.2)
Test del susurro (modificado de Paul Glasziou), n (%)			0.720
	> 4 palabras correctas	126 (71.6)	129 (73.3)
	≤ 4 palabras correctas	50 (28.4)	47 (26.7)
Incontinencia esfinteriana, n (%)			0.070
	Incontinencia urinaria	52 (29.5)	63 (35.8)
	Incontinencia fecal	0 (0)	2 (1.1)
	Ambas	3 (1.7)	9 (5.1)
	Uso de pañal	19 (10.8)	22 (12.5)
	Uso de compresa	14 (8.0)	12 (6.8)
Hiperfrecuentadores**, n(%)			0.180
		31 (17.6)	22(12.5)

Uso de dispositivos de movilidad, n (%)				0.893
		35 (19.9)	34 (19.3)	
Ejercicio físico habitual***, n (%)				0.136
		62 (35.2)	49 (27.8)	
Estado de salud autopercebida (SF-12®), n (%)				0.784
	Muy buena o buena	95 (54.9)	93 (53.4)	
	Escasa o muy pobre	78 (45.1)	81 (46.6)	
VARIABLES BIOLÓGICAS				
IMC, \bar{x} (DE) (kg/m²)				0.004
	Global	29.7 (5.5)	28.2 (4.3)	
	Hombres	29.5 (4.4)	27.8 (3.4)	0.039
	Mujeres	29.7 (5.8)	28.3 (4.6)	0.026
Perímetro abdominal, \bar{x} (DE) (cm)				0.001
	Global	104.4(13.0)	100.1(10.4)	
	Hombres	107.9(12.0)	102.5(8.4)	0.016
	Mujeres	103.3(13.1)	99.3 (11.0)	0.008
Presión arterial sistólica, \bar{x} (DE) (mmHg)				0.441
		136.4(16.3)	137.7(15.2)	
Presión arterial diastólica, \bar{x} (DE) (mmHg)				0.870
		74.6(10.0)	74.4(9.4)	
ANALÍTICA SANGUÍNEA				
Hb, \bar{x} (DE) (g/dL)				0.580
	(rango 13.0 - 17.8 g/dL)	13.4 (1.4)	13.3 (1.4)	
Colesterol total, \bar{x} (DE) (mg/dL)				0.054
	(rango 100.0 - 240.0 mg/dL)	195.1(39.1)	203.6(42.0)	
Colesterol HDL, \bar{x} (DE) (mg/dL)				0.753
	(rango > 40.0 mg/dL)	55.0 (15.0)	54.4 (15.0)	
Colesterol LDL, \bar{x} (DE) (mg/dL)				0.019
	(rango <160.0 mg/dL)	113.2(34.0)	123.4(38.3)	
Triglicéridos (mg/dL)				0.753
	(rango <150.0 mg/dL)	121.7(58.0)	123.8(53.7)	
Proteínas totales séricas, \bar{x} (DE) (g/dL)				0.299
	(range 6.0 - 8.0 g/dL)	7.1 (0.8)	7.2 (0.7)	
Albumina sérica, \bar{x} (DE) (g/dL)				0.364
	(range 3.0 - 5.0 g/dL)	4.2 (0.2)	4.2 (0.4)	
Creatinina sérica, \bar{x} (DE) (mg/dL)				0.967
	(range 0.50- 1.10 mg/dL)	1.0 (0.3)	1.0 (0.3)	
Tasa de Filtrado Glomerular (MDRD-4) (mL/min/1.73 m²), nb(%)				0.667
	GFR >60 mL/min/1.73 m ²	98 (55.7)	102 (58.0)	

Ferritina, \bar{x} (DE) (ng/mL)			0.773
(rango 10.0 - 120.0 ng/mL)	103.5(100.1)	108.0(103.1)	
Hierro (II+III), \bar{x} (DE) (μg/dL)			0.387
(rango 55.0 - 135.0 μ g/dL)	82.7 (27.0)	78.7 (34.3)	
Vitamina B₁₂, \bar{x} (DE) (pg/mL)			0.114
(rango 180.0 - 914.0 pg/mL)	348.4(155.5)	308.4(157.2)	
Ácido fólico, \bar{x} (DE) (ng/mL)			0.361
(rango 4.0 - 19.9 ng/mL)	10.8 (5.6)	9.9 (6.2)	
25-hidroxi-vitamina D (calcidiol), \bar{x} (DE) (nmol/L)			0.058
(rango 44.0 - 144.0 nmol/L)	63.5 (35.4)	45.0 (26.8)	
25-hidroxi-vitamina D (calcidiol), n (%)			0.346
(deficitaria considerada <44 nmol/mL)	36 (20.4)	38 (21.6)	
HbA_{1c} global, \bar{x} (DE) (DCCT %)			0.219
(rango 4.5 - 6.5%)	6.6 (1.3)	6.4 (1.2)	

Nota. n: número de sujetos de la muestra; GI: grupo de intervención; GC: grupo control; \bar{x} : media; DE: desviación estándar; €: euros; TGUGT: test del "lévante y anda"; MEC-35: Mini-Examen Cognoscitivo del Lobo de 35 preguntas; MNA: evaluación mini-nutricional; ACV: accidente cerebrovascular; IC: insuficiencia cardíaca; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal; HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada A1c; DCCT: Diabetes Control and Complications Trial (medición en %, propuesta en rango de normalidad de 4.5% a 6.5%, por este estudio realizado en EEUU).

*criterios de Fragilidad modificados de *Fried et al.* (30, anexo 2).

**hiperfrecuentador es considerado aquel paciente que acude ≥ 12 veces al año a consultas programadas con su médico o enfermera de referencia.

***se considera ejercicio físico habitual la práctica de ejercicio aeróbico (caminar, correr o nadar) al menos 30 minutos, 5 días a la semana o un total de 150 minutos/semana.

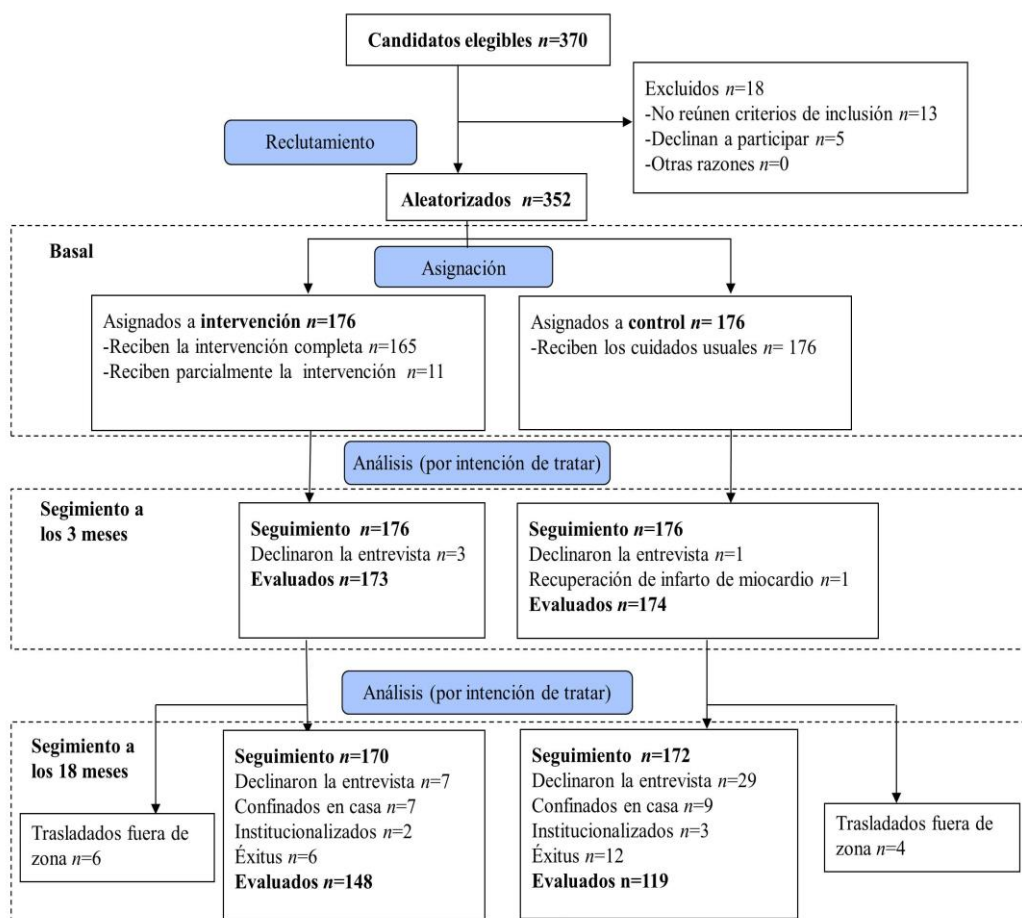
En cuanto a las características basales, señalar que la distribución aleatoria fue similar en términos de edad, género, estado civil, convivencia, estado funcional referido al de movilidad (medida en velocidad de la marcha a través del TGUGT), caídas y fracturas en el último año, ingresos hospitalarios, test instrumental y de actividades básicas, evaluación cognitiva, estatus nutricional, comorbilidades, deterioro sensorial, incontinencia y la mayoría de los parámetros biológicos y analíticos. Asimismo en cuanto a criterios de fragilidad y prefragilidad. Sólo existen diferencias estadísticamente significativas en parámetros relacionados con el nivel educacional y en estatus económico en favor del grupo de intervención, por tener más estudios universitarios finalizados; en cambio, los participantes del grupo intervención eran ligeramente más obesos (de predominio abdominal, especialmente en hombres) que los del grupo control, que sorprendentemente no se refleja en el colesterol LDL, que es

escasamente inferior en el grupo intervención. No obstante, la actividad física basal habitual en ambos grupos, aunque mayor en el grupo intervención, no resulta en diferencias estadísticamente significativas. Casi la mitad de la muestra, en ambos grupos, aqueja una autopercepción de salud escasa o pobre. El nivel de vitamina D se halla en rango "borderline" del déficit en el grupo control, en el límite de la significación estadística, si bien sólo se pudo registrar en el 57,6% de la muestra.

A las 12 semanas de seguimiento, y coincidiendo con la finalización de la intervención, se obtuvieron datos de funcionalidad física y cognitiva para compararlos con el momento inicial de inclusión, de 173 pacientes del grupo de intervención y 174 del grupo control. Para mayor comprensión de la estructura del seguimiento en este punto de corte y en el final, de 18 meses, se adjunta el flujograma en la Figura 17. Al año y medio, fue analizado el 76% del total de la muestra; aquéllos que no pudieron ser reevaluados al final del estudio presentaron las mismas características en cuanto a género y criterios de inclusión de prefragilidad y fragilidad respecto a los que sí fueron entrevistados al final, aunque eran 2 años mayores de media. De estos 85 sujetos no reevaluados, el 67% eran controles, y no se observaron diferencias significativas en sus variables basales de edad, género, criterios de inclusión y SPPB con respecto al GI y al resto del GC.

Tras la intervención, en el GI se produjeron mejorías significativas en todas las variables principales relacionadas con las medidas de fragilidad, lo opuesto de lo que sucedió en el GC. Hubo un incremento medio estadísticamente significativo en la diferencia entre grupos en la puntuación media ajustada por potenciales confusores de las principales variables resultado analizadas, tanto a los 3 como a los 18 meses. Asimismo, se evidenciaron tamaños de efecto estandarizados también significativos, basados en el análisis de las diferencias entre medias intergrupales, en rango de discreto, moderado y gran efecto según la *d* de Cohen (306), en las variables de índole cognitiva, farmacológica y física, respectivamente. De hecho, estos resultados son la extrapolación y reflejo directos de los valores de fuerza de las extremidades superiores e inferiores, del equilibrio, de la batería neurocognitiva y de la revisión farmacológica evaluadas a los 3 meses; no obstante, los tamaño de efecto tendieron a ser más discretos y reducirse al año y medio de seguimiento. Los datos estadísticos completos comparativos para el rendimiento físico y cognitivo para los GI y GC en ambos puntos de corte se recogen en la Tabla IV. En esta misma tabla se exponen los resultados relacionados con la respuesta farmacológica a la intervención versus al control: el porcentaje de fármacos prescritos diariamente disminuyó el 9.6% en el GI tras la intervención, mientras que en el GC se incrementó el 4.5%; incluso hubo un descenso en el número de benzodiazepinas pautadas en el GI respecto al GC, aunque sin ser estadísticamente significativo.

Figura 17. Flujoograma del estudio “Efectividad de una intervención multifactorial para la modificación de parámetros de fragilidad en población anciana”,



La media de sesiones a las que asistieron los participantes fue de 13 del total de 24 de las que constaba el programa de intervención. Las variables que más se correlacionaban a mejoría funcional en relación al número de sesiones asistidas en los 3 meses de la intervención fueron las de índole físico (SPPB, la fuerza prensora de la mano, la potencia medida por el encoder, el test funcional de alcance, y la estación unipodal) y algunas de las cognitivas, especialmente las de memoria a corto plazo y evocación de palabras por una determinada letra.

Tabla IV. Cambios en las medidas relacionadas con fragilidad: rendimiento físico, cognitivo y farmacológico entre el grupo intervención y grupo control.

	Grupo control n=176	Grupo Intervención n=176	Diferencia ajustada de medias (IC 95%) entre grupos (GI – GC) ^{a,b}	P-valor	SES ^c
	\bar{x} (DE) ^a	\bar{x} (DE) ^a			
BATERÍA DE RENDIMIENTO FÍSICO					
Puntuación SPPB (rango 0-12)					
Pre-I	7.3 (2.4)	7.1 (2.3)	1.58 (1.29 a 1.86)	<0.001	1.18
Post-3m	6.8 (2.3)	8.1 (2.2)			
Post-18m	7.0 (2.6)	8.1 (2.3)			
Fuerza de prensión de la mano dominante o Handgrip (kg)					
Pre-I	16.5 (7.4)	16.5 (7.7)	2.86 (2.32 a 3.41)	<0.001	1.12
Post-3m	15.8 (6.9)	18.6 (7.7)			
Post-18m	15.7 (7.8)	18.2 (7.9)			
Test de alcance funcional o Functional reach (cm)					
Pre-I	82.2 (9.3)	80.7 (10.1)	4.34 (3.35 a 5.32)	<0.001	0.96
Post-3m	80.7 (8.8)	83.5 (9.3)			
Post-18m	79.7 (10.5)	82.7 (10.7)			
Estación unipodal (segundos)					
Pre-I	8.2 (9.7)	6.9 (8.0)	3.58 (2.57 a 4.59)	<0.001	0.75
Post-3m	7.3 (9.2)	9.6 (9.1)			
Post-18m	7.7 (9.0)	9.3 (8.7)			
Encoder lineal (W)					
Pre-I	129.7 (64.5)	129.3(83.6)	50.3 (40.9 a 59.6)	<0.001	1.16
Post-3m	111.3 (59.2)	160.6(86.0)			
BATERÍA DE RENDIMIENTO COGNITIVO					
Memoria Verbal a corto plazo (rango 0-21)					
Pre-I	5.6 (2.5)	5.3 (2.7)	1.19 (0.82 a 1.57)	<0.001	0.67
Post-3m	5.0 (2.2)	5.9 (2.7)			
Post-18m	5.0 (2.4)	5.3 (2.2)			
Memoria Verbal a medio plazo (rango 0-21)					
Pre-I	4.0 (2.3)	3.9 (2.4)	1.11 (0.78 a 1.44)	<0.001	0.71
Post-3m	3.8 (1.9)	4.9 (2.4)			
Post-18m	3.4 (2.2)	4.0 (2.1)			
Test de denominación de animales					
Pre-I	15.0 (5.1)	15.2 (4.6)	2.01 (1.46 a 2.56)	<0.001	0.77
Post-3m	14.4 (4.9)	16.6 (4.8)			
Post-18m	14.7 (5.3)	15.9 (4.7)			
Evocación de palabras que empiecen por una determinada letra					
Pre-I	19.1 (7.9)	19.4 (8.5)	3.64 (2.81 a 4.47)	<0.001	0.93
Post-3m	17.8 (7.1)	21.9 (8.8)			
Post-18m	18.3 (7.9)	20.8 (8.0)			

Reconocimiento y designación de nombres de personajes famosos					
Pre-I	19.8 (6.1)	20.8 (6.2)			
Post-3m	19.1 (5.8)	22.1 (6.1)	1.92 (1.31 a 2.53)	<0.001	0.67
Post-18m	20.7 (6.3)	22.4 (6.2)	0.71 (-0.41 a 1.83)	0.212	0.15
Designación verbal de imágenes (número en ≤ 3 segundos)					
Pre-I	13.1 (1.2)	13.1 (1.4)			
Post-3m	12.8 (1.6)	13.5 (1.1)	0.71 (0.46 a 0.97)	<0.001	0.59
Post-18m	12.9 (1.6)	13.4 (1.2)	0.53 (0.20 a 0.86)	0.002	0.36
Abstracción verbal de parejas de palabras					
Pre-I	3.5 (1.4)	3.5 (1.5)			
Post-3m	3.2 (1.3)	3.6 (1.5)	0.40 (0.16 a 0.65)	<0.001	0.35
Post-18m	2.7 (1.5)	3.1 (1.6)	0.46 (0.40 a 0.89)	0.032	0.25
FARMACOLOGÍA					
Número de fármacos/día					
Pre-I	6.6 (3.8)	7.7 (3.2)			
Post-3m	7.2 (4.0)	6.9 (3.2)	-1.39 (-1.69 a -1.10)	<0.001	0.99
Post-18m	7.5 (4.1)	7.5 (3.4)	-1.09 (-1.71 a -0.47)	0.001	0.37

Nota. n: número de sujetos de la muestra; \bar{x} : media; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; GI: grupo intervención; SES: tamaño de efecto estandarizado; GC: grupo control. SPPB: Short Physical Performance Battery; Pre-I: pre-intervención; Post-3m: 3 meses post-intervención; Post-18m: 18 meses post-intervención; W: vatios.

^a Análisis por intención de tratar, usando imputación de valores perdidos.

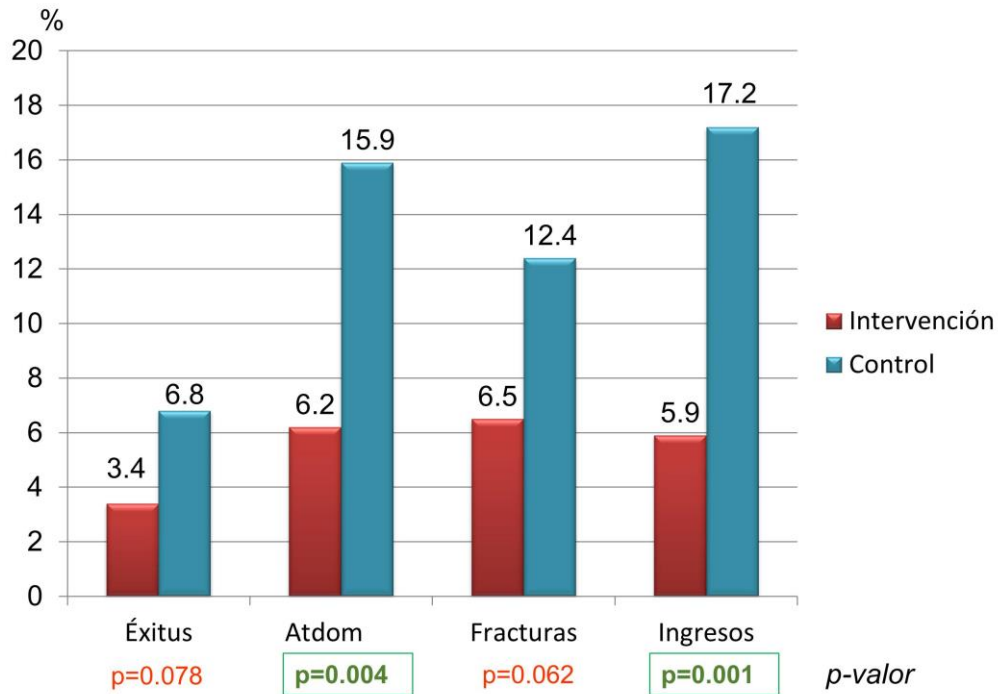
^b Regresión lineal de efectos mixtos multinivel ajustada por edad, sexo, estado civil, estado educativo, ingresos, MEC-35 de Lobo y TGUGT.

^c *d* de Cohen.

Aproximadamente la mitad de la muestra tanto del GI como del GC asistieron a las sesiones educativas que se les impartieron al inicio del estudio para equiparar la cuestión ética de conocimientos sobre la fragilidad y los cuidados de salud que aconsejan los profesionales que les atienden.

Para dar respuesta al objetivo secundario de mortalidad, fracturas, inclusión en programa de atención domiciliaria (Atdom) e ingresos hospitalarios al año y medio de seguimiento, se recogieron y analizaron estos datos de la historia clínica de cada paciente y se muestran en la Figura 18. En el GI se produjo un descenso estadísticamente significativo en las cifras de Atdom y en ingresos en hospital, a lo largo de esos 18 meses. Hubo un porcentaje menor de éxitos entre los frágiles del GI, aunque sin significación estadística; el número de fracturas también fue inferior, en el límite de la significación.

Figura 18. Porcentaje de resultados adversos a los 18 meses de evaluación, comparando el grupo intervención y el grupo control.



Nota. Atdom: inclusión en el programa de atención domiciliaria de Atención Primaria de Barcelona.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.

Los resultados de la presente tesis permiten evaluar si una intervención multidisciplinar sobre diferentes dimensiones de la fragilidad en población de edad avanzada que vive en la comunidad puede ser eficaz para la continuidad en el mantenimiento de las capacidades y/o retrasar la aparición de pérdidas funcionales de los individuos vulnerables. Estos hallazgos demuestran que una terapia combinada durante 12 semanas que incluye actividad física, administración proteica posterior al ejercicio físico, talleres de estimulación neurocognitiva y la revisión de medicación mejora el rendimiento funcional –físico y mental- y disminuye la prescripción farmacológica en ancianos frágiles y prefrágiles tras la intervención. Tal efecto se sostiene significativamente hasta los 18 meses después de finalizar la intervención.

La fragilidad fue evaluada mediante los criterios modificados del fenotipo físico de Fried *et al.* (30), lo que ha permitido un análisis pormenorizado y objetivo de medidas físicas, además de una batería abreviada de test neurocognitivos que han facilitado la cuantificación y comparación posterior de los efectos neuro-psicométricos a los 3 y 18 meses. A través de historia clínica informatizada de cada paciente se ha podido establecer el número y tipo de fármacos prescritos en cada punto de corte del ensayo pragmático realizado. Hasta lo que sabemos en el momento actual, este estudio es el primero que se refiere a una intervención cuádruple cuasi-simultánea diseñada para mejorar los principales dominios relacionados con la fragilidad.

Si bien existe evidencia de ensayos concretos en relación a los beneficios que el ejercicio físico estructurado -practicado durante periodos 3 a 6 meses- genera mejoría de la fuerza y al rendimiento físico como tal (296, 301), varios metaanálisis revelan que no existe todavía una intervención específica efectiva sobre la prefragilidad ni la fragilidad leve y moderada que puedan ser recomendadas de manera general (103, 242, 307). Esta falta de contundencia se debe a la heterogeneidad de los criterios de fragilidad utilizados y a la gran diversidad de ejercicios experimentados, así como de las variables resultados establecidas (308). Por otro lado, se desconoce la intensidad apropiada que realmente debería aplicarse en cada ejercicio y para cada sujeto en particular (303). La revisión de Vries *et al.* revela una escasa diferencia en la mejora de la función física del anciano con problemas de movilidad si es sometido a ejercicios de alta intensidad en comparación con aquellos que los practican de baja intensidad (309). No obstante, tales revisiones coinciden en dos puntos: que la estrategia física que puede ser más eficaz se relaciona con ejercicios multi-componente, es decir, aquellos que combinan actividades físicas de imitación funcional, fuerza contra-resistencia, flexibilidad, equilibrio y potenciación de la marcha (237, 308) y que la actividad física promocionada y liderada desde la Atención Primaria aumenta sus niveles de práctica (303); otra de las esencias es incorporar un seguimiento sostenido

de las promociones de salud (310). Nuestro estudio aún a todas estas claves: los ejercicios emanan de especialistas de actividad física de Atención Primaria, su contenido es multi-componente e incluye ejercicios de terapia dual o “dual-task” que se mantienen durante 6 semanas, con unos resultados finales congruentes con los hallazgos de otros ensayos clínicos (103, 242, 296), incluyendo la mejoría en el SPPB, ganancia en la distancia de estiramientos, fuerza y potencia muscular, tanto en los pacientes frágiles como en los prefrágiles. En el sentido de perdurabilidad de la terapia física, aunque en nuestro proyecto sólo pudo ejercerse por fisioterapeutas durante 6 semanas, a los sujetos del grupo intervención se les facilitó un dossier posterior como recordatorio sistemático de los ejercicios y se les realizó unas recomendaciones de mantenimiento de los mismos en el tiempo, además de ofrecerles unos trípticos a todos los participantes del estudio con referencias de equipamientos del barrio donde proseguir con actividades similares. Estas sugerencias realizadas por profesionales de Atención Primaria (enfermería y trabajo social) podrían justificar el éxito del sostenimiento de los resultados físicos a los 18 meses de la intervención, si bien la falta de una sistemática supervisada de los ejercicios puede ser la causa de una disminución del tamaño del efecto de los parámetros físicos.

En cualquier caso, aunque diversas revisiones sistemáticas demuestran que la actividad física regular puede combatir diversos componentes del síndrome de fragilidad, mejorando la calidad de vida en nuestros mayores a través de la reducción de la velocidad de marcha (311, 312) y de la mejora en el equilibrio y la reducción de caídas (313), la disparidad de criterios de inclusión subyacentes y del contenido de la intervención sugieren que el ejercicio como monoterapia se revela insuficiente para dispensar una independencia funcional real (307). Se sugiere que la clave recae en terapias combinadas, especialmente aquellas que aúnan el ejercicio físico con la suplementación nutricional, en ocasiones de manera sistematizada en todos los sujetos de estudio (314), en otras de manera individualizada (296). Mayor debate hay respecto al tipo de suplementos más adecuados, punto todavía sin consenso definitivo, si bien la mayor parte de los estudios apuntan hacia la “proteización” compensatoria de una eventual sarcopenia, demostrada especialmente en mujeres mayores de la comunidad (314). Además, un inadecuado aporte proteico puede generar una disminución en los aminoácidos suministrados, comprometiendo el funcionamiento del sistema inmunológico del anciano (288, 315).

No obstante, si algún punto hay en común en tales revisiones es en señalar la sinergia entre ambas estrategias: la suplementación nutricional sin adherencia a la terapia física no sería eficaz (308). En esta línea, nuestro ensayo reúne ambas intervenciones como elementos cruciales complementarios y además lo hace de modo generalizado para todos los sujetos del grupo de intervención, sin ajustarse a la existencia de déficit nutricional o afectación renal basal, lo cual podría ser objeto de controversia y una eventual limitación de nuestro estudio. Sin embargo, en otras investigaciones estos

posibles hándicaps tampoco han sido inconvenientes para demostrar eficacia en la prevención de fragilidad. Otros autores defienden que la suplementación calórico-proteica se debe aplicar sólo en pacientes frágiles con malnutrición (254). De todos modos, los beneficios en los ítems de rendimiento físico fueron positivos en nuestros pacientes frágiles participantes independientemente de su estado nutricional de base, aunque no podemos asegurar que lo sea exclusivamente por la suplementación proteica.

Hasta lo que sabemos, sólo dos estudios han demostrado que la terapia nutricional por sí sola puede reducir el declive funcional de la fragilidad (316, 317), especialmente en ancianos frágiles de la comunidad con un nivel socioeconómico bajo (316).

En cuanto al momento de la administración del contenido calórico-proteico de los batidos suministrados durante la intervención, algunos estudios apuntan a que existe un aumento significativo de anabolismo de fibras musculares si la ingesta proteica suplementaria se efectúa nada más acabar la sesión de entrenamiento (317).

En lo que respecta a la inevitable interacción bidireccional entre la fragilidad y la esfera neuropsicológica del adulto mayor (141), diversos estudios de cohortes sugieren que el estado cognitivo, el estado anímico y la soledad son determinantes fundamentales en el inicio del declive funcional (307).

Por tanto, podemos argumentar que las intervenciones que amplíen los componentes que atañen a la fragilidad y que involucren, entre otros, a la estimulación cognitiva, tendrán efectos positivos sobre la dimensión ejecutiva y, por ende, en aminorar el declive físico funcional del individuo frágil. Así lo sugiere Puts *et al.* en su revisión (318). La intervención cognitiva de Ng *et al.* consistió en 2 horas semanales de entrenamiento de la memoria a corto plazo, la atención, habilidades en el proceso de información y la capacidad de resolver problemas, durante 12 semanas, con una mejoría de la fuerza de las extremidades inferiores. Además, sabemos que el ejercicio físico estimula, a su vez, la esfera cognitiva (269), de manera que las terapias combinadas del binomio físico-cognitivo repercuten eficazmente sobre la movilidad de la población frágil y prefrágil (247, 270, 317). Añadamos que, para lograr el bienestar emocional en estos casos, se recomiendan que estas terapias se realicen de forma grupal mejor que individualmente (297). Precisamente la estructura de grupo en este tipo de intervenciones sobre mecanismos neuroprocesadores activa la marcha en frágiles sedentarios por efecto indirecto en las habilidades sociales (319). Nuestro estudio demuestra, en consonancia con Ng *et al.*, que la terapia combinada física, proteica y cognitiva es eficaz no sólo en la mejoría de los ítems de rendimiento físico sino también en la propia batería cognitiva, tanto a los 3 como a los 18 meses. Dada la combinación de las intervenciones resulta complicado dirimir si el efecto significativo se debe a una terapia en particular o es la conjunción necesaria de todas ellas las que conlleva al efecto positivo en las categorías analizadas. No obstante, los tamaños de efecto de todos los componentes cognitivos, moderados inicialmente, decaen a largo

plazo y carecen de la robustez deseada al año y medio de la intervención, lo que podría deberse a la falta de mantenimiento de la terapia cognitiva en el tiempo.

La otra piedra angular en el manejo de la fragilidad lo constituye la prescripción medicamentosa, especialmente en lo referido a la polifarmacia; ésta es ya un factor de riesgo independiente para resultados negativos en salud, tales como el aumento de caídas, fracturas, deterioro cognitivo, reingresos hospitalarios y mortalidad (193, 271). Las intervenciones más eficaces en este sentido son las dirigidas a desprescribir aquellos fármacos inadecuados en población anciana, sobre todo psicotrópicos, o aquellos que puedan provocar interacciones potencialmente graves (273).

Nuestra estrategia dirigida a la desprescripción medicamentosa, aplicada a todos los pacientes incluidos en el grupo intervención a lo largo de los 3 meses de iniciarla -sin distinción de si estaban o no polimedcados-, condujo a una reducción efectiva del número de fármacos: una media de uno por persona a las 12 semanas, especialmente antidepresivos y benzodiazepinas. Aunque esperable, esta media no se mantuvo al año y medio; la disminución fue más notable en aquellos pacientes polimedcados, en la línea de otros estudios (320).

Hasta aquí podríamos afirmar que nuestra investigación se erige como el primer ensayo clínico controlado aleatorizado pragmático y analizado por intención de tratar, desarrollado exclusivamente en el ámbito y por profesionales de la Atención Primaria, en el que se realiza una cuádruple intervención basada en el ejercicio físico grupal monitorizado por fisioterapeutas, además de complementación proteica, y concomitantemente terapia cognitiva y revisión de la medicación como novedades. Como resultado, se obtuvo una mejoría evidente en los parámetros físicos y cognitivos post-intervención, junto a una reducción farmacológica, con una respuesta sostenida en el tiempo para la mayor parte de ellos aunque con atenuación del tamaño del efecto a largo plazo, especialmente para los cognitivos y la prescripción medicamentosa. A pesar de que la intervención no se mantuvo más allá de las 12 semanas, los efectos positivos en el rendimiento físico se observaron, aun más atenuados, a los 3 y a los 18 meses de la multiintervención, resultados que se desmarcan del estudio de Cameron *et al.* en los que sólo se evidenció mejoría al año, y no al finalizar la intervención (296).

En base a la evidencia científica actual, existe un interés creciente en aplicar estrategias de intervención multidisciplinar sobre los diversos dominios de la fragilidad (297), que se ha extendido asimismo al ámbito de la prefragilidad por entenderse que ésta es la fase del proceso donde las intervenciones pueden ser más efectivas (307). Es por ello que nuestro estudio ha querido hacer partícipes a pacientes en este estadio incipiente de la fragilidad, y de ese modo, reflejar con más realismo el tipo de población que abordamos desde la Atención Primaria, al tratarse de una investigación eminentemente pragmática. El reto más destacado en los estudios que abordan la

fragilidad es, sin duda, el tipo de población incluida en el reclutamiento; según la recomendación de los expertos, la selección de la muestra es clave para su reproductibilidad: aquellos estudios que reúnan una selección multinivel y algunas técnicas que excluyan rápidamente aquellos participantes robustos y discapaces de los frágiles reales –quienes tienen más probabilidades de beneficiarse- concentrarían dos criterios cruciales para un estudio bien fundamentado (321). En nuestro caso, la aplicación inicial del test de Barber y a continuación el marcador TGUGT han sido las claves para el reclutamiento, y los criterios modificados de Fried para identificar frágiles y prefrágiles.

En lo que al análisis estadístico se refiere, mencionar que el análisis por intención de tratar nos ha permitido evaluar las variables principales de estudio, teniendo en cuanto las pérdidas a los 3 y 18 meses del inicio de la intervención, que fueron del 1.4% y del 24%, respectivamente, en especial entre los participantes del grupo control. No obstante, cabe reseñar que el sesgo por pérdidas debería quedar neutralizado al no existir diferencias significativas en las características basales de los pacientes del grupo control e intervención.

Los resultados de fracturas, hospitalización, inclusión en régimen domiciliario o éxitos pudieron ser íntegramente recabados a través de las historias clínicas informatizadas de cada uno de los sujetos reclutados. En consonancia con otros estudios que aplican el ejercicio físico estructurado (322), se evidenció una disminución de estos eventos finales en el grupo intervención respecto al control, sobre todo en aquellos con un menor grado de fragilidad.

En definitiva, nuestro ensayo clínico ha demostrado que desde la Atención Primaria es factible detectar la fragilidad y la prefragilidad, así como actuar de manera multidisciplinar a través de una intervención terapéutica múltiple para atenuar significativamente sus consecuencias clínicas negativas hacia la discapacidad (pérdida funcional, fracturas, hospitalización, reclusión domiciliaria y muerte). El tipo de intervención multifactorial planteada es fácilmente aplicable en la rutina de la práctica clínica diaria y adaptable a los distintos ámbitos de Primaria y sus estructuras sociales de barrio para integrar los procesos preventivos de la población frágil dentro de la comunidad. Es precisamente la fortaleza de las relaciones grupales establecidas entre los participantes y las redes comunitarias promocionadas desde la intervención las que explicarían parte del éxito en la modificación de los parámetros analizados de la fragilidad en sus principales dimensiones: la física, la nutricional, la cognitiva y la farmacológica.

7. CONCLUSIONES.

Conclusión principal:

Una intervención multidisciplinar en Atención Primaria, basada en un programa multidimensional de actividad física y complemento nutricional proteico, talleres de memoria y revisión de medicación, resulta efectiva a corto y largo plazo para modificar parámetros de fragilidad en personas de 65 o más años que viven en la comunidad.

Conclusiones específicas:

1) Al finalizar la intervención multifactorial, existe una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de los parámetros físicos relacionados con la fragilidad, basados en la SPPB, la fuerza muscular de prensión de la mano dominante, la distancia de estiramiento de las extremidades superiores y del equilibrio medido por estación unipodal, en el grupo intervención respecto al grupo control. Tales resultados se mantienen a los 18 meses, aunque con una disminución del tamaño del efecto.

2) Al finalizar la intervención multifactorial, existe una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de los parámetros cognitivos relacionados con la fragilidad, basados en el Test abreviado de Barcelona -la memoria verbal a corto y medio plazo, el test nominal de animales en 1 minuto, la evocación de palabras iniciadas por una letra, la designación de personajes famosos, la designación verbal de imágenes en menos de 3 segundos y la abstracción verbal de parejas de palabras-, en el grupo intervención respecto al grupo control. Tales resultados se mantienen a los 18 meses, aunque con una disminución moderada del tamaño del efecto.

3) Al finalizar la intervención multifactorial, la media en el número de fármacos prescritos es significativamente inferior en el grupo intervención respecto al grupo control. Tales resultados se atenúan a los 18 meses.

Conclusiones secundarias:

4) A los 18 meses de la intervención multifactorial, la incidencia de fracturas en el grupo intervención es menor respecto al grupo control, en el borde de la significación estadística.

5) A los 18 meses de la intervención multifactorial, la incidencia de inclusión en el programa Atdom e ingresos hospitalarios en el grupo intervención es significativamente menor respecto al GC.

6) A los 18 meses de la intervención multifactorial, la tasa de mortalidad en el grupo intervención es menor respecto al grupo control, pero no de manera estadísticamente significativa.

8. LÍNEAS DE FUTURO.

Si algún precepto define a los profesionales de Atención Primaria es el de la Prevención, con mayúscula. Y en este sentido, nuestro estudio ha sido innovador en un doble sentido: en demostrar que la fragilidad es fácilmente detectable en Primaria y que una detección precoz de su proceso (prefragilidad) es la mejor estrategia para una intervención preventiva en el retraso de la aparición de pérdidas funcionales en población envejecida. Tal y como ha insinuado Abizanda, fomentar los cambios de estilo de vida basados en la actividad física multi-componente –eminentemente grupal-, adaptar una alimentación adecuada, implementar la estimulación cognitiva a través de redes sociales y supervisar la prescripción farmacológica constituyen los 4 pilares sobre las que descansa un envejecimiento saludable.

La tendencia actual de algunos estudios, avalados por evidencias previas, señala que la población detectada como frágil es subsidiaria de una valoración multidimensional (clínica-funcional-mental-social), asociada a la resolución concreta de los problemas detectados (39, 296, 323), aunque otros revelan cierta inconsistencia en los programas de gestión individualizada para condiciones clínicas específicas (297).

Siguiendo la primera línea de planteamiento de abordaje de la fragilidad, y las directrices del consenso Fit for Frailty de The British Geriatrics Society (Sociedad Geriátrica británica), que recomiendan una revisión holística basada en la VGI como *gold standard* para crear un plan individualizado de atención y apoyo de las personas frágiles, nos hemos embarcado en otro proyecto: **REACTIVA** (Robusts Empoderats i Actius en la Comunitat per una Vida Autònoma). Este se basa en una VGI basal y posterior intervención multidisciplinar atendiendo a la evaluación por déficits en comparación con la atención habitual, e incorporando siempre la dimensión del ejercicio físico como tratamiento de la fragilidad física y la sarcopenia (324), en la línea de otros trabajos que se encuentran en marcha (305).

La idea es lograr la implementación sistemática, fundamentada en la evidencia científica existente, de un programa de detección precoz de la fragilidad en la Atención Primaria, en su estadio más emergente: la prefragilidad, para revertirla. Y una vez incorporada de manera sistemática la detección de la fragilidad, analizar sus componentes más afectados para tratarlos y procurar revertirlos. Al fin y al cabo, la prevención es la terapia más coste-efectiva para mantener y promocionar el bienestar y la salud de las personas mayores.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. United Nations (UN), World Population Ageing 1950-2050 (New York: UN, 2002).
2. OECD (2017), Preventing Ageing Unequally, OECD Publishing, Paris.
<http://dx.doi.org/10.1787/9789264279087-en>.
3. Abellán García, Antonio; Ayala García, Alba; Pujol Rodríguez, Rogelio (2017). "Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos". Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 15, 48 p. [Fecha de publicación: 31/01/2017; última versión: 27/03/2017].
<http://envejecimiento.csic.es/documentacion/estudiosyresultados/informes/enred-index.html>.
4. Ziebe S, Devroey P; State of ART 2007 Workshop Group. Assisted reproductive technologies are an integrated part of national strategies addressing demographic and reproductive challenges. Hum Reprod Update. 2008 Nov-Dec;14(6):583-92.
5. Grant J, Hoorens S, Gallo F, Cave JA. Should ART Be Part of a Population Policy Mix? A Preliminary Assessment of the Demographic and Economic Impact of Assisted Reproductive Technologies. Cambridge, UK: RAND Europe, DB-507-FER,2006.
http://rand.org/pubs/documented_briefings/2006/RAND_DB507.pdf.
6. Fedarko NS. The biology of aging and frailty. Clin Geriatr Med. 2011 Feb;27(1):27-37.
7. Mañas R. Aproximación al desarrollo de un Programa Nacional de Investigación sobre Envejecimiento desde el concepto de fragilidad. Rev Esp. Geriatr Gerontol. 2005; 36 (NM 3):24-35.
8. Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death by apoptosis. Trends Mol Med 2006;12(9):440–50.
9. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? Exp Cell Res. 2003 Feb 1;283(1):1-16.
10. Chen Q, Fischer A, Reagan JD, *et al.* Oxidative DNA damage and senescence of human diploid fibroblast cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92(10):4337-41.
11. Terzi MY, Izmirli M, Gogebakan B. The cell fate: senescence or quiescence. Mol Biol Rep. 2016 Nov;43(11):1213-1220.
12. Marzetti E, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle apoptosis, sarcopenia and frailty at old age. Exp Gerontol 2006;41(12):1234-8.
13. Giuliani N, Sansoni P, Girasole G, *et al.* Serum interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and soluble gp130 exhibit different patterns of age- and menopause-related changes. Exp Gerontol 2001;36(3):547-57.

14. Kovalovich K, Li W, DeAngelis R, *et al.* Interleukin-6 protects against Fas-mediated death by establishing a critical level of anti-apoptotic hepatic proteins FLIP, Bcl-2, and Bcl-xL. *J Biol Chem* 2001;276(28):26605-13.
15. Jeyapalan JC, Sedivy JM. Cellular senescence and organismal aging. *Mech Ageing Dev* 2008;129(7-8):467-74.
16. Roubenoff R. Molecular basis of inflammation: relationships between catabolic cytokines, hormones, energy balance, and muscle. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32(6):630-2.
17. Vellai T, Takacs-Vellai K, Sass M, *et al.* The regulation of aging: does autophagy underlie longevity? *Trends Cell Biol* 2009;19(10):487-94.
18. Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Oct;1114:69-78.
19. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
20. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, *et al.* Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006;72(11):1605-21.
21. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and the degenerative diseases of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1035:104-16.
22. Bürkle A. Mechanisms of ageing. *Eye (Lond).* 2001 Jun;15(Pt 3):371-5.
23. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, *et al.* Frailty: an emerging research and clinical paradigm -issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62A:731-737.
24. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15:1-29.
25. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun;14(6):392-7.
26. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, *et al.* Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. *J American Geriatrics Soc.* 2006; 54:991-1001.
27. Bortz WM. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci* 2002; 57A: M283-M288.
28. Evans JG. Ageing and disease. *Ciba Found Symp* 1988;134:38-57.
29. Morley JE, Haren MT, Rolland Y, Kim MJ. Frailty. *Med Clin N Am* 2006; 90: 837-847.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health. Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, 56:146–156.

31. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:722-7.
32. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar;59(3):255-63.
33. Jones D, Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Dec;17(6):465-71.
34. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95.
35. Romero Rizo L, Abizanda Soler P. Fragilidad como predictor de episodios adversos en estudios epidemiológicos: revisión de la literatura. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(6):285–289.
36. Clegg A, Young S, *et al*. Frailty in older people. *Lancet*. 2013; seminar vol. 381 (9868):752-762.20.
37. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, *et al*. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *JAmGeriatr Soc*. 2009;57:492-8.
38. Abizanda P, Romero L, Sánchez PM, Martínez M, Gomez LI, Alfonso S. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas*. 2013;74:54-60.
39. Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. Informes, Estudios e Investigación 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
40. Martín I, Gorroñoigoitia A, Gómez J, Baztán JJ, Abizanda P. El anciano frágil. Detección y tratamiento en AP. *Aten Primaria*. 2010 Jul;42(7):388-93.
41. Fairhall N, Kurrle SE, Sherrington C, Lord SR, Lockwood K, John B, Monaghan N, Howard K, Cameron ID. Effectiveness of a multifactorial intervention on preventing development of frailty in pre-frail older people: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015 Feb 9;5(2):e007091.
42. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):418-23.
43. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Sep 1;72(9):1218-1225.
44. Lang P. O., Michel, JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*, vol. 55,no.5, pp. 539-549, 2009.

45. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 2001;137:231-243.
46. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing* 2013;42:145-150.
47. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, *et al.* Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013.
48. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, *et al.* Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 324-33.
49. Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, *et al.* Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 480-84.
50. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2011; 2(3):143–51.
51. Serra-Prat M, Papiol M, Monteis R, Palomera E, Cabré M. Relationship between Plasma Ghrelin Levels and Sarcopenia in Elderly Subjects: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Health Aging*. 2015 Jun;19(6):669-72.
52. Lutter M, Elmquist J. Depression and metabolism: linking changes in leptin and ghrelin to mood. *F1000 Biol Rep*. 2009 Aug 26;1:63.
53. Piovezan RD, Abucham J, Dos Santos RV, Mello MT, Tufik S, Poyares D. The impact of sleep on age-related sarcopenia: Possible connections and clinical implications. *Ageing Res Rev*. 2015 Sep;23(Pt B):210-20.
54. Laske C, Stransky E, Leyhe T, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz E, *et al.* Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006 Sep;113(9):1217-24.
55. Fitten LJ. Thinking about Cognitive Frailty. *J Prev Alzheimers Dis*. 2015;2(1):7-10.
56. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187-94.
57. Sinclair AJ, Conroy SP, Bayer AJ. Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care*. 2008;31:233-35.
58. Abdelhafiz AH, McNicholas E, Sinclair AJ. Hypoglycemia, frailty and dementia in older people with diabetes: Reciprocal relations and clinical implications. *J Diabetes Complications*. 2016;30(8):1548-1554.
59. Kalyani RR, Tra Y, Yeh HC, Egan JM, Ferrucci L, Brancati FL. Quadriceps strength, quadriceps power, and gait speed in older U.S. adults with diabetes mellitus: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 769-75.

60. Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, *et al.* Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care* 2012; 35: 1672-79.
61. Kuo CK, Lin LY, Yu YH, Wu KH, Kuo HK. Inverse association between insulin resistance and gait speed in nondiabetic older men: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *BMC Geriatr* 2009; 9: 49.
62. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Oct;2(10):819-29.
63. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev* 2007; 8: 41-59.
64. Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J. Leptin Treatment: facts and expectations. *Metabolism* 2015; 64(1):146-56.
65. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Feb;56(2):279-84.
66. Martínez Velilla N. Haematology markers and frailty, *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013;48:151-2.
67. Walston J, Fried LP. Frailty and the old man. *Med Clin North Am* 1999;83(5):1173-94.
68. Inglés de la Torre M (2014). Identificación de biomarcadores de fragilidad en el Estudio de Toledo de Envejecimiento Saludable. Tesis Doctoral. Facultad de Fisioterapia. Universidad de Valencia. España.
69. World Health Organization. How to Use the ICF: A Practical Manual for Using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Exposure Draft for Comment. Geneva: WHO; Oct. 2013. <http://www.who.int/classifications/drafticfpracticalmanual.pdf>.
70. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (2015).
71. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, *et al.* Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011 Jan. 5;305(1):50-8.
72. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, Cesari M, Donini LM, Gillette Guyonnet S, Inzitari M, Nourhashemi F, Onder G, Ritz P, Salva A, Visser M, Vellas B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009 Dec;13(10):881-9.
73. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, Bismuth S, Oustric S, Cesari M. Looking for frailty in community-

- dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629-31.
74. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, *et al*, European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23.
 75. Cummings SR, Studenski S, Ferrucci L. A diagnosis of dismobility-giving mobility clinical visibility: a Mobility Working Group recommendation. *JAMA*. 2014 May;311(20):2061-2.
 76. CGA Toolkit [Internet]. Gait Speed Test. Resources for the Comprehensive Geriatric Assessment based Proactive and Personalised Primary Care of the Elderly. Available from: <http://www.cgakit.com/fr-1-gait-speed-test>.
 77. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jan;68(1):39-46.
 78. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8.
 79. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the timed up and go test. *Phys Ther*. 2000 Sep;80(9):896-903.
 80. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995 Mar 2;332(9):556-61.
 81. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, di Bari M, Cesari M, Landi F, *et al*. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016 Dec 22;14(1):215.
 82. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Wallace RB. Short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol Med Sci*. 1994;49A:M85-M94.
 83. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, Fox M, Guralnik JM. Physical Performance Measures in the Clinical Setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):314-22.
 84. Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, Guerra G, Maraldi C, Zuliani G, Fellin R, Guralnik JM. Predictive Value of the Short Physical Performance Battery Following Hospitalization in Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Jan;66(1):89-96.
 85. Veronese N, Bolzetta F, Toffanello ED, Zambon S, De Rui M, Perissinotto E *et al*. Association between Short Physical Performance Battery and falls in older

- people: the Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res.* 2014 Jun;17(3):276-84.
86. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Apr;55(4):M221-31.
87. Abizanda P, López Hidalgo J, Romero L, Sánchez PM, García I, Esquinas JL. Normal data of functional assessment tools of the elderly in Spain: the FRADEA study. *Aten Primaria.* 2012 Mar;44(3):162-71.
88. Cabrero-García J, Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, González-Llopis L, Ramos-Pichardo JD, Reig-Ferrer A. Short physical performance battery reference values for patients 70 years-old and over in primary health care. *Aten Primaria.* 2012 Sep;44(9):540-8.
89. Freiburger E, de Vreede P, Schoene D, Rydwick E, Mueller V, Frändin K, Hopman-Rock M. Performance-based physical function in older community-dwelling persons: a systematic review of instruments. *Age Ageing.* 2012 Nov;41(6):712-21.
90. Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol.* 1990 Nov;45(6):M192-7.
91. Hurvitz EA, Richardson JK, Werner RA, Ruhl AM, Dixon MR. Unipedal stance testing as an indicator of fall risk among older outpatients. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 May;81(5):587-91.
92. Buckinx F, Croisier JL, Reginster JY, Petermans J, Goffart E, Bruyère O. Relationship between Isometric Strength of Six Lower Limb Muscle Groups and Motor Skills among Nursing Home Residents. *J Frailty Aging.* 2015;4(4):184-7.
93. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health.* 1992;83(suppl 2):S7-S11.
94. Moliner-Urdiales D, Ortega FB, Vicente-Rodriguez G, Rey-Lopez JP, Gracia-Marco L, Widhalm K, et al. Association of physical activity with muscular strength and fat-free in adolescents: the Helena Study. *Eur J Appl Physiol.* 2010 Aug;109(6):1119-27.
95. Volkers KM, de Kieviet JF, Wittingen HP, Scherder EJ. Lower limb muscle strength (LLMS): why sedentary life should never start? A review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 May-Jun;54(3):399-414.
96. Cummings SR, Nevit MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. *N Eng J Med.* 1995;332(12):767-773.
97. Dunstan DW, Owen N. New exercise prescription: don't just sit there: stand up and move more, more often. *Arch Intern Med.* 2012 Mar 26;172(6):500-1.

98. Wirth K, Klenk J, Brefka S, Dallmeier D, Faehling K, Roqué I, *et al*; SITLESS consortium. Biomarkers associated with sedentary behaviour in older adults: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:87-111.
99. Charansonney OL, Després JP. Disease prevention--should we target obesity or sedentary lifestyle? *Nat Rev Cardiol.* 2010 Aug;7(8):468-72.
100. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, Campbell PT *et al.* Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med.* 2015 Jun; 175(6):959-67.
101. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014 Aug; 13(8):788-94.
102. Diep L, Kwagyan J, Kurantsin-Mills J, Weir R, Jayam-Trouth A. Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2010 Oct;19(10):1815-22.
103. Bauman A, Merom D, Bull FC, Buchner DM, Fiatarone Singh MA. Updating the Evidence for Physical Activity: Summative Reviews of the Epidemiological Evidence, Prevalence, and Interventions to Promote "Active Aging". *Gerontologist.* 2016 Apr;56 Suppl 2:S268-80.
104. Wave 4, release 1.1.1 (28 de marzo 2013). Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE) [website]. Munich: Munich Center for the Economics of Ageing; 2013.
<http://www.share-project.org/data-documentation/waves-overview/wave-4.html>
105. Van Dyck D, Cardon G, Deforche B, De Bourdeaudhuij I. IPAQ interview version: convergent validity with accelerometers and comparison of physical activity and sedentary time levels with the self-administered version. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015 Jul-Aug;55(7-8):776-86.
106. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011 Oct 21;8:115.
107. <https://sites.google.com/site/theipaq/cultural-adaptation/questionnaires>.
108. Benedetti TRB, Mazo GZ, Barros MVG. Aplicação do questionário internacional de atividades físicas (IPAQ) para avaliação do nível de atividades físicas de mulheres idosas: validade concorrente e reprodutibilidade test-reteste. *Rev Bras Ciênc Mov.* 2004;12:25-34.
109. Ruiz A, Pera G, Baena JM, Mundet X, Alzamora T, Elosua R, *et al.* Validation of a Spanish Short Version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM). *Rev Esp Salud Publica.* 2012 Oct;86(5):495-508.
110. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health:

- updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Aug; 39(8):1423-34.
111. Ling CH, Taekema D, de Craen AJ, Gussekloo J, Westendorp RG, Maier AB. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-plus study. *CMAJ.* 2010 Mar 23;182(5):429-35.
 112. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc.* 2003 May;51(5):636-41.
 113. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg Am.* 1984; 9:222-26.
 114. WHO Study on global AGEing and adult health (SAGE). In: World Health Organization, Health statistics and information systems [website]. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/healthinfo/sage/en/>).
 115. Lindemann U, Farahmand P, Klenk J, Blatzonis K, Becker C. Validity of linear encoder measurement of sit-to-stand performance power in older people. *Physiotherapy.* 2015 Sep;101(3):298-302.
 116. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, Albarède JL, Grandjean H. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A: M448-M453.
 117. Sager M, Rudberg M, Jalakuddin M, Franke T, Inouye S, Landefeld S, Siebens H, Winograd C. Hospital Admission Risk Profile (HARP): identifying older patients at risk for functional decline following acute medical illness and hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 251-7.
 118. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
 119. Martín Lesende I, Quintana Cantero S, Urzay Atucha V, Ganzarain Oyarbide E, Aguirre Minaña T, Pedrero Jocoano JE. Fiabilidad del cuestionario VIDA, para valoración de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) en personas mayores. *Aten Primaria.* 2012 Jun;44(6):309-17).
 120. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61-5.
 121. Abizanda P, Gallego J, Sánchez P, Díaz C. Instrumentos de valoración geriátrica integral en los servicios de geriatría de España: Uso heterogéneo de nuestra principal herramienta de trabajo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000;35(5):261-268. *CMAJ.* 2010 Mar 23;182(5):429-35.
 122. Aimo A, Barison A, Mammini C, Emdin M. The Barthel Index in elderly acute heart failure patients. *Frailty matters. Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:240-241.

123. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW *et al.* Studies of illness in the age: the index of ADL a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963, 185: 914-919.
124. Bischoff HA, Staehelin HB, Willett WC. The effect of undernutrition in the development of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(6):585-9.
125. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, *et al.* Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(6):589-93.
126. Felder S, Lechtenboehmer C, Bally M, Fehr R, Deiss M, Faessler L, *et al.* Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. *Nutrition*. 2015 Nov-Dec;31(11-12):1385-93.
127. Mocchegiani E, Basso A, Giacconi R, Piacenza F, Costarelli L, Pierpaoli S, Malavolta M. Diet (zinc)-gene interaction related to inflammatory/immune response in ageing: possible link with frailty syndrome? *Biogerontology*. 2010 Oct;11(5):589-95.
128. Bernstein MA, Tucker KL, Ryan ND, O'Neill EF, Clements KM, Nelson ME, *et al.* Higher dietary variety is associated with better nutritional status in frail elderly people. *J Am Diet Assoc* 2002;102(8):1096-104.
129. Tieland M, Borgonjen-Van den Berg KJ, van Loon LJ, de Groot LC. Dietary protein intake in community-dwelling, frail, and institutionalized elderly people: scope for improvement. *Eur J Nutr* 2012;51(2):173-9.
130. Rydwick E, Frändin K, Akner G. Effects of a physical training and nutritional intervention program in frail elderly people regarding habitual physical activity level and activities of daily living—A randomized controlled pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(3):283-9.
131. Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, Huang Y, Tinker L, Woods N, *et al.* Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58(6):1063-71.
132. Blaum CS, Xue QL, Michelson E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):927-34.
133. Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, Rockwood K. Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(4):377-81.
134. Frisoli Jr A, Chaves PH, Ingham SJM, Fried LP. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone* 2011;48(4):952-7.

135. Sheehan KJ, O'Connell MD, Cunningham C, Crosby L, Kenny RA. The relationship between increased body mass index and frailty on falls in community dwelling older adults. *BMC Geriatr.* 2013 Dec 6;13:132.
136. Morley JE. Assessment of malnutrition in older persons: a focus on the Mini Nutritional Assessment. *J Nutr Health Aging.* 2011 Feb;15(2):87-90.
137. García JCC, Rivero JB. Manual de Atención al anciano desnutrido en el nivel primario de salud. 2011. Grupo de Trabajo de Atención Primaria perteneciente a la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.
138. Jürschik P, Botigué T, Nuin C, Lavedán A. Association between Mini Nutritional Assessment and the Fried frailty index in older people living in the community. *Med Clin (Barc).* 2014 Sep 9;143(5):191-5.
139. Bobroff LB. <https://edis.ifas.ufl.edu/pdf/HE/HE94400.pdf>.
140. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, *et al.* Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Mar;57(3):453-61.
141. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment. A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12(4):840-51.
142. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP. Cognitive Frailty and Adverse Health Outcomes: Findings From the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Mar 1;18(3):252-258.
143. Houles M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset P, Cesari M, Vellas B. Frailty and cognition. *J Frailty Aging* 2012;1(2):56-63.
144. Canevelli M, Cesari M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: how do they relate? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18:43-50.
145. Deshpande N, Metter EJ, Bandinelli S, Guralnik J, Ferrucci L. Gait speed under varied challenges and cognitive decline in older persons: a prospective study. *Age Ageing* 2009;38(5):509-514.
146. Ackerman ML, Edwards JD, Ross LA, Ball KK, Lunsman M. Examination of cognitive and instrumental functional performance as indicators for driving cessation risk across 3 years. *Gerontologist.* 2008 Dec;48(6):802-10.
147. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(9):929-935.
148. Inzitari M, Giné-Garriga M, Martinez B, Perez-Fernandez M, Barranco-Rubia E, Lleó A, Salvà-Casanovas A. Cerebrovascular disease and gait and balance impairment in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2013 Jan;17(1):45-8.

149. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.
150. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*.1983 Jul;40(7):812.
151. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, Morales Asín F, Fernando Pascual L, Montañés JA, Aznar S. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)*. 1999 Jun 5;112(20):767-74.
152. Martínez J, Dueñas R, Onís MC, Aguado C, Albert C, Luque R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med Clin (Barc)*. 2001 Jun 30;117(4):129-34.
153. Ramlall S, Chipps J, Bhigjee AI, Pillay BJ. The sensitivity and specificity of subjective memory complaints and the subjective memory rating scale, deterioration cognitive observee, mini-mental state examination, six-item screener and clock drawing test in dementia screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(1-2):119-35.
154. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
155. O'Caomh R, Gao Y, McGlade C, Healy L, Gallagher P, Timmons S, Molloy DW. Comparison of the quick mild cognitive impairment (Qmci) screen and the SMMSE in screening for mild cognitive impairment. *Age Ageing*. 2012 Sep;41(5):624-9.
156. Olazarán J, Hoyos MC, del Ser T, Garrido A, Conde JL, Bermejo F, *et al*. Practical application of brief cognitive tests. *Neurologia*. 2016 Apr;31(3):183-94.
157. Casale-Martínez RI, Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Social determinants of frailty in elderly Mexican community-dwelling adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):800-2.
158. Seitz D, Purandare N, Conn D. Prevalence of psychiatric disorders among older adults in long-term care homes: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2010 Nov;22(7):1025-39.
159. Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, Kulkarni G, Jeste DV. A tune in "a minor" can be "major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):126-42.
160. Schuurmans J, van Balkom A. Late-life anxiety disorders: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2011 Aug;13(4):267-73.

161. van Balkom AJ, Beekman AT, de Beurs E, Deeg DJ, van Dyck R, van Tilburg W. Comorbidity of the anxiety disorders in a community-based older population in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Jan;101(1):37-45.
162. Salado L. La Fragilidad en el Anciano. Escuela Universitaria de Enfermería –Casa de Salud Valdecilla”. 2014.
163. Tinetti ME, McAvay GJ, Chang SS, Newman AB, Fitzpatrick AL, Fried TR, *et al*. Contribution of multiple chronic conditions to universal health outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1686-91.
164. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
165. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988 Oct 8;297(6653):897-9.
166. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O. Development and validation of a geriatric depression scale: a preliminary report. *J Psychiat Res* 1983; 17 (1): 37-49.
167. Lomeli HA, Pérez-Olmos I, Talero-Gutiérrez C, Moreno CB, González-Reyes R, Palacios L, de la Peña F, Muñoz-Delgado J. Sleep evaluation scales and questionnaires: a review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008 Jan-Feb;36(1):50-9.
168. Herdman M, Badia X, Berra S. EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care. *Aten Primaria*. 2001 Oct 15;28(6):425-30.
169. Ferrer A, Formiga F, Almeda J, Alonso J, Brotons C, Pujol R. Health-related quality of life in nonagenarians: gender, functional status and nutritional risk as associated factors. *Med Clin (Barc)*. 2010 Mar 13;134(7):303-6.
170. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, *et al*. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1171-8.
171. Nyqvist F, Cattan M, Andersson L, Forsman AK, Gustafson Y. Social capital and loneliness among the very old living at home and in residential settings: a comparative study. *J Aging Health*. 2013 Sep;25(6):1013-35.
172. Holt-Lunstad J, Smith TB, Layton JB. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med*. 2010 Jul;7(7):e1000316.
173. Andrew MK, Mitnitski AB, Rockwood K (2008) Social Vulnerability, Frailty and Mortality in Elderly People. *PLoS ONE* 3(5): e2232.
174. Syddall H, Roberts HC, Evandrou M, Cooper C, Bergman, H, Aihie Sayer A. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling older men and women: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Age ageing* 2010;39:197-203.

175. Dickens AP, Richards SH, Greaves CJ, Campbell JL. Interventions targeting social isolation in older people: a systematic review. *BMC Public Health*. 2011;11(1):647.
176. Tilvis RS, Laitala V, Routasalo PE, Pitkälä KH. Suffering from loneliness indicates significant mortality risk of older people. *J Aging Res*. 2011; 2011:534781.
177. Velarde-Mayol C, Fragua-Gil S, García-de-Cecilia JM. Validación de la escala de soledad de UCLA y perfil social en la población anciana que vive sola. *Semergen*. 2016 Apr;42(3):177-83.
178. de Jong Gierveld J, van Tilburg T. A shortened scale for overall, emotional and social loneliness. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 2008 Feb;39(1):4-15.
179. De Vicente I, Miralles R, Sabartés O, Esperanza A, García Palleiro P, Vernhes MT, Cervera AM. Utilidad de una escala de valoración social como factor predictivo de institucionalización en pacientes ancianos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31:291-6.
180. Bellón JA, Delgado A, Luna JD, Lardelli P. Validity and reliability of the family Apgar family function test. *Aten Primaria*. 1996 Oct 15;18(6):289-96.
181. Broadhead WE, Gehlbach SH, de Gruy FV, Kaplan BH. The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire. Measurement of social support in family medicine patients. *Med Care*. 1988 Jul;26(7):709-23.
182. Dong X, Simon M, Mendes de Leon C, Fulmer T, Beck T, Hebert L, *et al*. Elder self-neglect and abuse and mortality risk in a community-dwelling population. *JAMA*. 2009 Aug 5;302(5):517-26.
183. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012;345 oct04 1:e6341.
184. DuBeau CE, Kuchel GA, Johnson T, Palmer MH, Wagg A. Fourth International Consultation on Incontinence. Incontinence in the frail elderly: report from the 4th International Consultation on Incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):165-78.
185. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, *et al*. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008 Dec 24;300(24):2867-78.
186. Gurwitz JH, Goldberg RJ. Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: implications for elderly individuals (and for all of us): comment on "the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure". *Arch Intern Med*. 2011 Mar 28;171(6):557-8.
187. Hovstadius B, Astrand B, Petersson G. Assessment of regional variation in polypharmacy. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2010; 19:375-83.
188. Runganga M, Peel NM, Hubbard RE. Multiple medication use in older patients in post-acute transitional care: a prospective cohort study. *Clin Interv Aging* 2014; 9:1.453-62.

189. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimization. Making it safe and sound. 2013. The King's Fund.
190. Gallagher PF, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using STOPP/START criteria. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2011;89(6):845-54.
191. Patterson SM, Cadogan CA, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD008165.
192. Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Fragilidad y Nutrición en el anciano. Sociedad Española de Geriatría. 2014.
193. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2005;17(4):123-32.
194. Blasco F, Pérez R, Martínez J, *et al.* Estudio del consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un Servicio de Medicina Interna. *An Med Interna (Madrid)*. 2008; 25:269-74.
195. Castell MV, Otero A, Sánchez MT, Garrido A, González JI, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria* 2010; 42(10): 520-27.
196. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004;2004(16):pe16.
197. Gale CR, Cooper C, Sayer AA. Prevalence of frailty and disability: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*. 2015 Jan;44(1):162-5.
198. Garcia-Garcia FJ, Avila GG, Alfaro-Acha A, Andres MA, Aparicio ME, Aparicio SH, *et al.* The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo study for healthy aging. *J Nutr Health Aging* 2011;15(10):852-6.
199. Metzeltin SF, Daniëls R, van Rossum E, de Witte L, van den Heuvel WJA, Kempen G. The psychometric properties of three self-report screening instruments for identifying frail older people in the community. *BMC Public Health* 2010, 10: 176.
200. Jürschik P, Escobar MA, Nuin C, Botigué T. Criterios de fragilidad del adulto mayor. Estudio piloto. *Aten Primaria* 2011; 43 (4): 190-6.
201. Rockwood K, Rockwood MR, Mitnitski A. Physiological redundancy in older adults in relation to the change with age in the slope of a frailty index. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:318-323.
202. Castell MV, Melgar AB, Julián R, de Hoyos MC. Consideraciones sobre los estudios de prevalencia de fragilidad en el mayor en España. *Aten Primaria*. 2012 May;44(5):295-6.

203. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monserrate E, Verges D; Grupo Octabaix. Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. Estudio Octabaix. Aten Primaria. 2014 Nov;46(9):475-82.
204. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009 Jun;64(6):675-81.
205. Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, Anan Y, *et al.* Combined prevalence of frailty and mild cognitive impairment in a population of elderly Japanese people. J Am Med Dir Assoc. 2013 Jul;14(7):518-24.
206. Alvarado BE, Zunzunegui MV, Béland F, Bamvita JM. Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008 Dec;63(12):1399-406.
207. Rosero-Bixby L, Dow WH. Surprising SES Gradients in mortality, health, and biomarkers in a Latin American population of adults. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2009 Jan;64(1):105-17.
208. Llibre JdeJ, López AM, Valhuerdi A, Guerra M, Llibre-Guerra JJ, Sánchez YY, *et al.* Frailty, dependency and mortality predictors in a cohort of Cuban older adults, 2003–2011. MEDICC Rev. 2014 Jan;16(1):24-30.
209. Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, *et al.* Cardiovascular Health Study Research Group. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M158-66.
210. Boffin N, Moreels S, Vanthomme K, Van Casteren V. Falls among older general practice patients: a 2-year nationwide surveillance Study. Fam Pract. 2014 Jun;31(3):281-9.
211. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. Age and Ageing 2014; 43:744-47.
212. Ferrucci L, Guralnik JM, Salive ME, *et al.* Effect of age and severity of disability on short-term variation in walking speed: the Women's Health and Aging Study. J Clin Epidemiol 1996; 49: 1089-96.
213. Cesari M, Demougeot L, Bocalon H, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Vellas B, Andrieu S. A self-reported screening tool for detecting community-dwelling older persons with frailty syndrome in the absence of mobility disability: the FiND questionnaire.
214. Baztán Cortés J.J. Function and frailty: what do we have to measure. Rev Esp Geriatr Gerontol 2006;41 Supl 1:36-42.
215. Checa M. Utilidad de los instrumentos de valoración de la fragilidad en medios no geriátricos (2017). Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.

216. Hayes KW, Johnson ME. Measures of adult general performance tests. *Arthritis Care Res* . 2003;49:S28-S42.
217. Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J Am Geriatr Soc*. 1990 Oct;38(10):1105-12.
218. Romero R. El Instrumento de Fragilidad para Atención Primaria de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa (SHARE-FI): resultados de la muestra española. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46(5):243-249.
219. Morley JE, Malmstrom TK, Millar DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged african americans. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 601-8.
220. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World Journal* 2001; 1:323-36.
221. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(4):333-40.
222. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016 May; 45(3):353-60.
223. Amblàs J, Martori JC, Molist N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *BMC Geriatr*. 2018 Jan 26;18(1):29.
224. Barber JH, Wallis JB, McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care. *J R Coll Gen Pract* 1980, 30 (210): 49-51.
225. Martín Lesende I, Rodríguez C. Utilidad del cuestionario de Barber para seleccionar a personas de 75 años o más con riesgo de hospitalización, institucionalización o muerte. *Rev Esp Geriatr Gerontol*.2005;40:335-44.
226. Raïche M, Hébert M-F, Dubois and the PRISMA partners. User guide for the PRISMA-7 questionnaire to identify elderly people with severe loss of autonomy. In *Integrated service delivery to ensure persons' functional autonomy*, ed. R. Hébert, A. Tourigny, and M. Gagnon, 147- 65. Quebec: Edisem.
227. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; 35:526-9.
228. Pollak N, Rheault W, Stoecker JL. Reliability and validity of the FIM for persons aged 80 years and above from a multilevel continuing care retirement community. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996 Oct;77(10):1056-61.
229. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: The oncodage prospective multicenter cohort Study. *PLoS One*. 2014; 9(12).

230. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49(12), 1691-1699.
231. Edmans J, Bradshaw L, Gladman JR, Franklin M, Berdunov V, Elliott R, Conroy SP. The Identification of Seniors at Risk (ISAR) score to predict clinical outcomes and health service costs in older people discharged from UK acute medical units. *Age Ageing*, 2013; 42(6), 747-753.
232. Steverink N, Slaets JPJ, Schuurmans H, *et al.* Measuring frailty development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *Gerontologist* 2001; 41:236-7.
233. Vellas B, Cesari M, Li J, Rodriguez-Mañas L, Castro M. *et al.* El Libro Blanco de la Fragilidad. <http://www.semeg.es/uploads/archivos/LIBRO-BLANCO-SOBRE-FRAGILIDAD.pdf>.
234. British Geriatrics Society, Royal College of General Practitioners, Age UK. Fit for Frailty - Developing, commissioning and managing services for people living with frailty in community settings. Enero 2015.
235. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, *et al.* Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330(25):1.769-75.
236. Del Pozo-Cruz B, Mañas A, Martín-García M, Marín-Puyalto J, García-García FJ, Rodríguez-Mañas L. Frailty is associated with objectively assessed sedentary behaviour patterns in older adults: Evidence from the Toledo Study for Healthy Aging (TSHA). *PLoS One.* 2017 Sep 11;12(9):e0183911.
237. Izquierdo M, Casas-Herrero A, Martínez-Velilla N, Alonso-Bouzón C, Rodríguez-Mañas L. Un ejemplo de cooperación para la implementación de programas relacionados con el desarrollo de ejercicio en ancianos frágiles: programa europeo Erasmus + «Vivifrail». *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017 Mar - Apr;52(2):110-111.
238. NICE guidelines. June 2013. Falls: assessment and prevention of falls in older people. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg161>.
239. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;(9):CD007146.
240. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002759.
241. Serra-Rexach JA, Bustamante-Ara N, Hierro M, González P, Sanz MJ, Blanco N, *et al.* Short-term, light- to moderate-intensity exercise training improves leg muscle strength in the oldest old: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Apr;59(4):594-602.

242. Giné-Garriga M, Roqué-Fíguls M, Coll-Planas L, Sitjà-Rabert M, Salvà A. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:753-769.
243. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, *et al.* Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jun 18;311(23):2387-96.
244. Windle G, Hughes D, Linck P, Russell I, Woods B. Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *Aging & Mental Health* (2010);14(6), 652-669.
245. Casas-Herrero A, Izquierdo M. Physical exercise as an efficient intervention in frail elderly persons. *An Sist Sanit Navar.* 2012 Jan-Apr;35(1):69-85.
246. Fairhall N, Langron C, Sherrington C, Lord SR, Kurrle SE, Lockwood K, *et al.* Treating frailty --a practical guide. *BMC Med.* 2011 Jul 6;9:83.
247. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, Jurado L, Saiz A, Rocés A, Palomera E, Tarradellas M, Papiol M. Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2017 May 1;46(3):401-407.
248. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, *et al.* Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011; 364:1218.
249. Goisser S, Kemmler W, Porzel S, Volkert D, Sieber CC, Bollheimer LC, Freiburger E. Sarcopenic obesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons--a narrative review. *Clin Interv Aging.* 2015 Aug 6;10:1267-82.
250. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD003288.
251. Bonnefoy M, Cornu C, Normand S, Boutitie F, Bugnard F, Rahmani A, *et al.* The effects of exercise and protein energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. *Br J Nutr.* 2003 May;89(5):731-9.
252. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, de Groot LC: Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012, 13:720-726.
253. Stratton RJ, Hébuterne X, Elia M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. *Ageing Res Rev.* 2013 Sep;12(4):884-97.

254. Abizanda P, López MD, García VP, Estrella J de D, da Silva A, Vilardell NB, Torres KA. Effects of an Oral Nutritional Supplementation Plus Physical Exercise Intervention on the Physical Function, Nutritional Status, and Quality of Life in Frail Institutionalized Older Adults: The ACTIVNES Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 May 1;16(5):439.
255. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, *et al*. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2997-3006.
256. Fingeret M, Vollenweider P, Marques-Vidal P. No association between vitamin C and E supplementation and grip strength over 5 years: the Colaus study. *Eur J Nutr*. 2018 Feb 26.
257. Carlsson M, Littbrand H, Gustafson Y, Lundin-Olsson L, Lindelöf N, Rosendahl E, Håglin L. Effects of high-intensity exercise and protein supplement on muscle mass in ADL dependent older people with and without malnutrition: a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2011 Aug;15(7):554-60.
258. Calvani R, Miccheli A, Landi F, Bossola M, Cesari M, Leeuwenburgh C, *et al*. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2013;2(1):38-53.
259. Landi F, Cesari M, Calvani R, Cherubini A, Di Bari M, Bejuit R, *et al*. The "Sarcopenia and Physical Frailty IN older people: multi-component Treatment strategies" (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):89-100.
260. Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L. Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013, 68:400-404.
261. Cotman CW, Berchtold NC, Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci*. 2002 Jun;25(6):295-301.
262. Baker L, Frank L, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, *et al*. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment. A controlled trial. *Arch Neurol* 2010, 67:71-79.
263. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, *et al*. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Nov; 2006 61(11):1166-1170.
264. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*. Apr 23; 2012 172(8):666-668.
265. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, *et al*. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006;296(23):2805-2814.

266. McDougall G, Becker H, Pituch K, Acee T, Vaughan P, Delville C. The SeniorWise study: Improving everyday memory in older adults. *Arch Psychiatr Nurs* 2010, 24:291-306.
267. Rebok GW, Langbaum JB, Jones RN, Gross AL, Parisi JM, Spira AP, Kueider AM, Petras H, Brandt J: Memory training in the ACTIVE study: how much is needed and who benefits? *J Aging Health* 2013, 25(Suppl 8):21-42.
268. Jobe JB, Smith DM, Ball K, Tennstedt SL, Marsiske M, Willis, *et al.* ACTIVE: A cognitive intervention trial to promote independence in older adults. *Controlled Clinical Trials* 2001;22:453-479.
269. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, Yaffe K. The Mental Activity and eXercise (MAX) Trial: A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Inter Med.* 2013, 173:797-804.
270. van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M, Adam JJ, Hiddink GJ, van Loon LJ, de Groot LC. Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev.* 2014 Mar-Apr;136-137:85-93.
271. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(1):57-65.
272. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper JA, *et al* *OPTI-SCRIPT Study Team*. Effectiveness of a Multifaceted Intervention for Potentially Inappropriate Prescribing in Older Patients in Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial (OPTI-SCRIPT Study). *Ann Fam Med.* 2015 Nov;13(6):545-53.
273. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, Hughes CM Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open.* 2015 Dec 9;5(12):e009235.
274. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Aug;73(8):927-935.
275. Nessighaoui H, Géniaux H, Dantoine T, Laroche ML. Medicines and frailty in older people. Towards a new nosological entity: A pharmacological frailty? *Thérapie.* 2016 Jun;71(3):275-9.
276. Fick DM, Semla TP, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, and the American Geriatrics Society Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Nov;63(11):2227-46.

277. Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009 Sep-Oct;44(5):273-9.
278. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing*. 2017 Jul 1;46(4):600-607.
279. Van der Lely AJ. Justified and unjustified use of growth hormone. *Postgrad Med J*. 2004; 80(948): 577-80.
280. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, *et al*. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(1): 39-52.
281. Vergara I, Bilbao A, Orive M, García-Gutiérrez, S. Navarro G, Quintana JM. Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *BMC Health Qual Life Outcomes*. 2012; 30(10):130.
282. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, *et al*. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:4336-45.
283. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, *et al*. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012;367:40-9.
284. Rejnmark L, Avenell A, Masud T, Anderson F, Meyer HE, Sanders KM, *et al*. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2670-81.
285. Sumantri S, Setiati S, Purnamasari D, Dewiasty E. Relationship between metformin and frailty syndrome in elderly people with type 2 diabetes. *Acta Med Indones*. 2014 Jul;46(3):183-8.
286. Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, *et al*. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):497-510.
287. Viña J, Borras C, Gomez-Cabrera MC. A free radical theory of frailty. *Free Radic Biol Med*. 2018 Jun 26;124:358-363.
288. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):82-97.
289. Jackson MA, Jeffery IB, Beaumont M, Bell JT, Clark AG, Ley RE, *et al*. Signatures of early frailty in the gut microbiota. *Genome Med*. 2016 Jan 29;8(1):8.

290. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, *et al.* Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017 Nov 30;9(12).
291. Campbell AJ, Robertson MC, La Grow SJ, Kerse NM, Sanderson GF, Jacobs RJ, *et al.* Randomised controlled trial of prevention of falls in people aged >75 with severe visual impairment: the VIP trial. *BMJ*. 2005;14:820.
292. Tarazona FJ, Gómez MC, Pérez P, Martínez FM, Cabo H, Tsaparas K, *et al.* A multicomponent exercise intervention that reverses frailty and improves cognition, emotion, and social networking in the community-dwelling frail elderly: a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 May 1;17(5):426-33.
293. Poscia A, Stojanovic J, La Milia DI, Duplaga M, Grysztar M, Moscato U, *et al.* Interventions targeting loneliness and social isolation among the older people: An update systematic review. *Exp Gerontol*. 2018 Feb;102:133-144.
294. Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R. Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3145-51.
295. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Quadriceps Resistance Exercise and Vitamin D in Frail Older People: The Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar;51(3):291-9.
296. Cameron ID, Fairhall N, Langron C, Lockwood K, Monaghan N, Aggar C, Sherrington C, Lord SR, Kurrle SE. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med*. 2013 Mar 11;11:65.
297. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, Vollenbroek-Hutten M, Germini F, D'Avanzo B, Gwyther H, Holland C. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018 Jan;16(1):140-232.
298. Eklund K, Wilhelmson K. Outcomes of coordinated and integrated interventions targeting frail elderly people: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Soc Care Community*. 2009 Sep;17(5):447-58.
299. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, Koch ML, Trainor K, Horwitz RI: A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994, 331:821-827.
300. Goodwin VA, Abbott RA, Whear R, Bethel A, Ukoumunne OC, Thompson-Coon J, Stein K. Multiple component interventions for preventing falls and fall-related injuries among older people: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2014 Feb 5;14:1.

301. Fairhall N, Sherrington C, Lord SR, Kurrle SE, Langron C, Lockwood K, *et al.* Effect of a multifactorial, interdisciplinary intervention on risk factors for falls and fall rate in frail older people: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2014 Sep;43(5):616-22.
302. Rodríguez V (2011). Eficacia de un programa de intervención multifactorial para la prevención de caídas en los ancianos de la comunidad". Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. España.
303. Frost H, Haw S, Frank J. Interventions in community settings that prevent or delay disablement in later life: An overview of the evidence. *Qual Ageing Older Adults* 2012, 13:212–230.
304. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, *et al.* An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes--the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Jan 24;15:34.
305. Inzitari M, Pérez LM, Enfedaque MB, Soto L, Díaz F, Gual N, *et al.* Integrated primary and geriatric care for frail older adults in the community: Implementation of a complex intervention into real life. *Eur J Intern Med*. 2018 Oct;56:57-63).
306. Cohen's d. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Ed 2. Hillsdale: Lawrence Erlbaum; 1988.
307. Frost R, Belk C, Jovicic A, Ricciardi F, Kharicha K, Gardner B, *et al.* Health promotion interventions for community-dwelling older people with mild or pre-frailty: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2017 Jul 20;17(1):157.
308. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millán-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2015 Dec 2;15:154.
309. de Vries NM, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2012 Jan;11(1):136-49.
310. Harari D, Iliffe S, Kharicha K, Egger M, Gillmann G, von Renteln-Kruse W, *et al.* Promotion of health in older people: a randomised controlled trial of health risk appraisal in British general practice. *Age Ageing*. 2008 Sep;37(5):565-71.
311. Chou CH, Hwang CL, Wu YT. Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Feb;93(2):237-44.
312. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, Jones GR. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res*. 2011 Apr 4;2011:569194.

313. Giné-Garriga M, Guerra M, Unnithan VB. The effect of functional circuit training on self-reported fear of falling and health status in a group of physically frail older individuals: a randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(3):329-36.
314. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Ota N, Shimotoyodome A, *et al*. Effects of Exercise and Milk Fat Globule Membrane (MFGM) Supplementation on Body Composition, Physical Function, and Hematological Parameters in Community-Dwelling Frail Japanese Women: A Randomized Double Blind, Placebo-Controlled, Follow-Up Trial. *PLoS One*. 2015 Feb 6;10(2).
315. Dasgupta M, Sharkey JR, Wu G. Inadequate intakes of indispensable amino acids among homebound older adults. *J Nutr Elder* 2005; 24:85-9.
316. Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Mar;68(3):309-16.
317. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Niti M, Tan BY, *et al*. Nutritional, Physical, Cognitive, and Combination Interventions and Frailty Reversal Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Am J Med*. 2015 Nov;128(11):1225-1236.
318. Puts MTE, Toubasi S, Atkinson E, Ayala AP, Andrew M, Ashe MC, *et al*. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing* 2017;0:1-10.
319. Vergheese J, Mahoney J, Ambrose AF, Wang C, Holtzer R. Effect of cognitive remediation on gait in sedentary seniors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:1338-1343.
320. Hayashi Y, Godai A, Yamada M, Yoshikura N, Harada N, Koumura A, *et al*. Reduction in the numbers of drugs administered to elderly in-patients with polypharmacy by a multidisciplinary review of medication using electronic medical records. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Apr;17(4):653-658.
321. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD; Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Apr;52(4):625-34.
322. Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitnitski A, Rockwood K. Impact of exercise in community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2009 Jul 8;4(7).
323. Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, Fernández-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*. 2016 Nov;93:89-99.

324. Lozano-Montoya I, Correa-Pérez A, Abraha I, Soiza RL, Cherubini A, O'Mahony D, Cruz-Jentoft AJ. Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the SENATOR Project ONTOP Series. *Clin Interv Aging*. 2017 Apr 24;12:721-740.

10. ANEXOS.

ANEXO 1. Definiciones de Fragilidad de los autores más citados.

Autor	Definición
Fried 2001 Cardiovascular Health Study (CHS) (56)	<p>Las características de la fragilidad son:</p> <ul style="list-style-type: none">• pérdida de peso no intencionado basal de >10 libras (=4.54 kg.) o >5% del total del peso corporal el año previo;• sentimiento de agotamiento o cansancio autorreferido, medido a través de la <i>escala de Depresión CES-D</i>;• bajo nivel de actividad física: basada en la versión abreviada del cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota;• lenta velocidad al caminar, calculada para una distancia de 15 pies=4,6 metros y estratificado por género y altura, según un corte medio de altura;• debilidad medida mediante fuerza prensora (en kg) de la mano, estratificada por género y cuartiles de índice de masa corporal (IMC). <p>Diagnostica fragilidad (fenotipo de fragilidad) si es positivo para ≥ 3 criterios y se diagnostica de grado intermedio o prefrágil si presenta 1 ó 2 de estos criterios.</p> <p>Para más detalle de estos criterios (su evaluación) ver cuadro separado en otro anexo.</p>
Fried 2004	<p>Utiliza el concepto del año 2001 y añade que la fragilidad se trata de una entidad clínica que abarca otros síntomas, además de la discapacidad. La discapacidad no es consecuencia irremediable de la fragilidad y no es un determinante necesario si no hay otros factores clínicos sobreañadidos que conviertan, al individuo que la presenta, en una persona vulnerable para desarrollar episodios adversos. Añade que la fragilidad puede confundirse con</p>

discapacidad pero que son conceptos diferentes. Discapacidad es la dificultad crónica para desempeñar una habilidad.

Rockwood 1994 La definición de fragilidad incluye: dependencia de otros o riesgo de depender, riesgo sustancial a sufrir resultados adversos (lo más simple aceleraría el curso de su envejecimiento), pérdida de reservas fisiológicas, ausencia de entramado social, enfermedades crónicas, problemas psicosociales, complejidad médica, presentación atípica de las enfermedades, posibilidad de beneficiarse de programas geriátricos. clasifica a los ancianos frágiles en función de actividades básicas como comer, andar, subir escaleras, vestirse, asearse y bañarse. La puntuación es la siguiente, si el anciano es independiente para las actividades mencionadas previamente, daremos 3 puntos, si necesita ayuda, 2 puntos, y si necesita mucha ayuda o es totalmente dependiente, 1 punto. Al realizar la suma de esta puntuación, podemos clasificarlos en tres grupos: alto grado (<21), medio (14/20), bajo grado (<14).

Rockwood 1999 La fragilidad consiste en la combinación de edad, enfermedad y otros factores como falta de ejercicio y estado nutricional deficiente que hacen a los pacientes vulnerables. Tiene una definición operativa a través de ADL y la movilidad (2 o más ítem de deterioro cognitivo o incapacidad en ADL o incontinencia urinaria).

Rockwood 2005 Cita la definición de la American Geriatric Society donde la fragilidad es un síndrome fisiológico caracterizado por disminución de reservas y de resistencia a agentes estresantes, resultando una suma de deterioros de sistemas fisiológicos, causando vulnerabilidad y resultados adversos.

Presenta la escala clínica de fragilidad: **en buena forma**, robusto, activo, motivado y en forma, hace ejercicio habitualmente y están en el grupo más en forma para su edad; **bien sin enfermedad activa**, pero menos en forma que los incluidos en la categoría previa; **bien pero con enfermedad crónica** (comorbilidad) en tratamiento y con síntomas bien controlados comparados con la categoría siguiente; **aparentemente vulnerable**: aunque no son personas francamente dependientes están comenzando a “decaer” o a tener síntomas derivados de su enfermedad; **medianamente frágil** con limitada dependencia de otros para las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD);

	<p>moderadamente frágil, aquél que necesita ayuda para el desarrollo de AIVD y de AVD, es decir, tanto para las actividades básicas de la vida diaria instrumentales como para las no instrumentales; fragilidad severa: completamente dependiente de otros para las actividades de la vida diaria, incluye a pacientes en situación final de vida.</p>
<p>Buchner y Wagner 1992</p>	<p>La fragilidad física es un estado de reducción de reservas fisiológicas asociada a un incremento de la susceptibilidad a sufrir incapacidad. Provoca daños en la fuerza, la movilidad, el equilibrio y la resistencia esto causa problemas en la vida diaria y puede llevar a caídas, deterioro funcional e inactividad.</p>
<p>Campbell y Buchner 1997</p>	<p>Presentan en sus conclusiones que la fragilidad es un síndrome de reducción multisistémica en la capacidad fisiológica, como resultado del cual, la función de las personas mayores puede verse comprometida severamente por cambios ambientales, aumentando su condición de incapacidad inestable inestable (~disability). Componentes clave de la fragilidad: posible interacción con el ambiente e influencia de dicha interacción, relación entre el estrés sufrido y el daño provocado, descompensaciones clínicas que pueden estar precipitadas tras sufrir estrés físico y psicosocial menor, el daño puede ser identificado previamente a las manifestaciones clínicas, el daño puede ser corregido y los elementos son dependientes entre sí.</p>
<p>Hammerman 1999</p>	<p>En la conclusión, presenta que las personas mayores tienden a desarrollar importantes enfermedades crónicas en relación con la edad, que interactúan y contribuyen a desarrollar fragilidad. La fragilidad puede representar la complejidad y la expresión de respuestas homeostáticas alteradas frente al estrés.</p>
<p>Brown 1995</p>	<p>El estado de fragilidad es aquel donde disminuye la capacidad para realizar alguna práctica importante o actividad social de la vida diaria (capacidad de reserva).</p>
<p>Strawbridge, Balfour, Higby y Kaplan 1998</p>	<p>La fragilidad es definida como un grupo de problemas y pérdidas de la capacidad que hace al individuo más vulnerable a cambios ambientales; es una situación que afecta seriamente a la calidad de vida del anciano, está asociado con un número negativo de resultados incluyendo pérdida de movilidad, incremento en el riesgo de caídas y pérdida funcional.</p>
<p>Hogan 2003</p>	<p>Realiza una revisión sistemática donde presenta las definiciones anteriores aunque no toma como propia ninguna.</p>

Chin A Paw 1999	<p>Define que los ancianos frágiles son aquellos que presentan un elevado riesgo de comenzar a sufrir incapacidad, siendo así excluidos de la comunidad pero todavía están en ella. Utiliza concepto y medidas de Winograd 1991, Strawbridge 1998 y Owen 1994.</p> <p>Presenta, como definición operativa, que frágiles son aquellos que presentan dificultades en 2 o más de los 4 dominios siguientes (función física, nutritiva, función cognitiva y función sensorial).</p>
Ferrucci 2004	<p>La fragilidad física aparece por la presencia de daño en varios dominios/campos fisiológicos. Entre ellos se incluye la movilidad, equilibrio, resistencia muscular, percepción, capacidad motora, nutrición (ya sea estado nutricional o cambios en el peso), resistencia (incluyendo la sensación de fatiga o agotamiento) y actividad física.</p>
Mitnitski 2005	<p>Utiliza el concepto de Rockwood 1994. Define la fragilidad como un grupo de déficits superior a la media correspondiente para su edad. Además propone una clasificación de las definiciones que es la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Los que usan suma de daños (predictivo). -Los que usan el análisis de múltiple regresión (precisos). -Clasificación por historia clínica y examen físico.
Winograd 1991	<p>Define frágil como aquel que presenta cansancio, debilidad muscular, fatiga, deterioro de actividad y paso lento (slow gait).</p>
Walston 2002	<p>Utiliza el concepto de Buchner & Wagner 1992, Fried L 2001 y Rockwood 2000 y Reubenoff & Rall 1993.</p>
Studenski 2004	<p>La fragilidad se define como un síndrome de fatiga, debilidad y deterioro de la actividad física, esto puede dispararse tanto por cambios hormonales, inflamatorios como por enfermedades crónicas (basado en Fried L 2001 y Walston 2002).</p>
Baztán Cortés 2006	<p>Si bien no elabora un índice como tal, recoge criterios de fragilidad utilizados por otros autores como Hammerman 1999, Ferrucci 2003 y Rockwood 2000 en un listado, es el siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada (>80/85 años). • Sexo femenino. • Presentación atípica de enfermedades. • Dependencia de otros para actividades de la vida diaria. • Riesgo elevado de dependencia y otros resultados adversos para la salud. • Reducción de la reserva fisiológica. • Presencia de enfermedades crónicas, comorbilidad y

polifarmacia.

- Presencia de problemas médicos y psicosociales complejos.
- Presencia de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia, delirio, malnutrición).

Nota. *CES-D*: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. Autor: Lenore Radloff de la Universidad Estatal de Utah (EE.UU).

ANEXO 2. Criterios del fenotipo físico de fragilidad de Fried et al. (30).

Se considera **frágil** aquel individuo que cumple **3 de** los siguientes **5** criterios y **prefrágil** si cumple **1 ó 2** criterios:

Pérdida de peso	<p><i>“En el último año, ¿ha perdido usted más de 10 libras (4,536 kg) involuntariamente (por ejemplo, no debido a dieta o ejercicio)?”.</i></p> <p>Si la respuesta es sí, se cumple este criterio de fragilidad.</p> <p>Para el seguimiento, la pérdida de peso se calcula como: $(\text{peso en el año previo} - \text{peso actual}) / (\text{peso en el año previo}) = K$. Si $K \geq 0,05$ y el sujeto refiere que no ha intentado perder peso a propósito (por ejemplo, pérdida involuntaria de al menos el 5% del peso corporal en el último año), entonces este criterio para pérdida de peso = Sí.</p>
Fatiga/Agotamiento	<p>Usando la Escala de Depresión CES-D, se leerán las siguientes frases:</p> <ul style="list-style-type: none">(a) Siento como si todo lo que hago me supusiera un esfuerzo:(b) No puedo continuar. <p>Se pregunta: <i>“¿cuántas veces se ha sentido de esta manera en la última semana?”</i>. 0=nunca o casi nunca (<1 día), 1= ocasionalmente (1 a 2 días), 2=bastante a menudo (3 a 4 días), o 3=frecuentemente o todo el tiempo (5 a 7 días). Aquellos sujetos que respondan “2” ó “3” a cualquiera de estas dos preguntas serán considerados como cumplidores de este criterio de fragilidad.</p>
Actividad física	<p>Se basa en <i>la versión reducida del Cuestionario de Actividad Física en el tiempo libre de Minnesota</i>, que versa sobre caminar, quehaceres (moderadamente extenuantes), cortar el césped, barrer, cuidar el jardín, senderismo, footing (trotar), ciclismo, ejercicio en bicicleta, bailar (danza), gimnasia aeróbica, jugar a bolos, practicar golf, tenis (individual o dobles), otros ejercicios de raqueta (squash, paddle, bádminton), calistenia, natación.</p> <p>Se calculan las kilocalorías (kcal) gastadas a la semana usando un algoritmo estandarizado. Esta variable se estratifica por género.</p> <p><i>Hombres</i>: aquéllos que gastan < 383 kcal/semana se</p>

	<p>consideran frágiles. <i>Mujeres:</i> aquéllas que gastan < 270 kcals/semana se consideran frágiles</p>
Velocidad lenta de la marcha	<p>Estratificado por género y altura (corte específico de género según la altura media), cumplen este criterios si para recorrer 15 pies (4,57 metros), requieren un tiempo de: <i>Hombres:</i> ≤173 cm = ≥7 seg y >173 cm = ≥6 seg. <i>Mujeres:</i> ≤159 cm = ≥7 seg y >159 cm = ≥6 seg.</p>
Fuerza de prensión de la mano dominante	<p>Estratificada por género y los cuartiles de índice de masa corporal (IMC), cumplen el criterio de fragilidad si la fuerza de prensión de la mano dominante (<i>handgrip</i>) es: <i>Hombres:</i> IMC ≤24 → ≤29 kg. IMC 24.1-26 → ≤30 kg. IMC 26.1-28 → ≤30 kg. IMC >28 → ≤32 kg. <i>Mujeres:</i> IMC ≤23 → ≤17 kg. IMC 23.1-26 → ≤17.3 kg. IMC 26.1-29 → ≤18 kg. IMC >29 → ≤21 kg.</p>

Extraído del Apéndice de Fried *et al.* (30).

ANEXO 3. Algunos de los marcadores genéticos tipificados, hasta el momento, relacionados con la fragilidad.

Marcadores celulares del sistema inmunológico		Marcadores serológicos	Marcadores genéticos
Células T CD4+ ↓		Seropositividad a EBV y CMV	Genotipo IL-6
Células T CD8 + ↑		Niveles de PCR	Polimorfismos de IL-6
Células B CD19+ ↓		Niveles de IGF-1	Genotipo IGF-1
Células NK y NKT ↑		Niveles de citoquinas inflamatorias y sus receptores	Genotipo IGF-1R
Células T vírgenes ↓		IL-1e IL-RA IL-6 IL-18 TNF- γ y sTNF-R	Polimorfismos de TNF- α
SNP	Gen/proteína	Cr	Función
rs11812479 (de riesgo)	Desconocido.	10	Desconocida.
rs10457204 (de riesgo)	FIG4 Dominio contenedor del homólogo del enzima fosfatasa SAC1 para lípidos (<i>S. cerevisiae</i>).	6	Elimina el fosfato 5 del anillo inositol del fosfatidilinositol 3,5-bifosfato (PI(3,5)P2), un fosfolípido de membrana que actúa como una señal molecular para el tráfico y la fusión de vesículas intracelulares. El déficit de FIG4 reduce los niveles de PI(3,5)P2.
rs737154 (de riesgo)	SLC12A7 Familia de Transportadores de Solutos 12 (contrtransportador del K-Cl).	5	Media el cotransporte del K-Cl. De esta manera, participa en movimientos transmembrana de sales, modula el potencial de membrana regulando el contenido iónico, y regula el volumen celular. Además,

			IGF-1 aumenta su expresión.
rs16889283 (de riesgo)	AARD Proteína contenedora de dominios ricos en alanina y arginina.	8	No se sabe la función. Se sobreexpresa durante el desarrollo de tejidos, tales como pulmón y testículos.
rs3773603 (de riesgo)	CACNA2D3 Subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio sensibles a voltaje.	3	Puede regular numerosos procesos biológicos relacionados con el crecimiento celular en los que interviene el calcio, tales como la proliferación, motilidad, angiogénesis, resistencia a la apoptosis y regulación transcripcional.
rs3809430 (de riesgo)	FSCB Proteína CABYR de unión a la vaina fibrosa.	14	Implicado en la capacitación e hiperactivación del esperma.
rs7096031 (de riesgo)	OTUD1 Dominio del gen OTU1	10	Impide la acción de las ubiquitina-ligasas, regulando así diversas cascadas de señalización celular.
rs4148883 (de riesgo) rs1126671 (de riesgo) rs1126673 (de riesgo)	ADH 4 Polipéptido pi de la alcohol-deshidrogenasa 4 (clase II).	4	Sus funciones incluyen: metabolismo del etanol, actividad frente a productos de la lipoperoxidación y de los hidroesteroides, detoxificación de formaldehído endógeno y exógeno, homeostasis del óxido nítrico, contribución al metabolismo del retinol (actúa como retinol-deshidrogenasa), y de la norepinefrina.
rs11208257 (de riesgo)	PGM1 Fosfoglucomutasa 1.	1	Cataliza la interconversión de glucosa 1 fosfato (G1P) y glucosa-6-fosfato (G6P), convirtiéndose así en la enzima clave de unión entre la vía de la glicólisis y la gluconeogénesis.

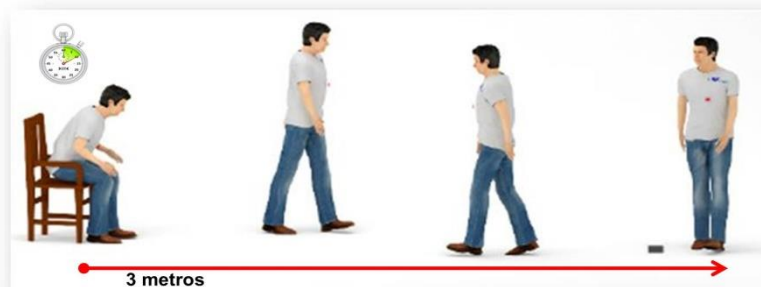
rs613444 (protector)	NFIB Factor nuclear I/B.	9	Desconocida.
rs1929860 (de riesgo)	CDC42BPA Proteín-quinasa alfa de unión CDC42 (<i>DMPK-like</i>).	1	Media la formación de actina periférica, y la reorganización del citoesqueleto.
rs11006229 (protector)	SGMS1 Sintasa de esfingomielina 1.	10	Produce esfingomielina, consumiendo ceramida (regulador negativo de la proliferación celular), y formando diacilglicerol (factor mitogénico). Por tanto, favorece la proliferación celular.
rs1387144 (de riesgo)	BDNF-AS ARN antisentido de BDNF (no codificante de proteínas).	11	Regula la expresión de BDNF, tanto del mRNA (ARN mensajero) como de la proteína.

Nota. NK: Natural Killer; NKT: Natural Killer de tipo R; EBV: Virus Epstein-Barr; CMV: Citomegalovirus; PCR: Proteína C reactiva; IL-: interleuquina tipo; IGF-1: Factor de crecimiento insulínico de tipo 1; IGF-R: Receptor del factor de crecimiento insulínico de tipo 1; TNF- γ : Factor de necrosis tumoral tipo gamma; TNF- α : Factor de necrosis tumoral tipo alfa; sTNF-R: Receptor soluble del factor de necrosis tumoral; SNP: Polimorfismo de nucleótido único; Cr: Cromosoma; K: Potasio; Cl: Cloro; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; ARN: ácido ribonucleico.

Modificado de Inglés de la Torre M (68).

ANEXO 4. Ejecución del Timed Get Up & Go Test (“levántate y anda”).

Su ejecución sencilla analiza la movilidad de la persona a través de su equilibrio estático y dinámico. Cronometra el tiempo que el sujeto necesita para levantarse de una silla estandarizada (se trata de una silla con espaldar y reposa-brazos, con una altura del asiento a 46 cm del suelo), con la espalda previamente apoyada en el respaldo y las extremidades superiores apoyadas en el reposa brazos, caminar la distancia de 3 metros, darse la vuelta, caminar de vuelta a la silla y sentarse. El sujeto ha de llevar su calzado habitual y puede emplear para la deambulación sus dispositivos de apoyo usuales (ninguno, bastón, muleta, caminador). Su ejecución se esquematiza en el siguiente dibujo. Se considera movilidad funcional normal un cronometraje ≤ 10 segundos -otros autores, en cambio, confieren la normalidad en un punto de corte más laxo: por debajo o igual a 12 segundos (Bischoff HA, et al. *Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. Age Ageing. 2003 May;32(3):315-20*); movilidad parcialmente alterada compatible con fragilidad entre 10,01 a 20 segundos; y movilidad alterada que requiere ampliar el examen cuando el test es superior a 20 segundos.



ANEXO 5. Realización y puntuación del Short Physical Performance Battery (SPPB). Adaptado de Guralnik *et al.* (86).

1. Puntuación equilibrio:

→ Directrices a seguir:

Explicar: "Ahora vamos a mirar su equilibrio de pie. Queremos saber si puede mantenerlo durante 10 segundos con los pies en una posición determinada que ahora le indicacaré". A continuación se realizará las demostraciones de las posiciones 1, 2 y 3.

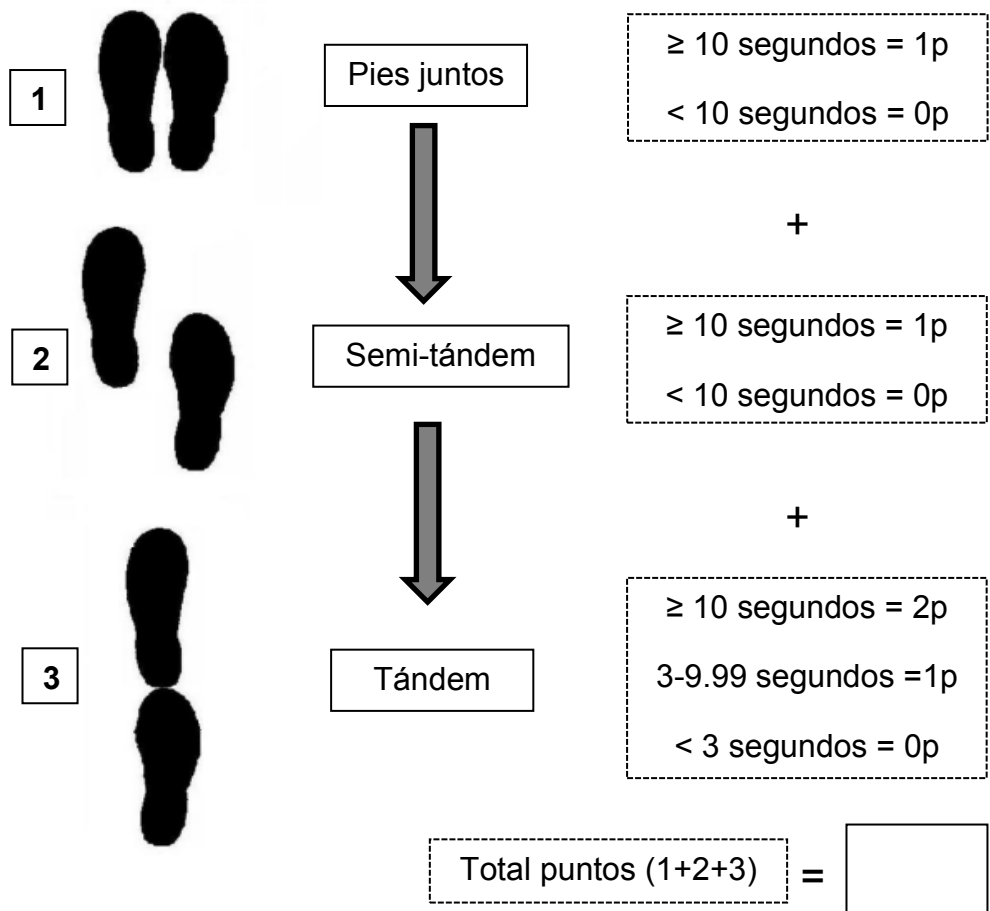
Se le pedirá entonces que adopte las posiciones concretas: -Comience con los pies juntos uno al lado del otro (posición 1). Intente quedarse en esta posición de pies juntos durante unos 10 segundos. Puede usar sus brazos, doblar las rodillas levemente, o mover su cuerpo para mantener el equilibrio, pero trate de no mover los pies".

En el momento en que adopte la posición precisada se activará el cronómetro y se detendrá en cuanto el paciente mueva los pies de la posición indicada, pida ayuda al entrevistador o cuando haya alcanzado los 10 segundos.

Repetir lo anterior pero con las posiciones en semi- tándem y tándem. Se puntuará cada fase 0, 1 o 2 según lo indicado más abajo (p=puntos)

Si el participante ha fallado o no lo ha intentado porque:

- Lo intentó pero no pudo (0p).
- El participante no pudo mantener la posición sin ayuda (0p).
- Nos sentíamos inseguros (0p).
- El participante se sentía inseguro (0p).
- El participante no sigue las instrucciones (0p).
- Otras (especifica): _____ (0p).
- El paciente se negó (0p).



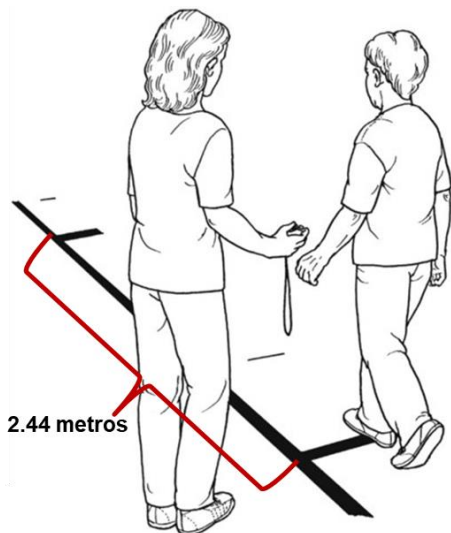
2. Puntuación al caminar 8 pies (2.44 metros):

→ Directrices a seguir:

Medir el tiempo empleado en caminar 2.44 metros a ritmo normal. Si el sujeto usa un dispositivo para caminar normalmente fuera de casa, lo debe usar para el desarrollo de esta prueba. Se le pide: -Ahora tiene que caminar a su ritmo normal la distancia señalada (8 pies=2.44 metros). Empezará desde este punto de inicio, en cuanto le diga -ya" hasta el final señalado. ¿Está preparado/a?". El punto de partida y el de llegada se marcará con una cinta de color.

Se activa el cronómetro en cuanto el primer pie atraviese la primera marca y se detiene cuando el último pie atraviese la segunda línea.

Se repetirá la prueba dos veces y se anotará la mejor marca del paciente.



Se registra el Tiempo: _____ segundos.

Y se puntúa de la siguiente manera:

0p= no lo puede realizar (0 segundos).

1p= ≥ 5.7 segundos (≤ 0.43 metros/segundos).

2p= 4.1-6.5 segundos (0.44-0,60 m/seg).

3p= 3.2-4.0 segundos (0.61-0.77 m/seg).

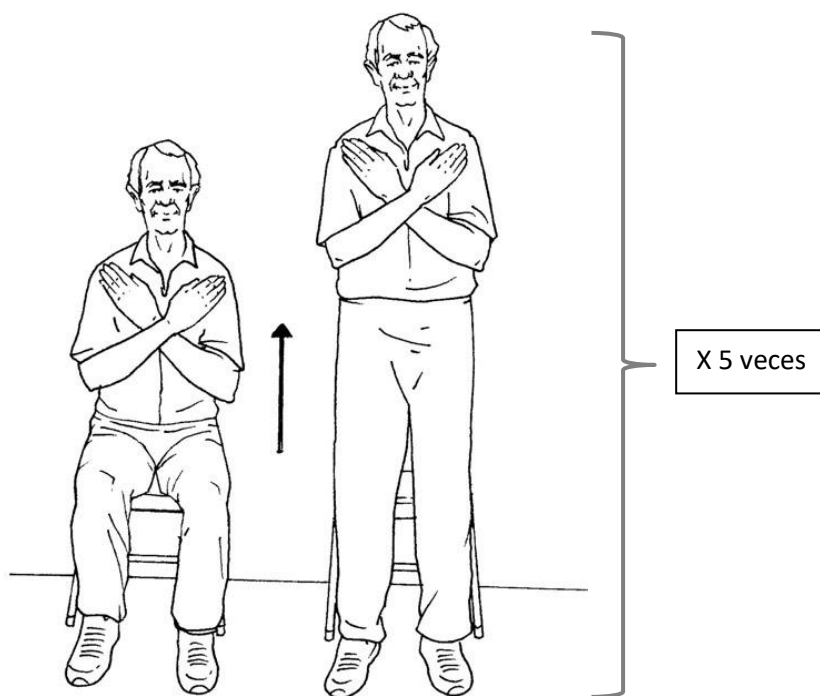
4p= ≤ 3.1 segundos (≥ 0.78 m/seg).

Puntos: _____p

3. Puntuación al levantarse/sentarse de una silla 5 veces:

→ Directrices a seguir:

Se le pregunta al sujeto: -¿Se ve capaz y seguro de intentar levantarse y sentarse de un silla cinco veces consecutivas sin usar los brazos? Por favor, debe levantarse lo más erguido y rápido que pueda cinco veces seguidas, sin detenerse entre medio. Se sentará y se volverá a poner de pie esas cinco veces con los brazos cruzados sobre su pecho. Este proceso será cronometrado. Le muestro cómo hacerlo” (el entrevistador procede a hacerlo para mostrárselo al sujeto de estudio).



Se activa el cronómetro en cuanto el sujeto se ponga en pie; se contará en voz alta numerando la vuelta en la que esté el sujeto cada vez que se ponga en pie; se detiene el cronómetro cuando el sujeto se haya sentado por quinta vez o cuando el sujeto se detenga en algún momento de la realización de los movimientos o cuando separe los brazos para mantener el equilibrio, apoyarse o impulsarse, por ejemplo, o si el entrevistador se ve precisado en parar los movimientos si no los considera seguros para el sujeto de estudio.

Se puntúa de la siguiente manera:

0p si es incapaz de hacerlo.

1p si la realización de la prueba ha precisado ≥ 16.7 segundos.

2p si la realización de la prueba ha precisado entre 13.7-16.6 seg.

3p si la realización de la prueba ha precisado 11.2-13.6 seg.

4p si la realización de la prueba ha precisado ≤ 11.1 seg.

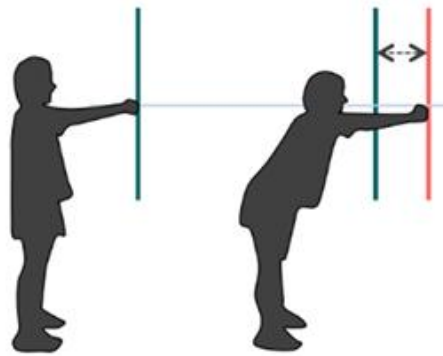
La puntuación total del SPPB es la suma de los puntos de la prueba 1 (puntuación de equilibrio) + 2 (puntuación al caminar 2.44 metros) + 3 (levantarse y sentarse 5 veces de una silla).

Total puntos SPPB (1+2+3) =

(en un rango que va entre 0 puntos (=peor puntuación) a 12 puntos).

ANEXO 6. Ejecución y evaluación del Test de Alcance Funcional (en inglés, Functional Reach Test o FRT).

Para proceder a la realización del FRT se coloca una vara de medir o cinta métrica en la pared, paralela al suelo, a la altura del acromion del brazo dominante del sujeto. Se le pide entonces que se mantenga erguido, en pie, con los pies próximos a una distancia cómoda, la mano en forma de puño y que extienda hacia delante el brazo dominante aproximadamente 90° respecto a su cuerpo (el brazo paralelo al suelo). Se le ordena que desplace el brazo en esa posición lo más lejos posible sin dar un paso ni tocar la pared. La distancia entre el punto de inicio y el punto final se mide usando la cabeza del metacarpo del tercer dedo como punto de referencia



Duncan *et al.* (90) establecieron unas mediciones estándar de normalidad según la edad y género (ver tabla inferior):

FRT medición estándar	Medidas en cm (pulgadas)	
	Hombres	Mujeres
Década (edad en años)		
20-40	42.5 (16.73)	37.2 (14.64)
41-69	38.0 (14.98)	35.1 (13.81)
70-87	33.4 (13.16)	26.6 (10.47)

ANEXO 7. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) en su versión breve (formato corto autoadministrado de los últimos 7 días) (106).

Instrucciones: Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los últimos 7 días. Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades **intensas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Las actividades físicas **intensas** se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguidos.

Nota: la actividad aeróbica de intensidad moderada es equivalente a una caminata rápida y acelera notablemente la frecuencia cardíaca, La actividad de intensidad vigorosa se ejemplifica al trotar y causa una respiración rápida y un aumento sustancial en la frecuencia cardíaca.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

_____ **días por semana.**

Ninguna actividad física intensa → **vaya a la pregunta 3.**

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

_____ **horas por día.**

_____ **minutos por día.**

No sabe / no está seguro.

Piense en todas las **actividades moderadas** que usted realizó en **los últimos 7 días**. Las **actividades moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos **10 minutos** seguido.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿en cuántos días hizo **actividades físicas moderadas** como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? **No** incluya caminar.

_____ días por semana.

Ninguna actividad física moderada → **vaya a la pregunta 5.**

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

_____ horas por día.

_____ minutos por día.

No sabe / no está seguro.

Piense en el tiempo que usted dedicó **a caminar** en los **últimos 7 días**. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

_____ días por semana.

Ninguna caminata → **vaya a la pregunta 7.**

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

_____ horas por día.

_____ minutos por día.

No sabe / no está seguro.

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted **sentado** durante los días hábiles de los **últimos 7 días**. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

_____ horas por día.

_____ minutos por día.

No sabe / no está seguro.

Puntuación:

La evaluación de este cuestionario puede realizarse de dos maneras diferentes, igualmente válidas: a) como una puntuación continua, o b) como una puntuación categórica:

A) Puntuación continua:

Los valores medios y los rangos intercuartiles se pueden calcular para caminar (W), actividades de intensidad moderada (M), actividades de intensidad vigorosa (V) y una puntuación combinada de actividad física total. Todas las puntuaciones continuas se expresan en MET-minutos / semana como se define a continuación:

Los valores de MET seleccionados se derivan del estudio realizado en 2000-2013 de Ainsworth *et al.* (248), en el que se estableció un MET promedio para cada tipo de actividad (por ejemplo, para la actividad "caminar" y sus diferentes modalidades se creó un valor MET promedio para la actividad "caminar". El mismo procedimiento se llevó a cabo para las actividades de moderada y elevada intensidad).

Los siguientes valores son los que se continúan utilizando para el análisis de datos de IPAQ: "Caminar" = 3.3 METs, Actividad Moderada = 4.0 METs y Actividad Vigorosa = 8.0 METs.

Usando estos valores, se definen cuatro puntuaciones continuas:

-*Caminar (W)* en MET-minutos / semana = 3.3 x minutos caminados x días de caminata.

-*Actividad Moderada (M)* en MET-minutos / semana = 4.0 x minutos de actividad de intensidad moderada x días de actividad moderada.

-*Actividad Vigorosa (V)* en MET-minutos / semana = 8.0 x minutos de actividad de intensidad vigorosa x días de intensidad vigorosa

Total actividad física en MET-minutos / semana = suma de W + M + V expresadas en MET-minutos / semana.

B) Puntuación/Clasificación categórica:

➤ Actividad física baja (categoría 1).

Este es el nivel más bajo de actividad física. Aquellas personas que no cumplen los criterios para las categorías 2 o 3 o que se consideran inactivas.

➤ Actividad física moderada (categoría 2).

Cualquiera de los siguientes 3 criterios:

- 3 o más días de actividad vigorosa de al menos 20 minutos por día, o
- 5 o más días de actividad de intensidad moderada o caminata de al menos 30 minutos por día, o
- 5 o más días de cualquier combinación de caminar, de intensidad moderada o vigorosa actividades de intensidad que alcanzan un mínimo de al menos 600 MET-min / semana.

➤ **Actividad física elevada (categoría 3).**

Cualquiera de los siguientes 2 criterios:

- Actividad de intensidad vigorosa durante al menos 3 días y acumulando al menos 1500 MET-minutos / semana, o
- 7 o más días de cualquier combinación de caminar, actividades de intensidad moderada o vigorosa que alcancen un mínimo de al menos 3000 MET-minutos / semana.

NOTA: La pregunta sobre la sedestación en el IPAQ es una variable indicativa adicional del tiempo dedicado a la actividad sedentaria y no se incluye como parte de ninguna puntuación o score resumido de la actividad física. Los datos sobre la sedestación deben informarse como valores medianos y rangos de intercuartiles. Hasta la fecha, hay pocos datos sobre el comportamiento sedentario y no existen umbrales suficientemente aceptados para que estos datos sean presentados en niveles categóricos.

ANEXO 8. Ejecución de la maniobra de fuerza de prensión (handgrip).

Instrucciones para el paciente / sujeto de estudio para la medición de la fuerza prensil manual, siguiendo el protocolo de la American Society of Hand Therapists (ASHT), de 2009.

Adoptar la siguiente posición:

- Posición bípeda, cómoda.
- Hombros aducidos al tronco y rotación neutra.
- Codo flexionado a 90°.
- Antebrazo y muñeca en posición neutra.
- La posición de agarre se ajusta con el dedo corazón (tercer dedo) en ángulo recto. La fuerza máxima se determinó mediante 3 intentos con cada mano, comenzando con la mano dominante, y con intervalos de descanso de 1 min entre cada intento. Se contabiliza únicamente el máximo de cada extremidad, manteniendo cada contracción entre 2 y 5 segundos, tomándose los resultados de la mano dominante.

ANEXO 9. Explicación de realización y ejemplos de imágenes de modalidades de ejecución del Encoder Lineal (115).

Instrucciones para el investigador clínico:

Se instala un cinturón alrededor del perímetro de la cadera del paciente, que va a ser el punto de anclaje del cierre de la cuerda que se une al aparato, y que es la estructura móvil del dispositivo. Esta cuerda transmitirá el movimiento del paciente a un aparato electrónico que recogerá las fluctuaciones del movimiento. A su vez este aparato transmitirá la información a través de un cable al ordenador que dispone de la aplicación capaz de transformar el movimiento en la medida de potencia correspondiente. El aparato de transmisión es de peso elevado, o bien, es imantado para colocarlo sobre una superficie metálica y quede de este modo anclado paralelamente a la superficie horizontal del suelo.

Se le pide entonces al paciente que coloque los brazos en cruz sobre su pecho, para intentar que no se ayude de las manos para el impulso del movimiento de levantamiento; la posición inicial del sujeto es en sedestación en una silla fija, preferentemente sin apoyabrazos, a una determinada altura del suelo. A la orden de «ya», el paciente ha de levantarse de la silla y volverse a sentar lo más rápidamente posible 3 veces seguidas.





Nota: Imágenes originales extraídas de nuestro estudio y de Lindemann *et al.* (115).
Cedidas con consentimiento expreso de los pacientes que aparecen en las fotografías.

ANEXO 10. Escala de Lawton y Brody (118).

ASPECTO A EVALUAR	PUNTUACIÓN
CAPACIDAD PARA USAR EL TELÉFONO:	
- Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
- Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
- Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
- No es capaz de usar el teléfono	0
HACER COMPRAS:	
- Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
- Realiza independientemente pequeñas compras	0
- Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra	0
- Totalmente incapaz de comprar	0
PREPARACIÓN DE LA COMIDA:	
- Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
- Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
- Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
- Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
CUIDADO DE LA CASA:	
- Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
- Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
- Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
- Necesita ayuda en todas las labores de la casa	0
- No participa en ninguna labor de la casa	0
LAVADO DE LA ROPA:	
- Lava por sí solo toda su ropa	1
- Lava por sí solo pequeñas prendas	1
- Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
USO DE MEDIOS DE TRANSPORTE:	
- Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
- Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1

- Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
- Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
- No viaja	0
RESPONSABILIDAD RESPECTO A SU MEDICACIÓN:	
- Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
- Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
- No es capaz de administrarse su medicación	0
MANEJO DE SUS ASUNTOS ECONÓMICOS:	
- Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
- Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...	1
- Incapaz de manejar dinero	0
PUNTUACIÓN TOTAL:	

Nota: La información se obtendrá directamente del individuo o de un cuidador fidedigno. Se puntúa cada área conforme a la descripción que mejor se corresponda con el sujeto. Por tanto, cada área puntúa un máximo de 1 punto y un mínimo de 0 puntos. La máxima dependencia estaría marcada por la obtención de 0 puntos, mientras que una suma de 8 puntos expresaría una independencia total.

La dependencia se considera moderada cuando la puntuación se sitúa entre 4 y 7 y severa cuando la puntuación es inferior a 4. Presenta un buen coeficiente de fiabilidad interobservador, pero presenta algunos problemas de constructo. Su traducción al español se publicó en el año 1993 y ha sido validada en nuestro medio (271). Su principal limitación es la influencia de aspectos culturales y de género, así como del entorno sobre las variables que estudia, siendo necesario adaptarlas al nivel cultural de la persona. Valora tres funciones con probable peor puntuación en hombres mayores, por evaluar actividades tradicionalmente asignadas hace años a mujeres: preparar la comida, cuidar de la casa y lavar la ropa; por ello, suele emplearse una variante de la escala donde no se valoran estas tres funciones en hombres. Sus resultados, a la hora de valorar el grado de dependencia para las AIVD, se establecen de la siguiente manera:

- En mujeres (8 funciones): dependencia total 0-1, dependencia grave 2-3, dependencia moderada 4-5, dependencia ligera 6-7, autónoma 8.
- En hombres (5 funciones): dependencia total 0, dependencia grave 1, dependencia moderada 2-3, dependencia ligera 4, autónomo 5.

ANEXO 11. Índice de Barthel (120).

ASPECTO A EVALUAR	PUNTUACIÓN
COMIDA:	
-Independiente. Capaz de comer por sí solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona	10
-Necesita ayuda para cortar la carne, extender la mantequilla... pero es capaz de comer solo	5
- Dependiente. Necesita ser alimentado por otra persona	0
LAVADO (baño):	
- Independiente. Capaz de lavarse entero, de entrar y salir del baño sin ayuda y de hacerlo sin que una persona supervise	5
- Dependiente. Necesita algún tipo de ayuda o supervisión	0
VESTIDO (vestirse/desvestirse):	
- Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa sin ayuda	10
- Necesita ayuda. Realiza sin ayuda más de la mitad de estas tareas en un tiempo razonable	5
- Dependiente. Necesita ayuda para las mismas	0
ARREGLO:	
- Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda alguna, los complementos necesarios pueden ser provistos por alguna persona	5
- Dependiente. Necesita alguna ayuda	0
DEPOSICIÓN:	
- Continente. No presenta episodios de incontinencia	10
- Accidente ocasional. Menos de una vez por semana o necesita ayuda para colocar enemas o supositorios	5
- Incontinente. Más de un episodio semanal	0
MICCIÓN:	
-Continente. No presenta episodios. Capaz de utilizar cualquier dispositivo por si solo (botella, sonda, orinal ...)	10
- Accidente ocasional. Presenta un máximo de un episodio en 24 horas o requiere ayuda para la manipulación de sondas o de otros dispositivos	5

- Incontinente. Sondado incapaz de cambiarse la bolsa. Más de un episodio en 24 horas	0
USO DEL RETRETE:	
- Independiente. Entra y sale solo/a y no necesita ayuda alguna por parte de otra persona	10
-Necesita ayuda. Capaz de manejarse con una pequeña ayuda; es capaz de usar el cuarto de baño. Puede limpiarse solo/a	5
-Dependiente. Incapaz de acceder a él o de utilizarlo sin ayuda mayor	0
TRANSFERENCIA (traslado cama/sillón):	
-Independiente. No requiere ayuda para sentarse o levantarse de una silla ni para entrar o salir de la cama	15
- Mínima ayuda. Incluye una supervisión o una pequeña ayuda física	10
-Gran ayuda. Precisa ayuda de una persona fuerte o entrenada	5
-Dependiente. Necesita una grúa o el alzamiento por dos personas. Es incapaz de permanecer sentado	0
DEAMBULACIÓN:	
-Independiente. Puede andar 50 metros o su equivalente en casa sin ayuda supervisión. Puede utilizar cualquier ayuda mecánica excepto un andador. Si utiliza una prótesis, puede ponérsela y quitársela solo	15
-Necesita ayuda. Necesita supervisión o una pequeña ayuda física por parte de otra persona o utiliza andador	10
-Independiente en silla de ruedas. No requiere ayuda ni supervisión / Marcha intradomiciliaria (<50m)	5
-Dependiente / inmóvil: incluye ser rodado por otro	0
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS:	
-Independiente. Capaz de subir y bajar un piso sin ayuda ni supervisión de otra persona	10
-Necesita ayuda. Necesita ayuda o supervisión	5
-Dependiente. Es incapaz de salvar escalones	0
PUNTUACIÓN TOTAL:	

Nota: La puntuación total oscila de 0 (totalmente dependiente) a 100 completamente independiente) y entre 0 y 90 si utiliza silla de ruedas. Interpretación de la puntuación:

De 0 a 20 → dependencia total.

De 20 a 35 → dependencia grave.

De 40 a 55 → dependencia moderada.

De 60 a 95 → dependencia ligera.

100 → autónomo / a.

Existe otra interpretación en que cada categoría es puntuada de manera continua, no categórica como la interpretación anterior, en *Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. J Clin Epidemiol 1989;42:703-709.*

0-20 → Dependencia total.

21-60 → Dependencia severa.

61-90 → Dependencia moderada.

91-99 → Dependencia leve

100 → Independencia

Otros autores ponen el límite de dependencia escasa en 90 para evitar la sobrestimación que puede ocasionar la existencia de incontinencia. Y otros valoran dependencia moderada si ≤ 60 puntos.

ANEXO 12. Evaluación Mini Nutricional o Mini Nutritional Assessment (MNA®).

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje

A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltarle apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?
0 = ha comido mucho menos
1 = ha comido menos
2 = ha comido igual

B Pérdida reciente de peso (<3 meses)
0 = pérdida de peso > 3 kg
1 = no lo sabe
2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
3 = no ha habido pérdida de peso

C Movilidad
0 = de la cama al sillón
1 = autonomía en el interior
2 = sale del domicilio

D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?
0 = sí 2 = no

E Problemas neuropsicológicos
0 = demencia o depresión grave
1 = demencia moderada
2 = sin problemas psicológicos

F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)²
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Evaluación del cribaje
(subtotal máx. 14 puntos)

12-14 puntos: estado nutricional normal
8-11 puntos: riesgo de malnutrición
0-7 puntos: malnutrición

Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R

Evaluación

G El paciente vive independiente en su domicilio?
1 = sí 0 = no

H Toma más de 3 medicamentos al día?
0 = sí 1 = no

I Úlceras o lesiones cutáneas?
0 = sí 1 = no

J. Cuántas comidas completas toma al día?
0 = 1 comida
1 = 2 comidas
2 = 3 comidas

K Consume el paciente

- productos lácteos al menos una vez al día? sí no
- huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? sí no
- carne, pescado o aves, diariamente? sí no

0.0 = 0 o 1 sies

0.5 = 2 sies

1.0 = 3 sies

L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día?
0 = no 1 = sí

M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...)
0.0 = menos de 3 vasos
0.5 = de 3 a 5 vasos

1.0 = más de 5 vasos

N Forma de alimentarse
0 = necesita ayuda
1 = se alimenta solo con dificultad
2 = se alimenta solo sin dificultad

O Se considera el paciente que está bien nutrido?
0 = malnutrición grave
1 = no lo sabe o malnutrición moderada
2 = sin problemas de nutrición

P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?
0.0 = peor
0.5 = no lo sabe
1.0 = igual

2.0 = mejor

Q Circunferencia braquial (CB en cm)
0.0 = CB < 21
0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22
1.0 = CB > 22

R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)
0 = CP < 31
1 = CP ≥ 31

Evaluación (máx. 16 puntos)

Cribaje

Evaluación global (máx. 30 puntos)

Evaluación del estado nutricional

De 24 a 30 puntos estado nutricional normal
De 17 a 23.5 puntos riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos malnutrición

Ref: Vellas B, Wilars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 496-495.
Rubenstein LZ, Hawker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Geriatr 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 496-497.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006, N67200, 12/99, 1/04
Para más información: www.mna-elderly.com

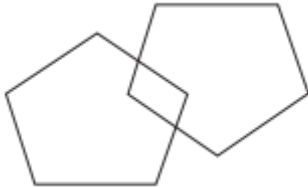
ANEXO 13. Mini-Examen Cognoscitivo del Lobo de 30 puntos (151).

Instrucciones para el clínico: las indicaciones en negrita deben ser leídas al sujeto en voz alta, despacio y de manera clara. Entre paréntesis se apuntan indicaciones complementarias y las respuestas esperables a algunos ítems. La exploración debe realizarse en privado y en el idioma materno del sujeto. Si este padece alguna limitación de tipo visual y auditivo, debe ponerse y/o ajustarse la prótesis que utilice para corregirla (gafas, audífono). Coloque en el espacio "Puntuación" un 0 (cero puntos) si la respuesta es incorrecta o un 1 (un punto) si la respuesta es correcta. Puede comenzar la exploración formulando alguna pregunta introductoria, como la siguiente:

¿Tiene algún problema con su memoria?

ASPECTO A EVALUAR	PUNTUACIÓN
1. ORIENTACIÓN TEMPORAL.	
Dígame por favor...	
¿En qué año estamos?	
¿En qué estación o época del año estamos?	
¿En qué mes estamos?	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Qué día del mes es hoy?	
2. ORIENTACIÓN ESPACIAL.	
Pueden sustituirse los lugares originales por otros alternativos; anótelos si es así:	
¿En qué país estamos?	
¿En qué provincia/comunidad autónoma estamos?	
¿En qué población estamos?	
¿Dónde estamos ahora? (establecimiento/casa: nombre de la calle)	
¿En qué planta/piso estamos? (casa: piso o número de la calle)	
3. FIJACIÓN.	
Pueden utilizarse series alternativas de palabras (p. ej., LIBRO, QUESO, BICICLETA) cuando tenga que reevaluarse al paciente; anótelos si es así:	
Ahora, por favor, escuche atentamente. Le voy a decir tres palabras y deberá repetirlas cuando yo termine. ¿Preparado? Estas son las palabras:	
PESETA (se puede sustituir por la palabra PELOTA)	
CABALLO	

MANZANA	
<p>“¿Me las puede repetir?” (si es necesario, repetirlas hasta cinco veces, pero puntuar sólo el primer intento): “Trate de recordar estas palabras; se las preguntaré de nuevo en unos minutos.</p>	
<p>4. ATENCIÓN Y CÁLCULO. Si tiene 30 monedas y me da 3, ¿cuántas monedas le quedan? Siga restando de 3 en 3 hasta que le diga que pare:</p>	
30 menos 3...(27)	
...menos 3...(24)	
...menos 3...(21)	
...menos 3...(18)	
...menos 3...(15)	
<p>5. MEMORIA. ¿Recuerda las tres palabras que le he dicho antes? (no facilitar pistas):</p>	
PESETA (se puede sustituir por la palabra PELOTA)	
CABALLO	
MANZANA	
<p>6. NOMINACIÓN. Pueden utilizarse objetos comunes alternativos (p. ej.; gafas, sillas, llaves, etc.); anótelos si es así:</p>	
-¿Qué es esto? (mostrar un lápiz o bolígrafo)	
Y esto, ¿qué es? (mostrar un reloj)	
<p>7. REPETICIÓN. Ahora le voy a decir una frase que deberá repetir. ¿Preparado?:</p>	
<p>EN UN TRIGAL HABÍA CINCO PERROS</p> <p>“¿Me la puede repetir, por favor?” (si es necesario, repetirla hasta cinco veces, pero puntuar sólo el primer intento)</p>	
<p>8. COMPRENSIÓN. Tenga una hoja de papel a mano:</p>	
<p>Ahora escuche atentamente, voy a pedirle que haga algo siguiendo mis instrucciones ¿Preparado? (facilitar la hoja de papel):</p> <p>Coja este papel con la mano derecha... ...dóblelo por la mitad...</p>	

...déjelo en el suelo/mesa...	
9. LECTURA.	
Ahora le voy a mostrar un papel con una frase; debe leerla y hacer lo que está escrito ¿Preparado? (mostrar la hoja con la frase estímulo):	
CIERRE LOS OJOS	
10. ESCRITURA.	
Tenga una hoja de papel y un lápiz o bolígrafo a mano:	
Ahora le voy a pedir que escriba una frase; lo que quiera, algo que tenga sentido (facilitar la hoja de papel y el lápiz o bolígrafo):	
Si la persona no responde, puede decirle, por ejemplo: Escriba algo sobre el tiempo que hace hoy	
11. DIBUJO.	
Tenga una hoja de papel y un lápiz o bolígrafo a mano:	
Ahora le voy a pedir que copie este dibujo (facilitar la hoja de papel y el lápiz o bolígrafo y mostrar la hoja con el dibujo estímulo).	
	
PUNTUACIÓN TOTAL:	

El punto de corte para deterioro cognitivo se establece habitualmente en 24 puntos y en demencia moderada en 18. Si hay que anular algún punto (a causa de analfabetismo, ceguera, hemiplejía...) se recalcula proporcionalmente. Por ejemplo, 21 puntos sobre 26 posibles en la versión de 30 puntos equivaldrían a un resultado de 24 puntos (se redondea al entero más próximo).

ANEXO 14. Medicamentos inapropiados en el anciano frágil (192)

Benzodiacepinas:	AINES:	Antihistamínicos:	Cardiovasculares:
<ul style="list-style-type: none"> • Vida ½ larga: -Diazepam. -Flurazepam. -Clorazepato dipotásico. • Vida ½ corta: -Oxazepam. -Triazolam. -Alprazolam. 	<ul style="list-style-type: none"> -Indometacina. -Ketorolaco. -Piroxicam. -Ácido mefenámico. -Fenilbutazona. -Meperidina. -Aspirina >325 mg/d -Diclofenaco. 	<ul style="list-style-type: none"> -Clorfeniramina. -Difenidramina. -Prometazina. -Hidroxicina. 	<ul style="list-style-type: none"> -Propanolol. -Hidroclorotiazida (>50 mg/día). -Nifedipino no retardado. -Espironolactona >25 mg/día.
Antidepresivos:	Opioides:	Antiagregantes plaquetarios:	Vasodilatadores periféricos:
<ul style="list-style-type: none"> -Amitriptilina. -Imipramina. -Doxepina. 	<ul style="list-style-type: none"> -Meperidina. -Pentazocina. -Propoxifeno. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ticlopidina. -Dipiridamol. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ergotamina. -Pentoxifilina.
Antipsicóticos:	AntiH2:	Hipoglucemiantes orales:	Antiarrítmicos:
<ul style="list-style-type: none"> -Haloperidol. -Tioridazina. 	<ul style="list-style-type: none"> -Ranitidina (>300mg), -Antiespasmódicos (sólo uso corto). 	<ul style="list-style-type: none"> -Clorpropamida. -Glyburida (sulfonilureas de acción larga). 	<ul style="list-style-type: none"> -Digoxina (>0.125 mg/día). -Amiodarona. -Dronedarona. -Flecainida -Propafenona. -Sotalol.
Hormonas:	Gastrointestinal:	Anti-infecciosos:	Antiespasmódicos
<ul style="list-style-type: none"> -Testosterona. -Metiltestosterona. -Estrógenos con o sin progestágenos. -Hormona del crecimiento (salvo 	<ul style="list-style-type: none"> -Metoclopramida -Trimetobenzamida 	<ul style="list-style-type: none"> -Nitrofurantoína. 	<ul style="list-style-type: none"> -Hioscina. -Escopolamina. -Diciclomina.

ausencia de la glándula pituitaria). -Escala móvil de insulina. -Megestrol.			
---	--	--	--

ANEXO 15. Escala Gérontopôle de cribaje de fragilidad (GFST) (73).

Instrucciones: esta escala se le plantea al clínico que evalúa al paciente, que ha de presentar una edad ≥ 65 años sin discapacidad previa funcional (score de AVD* $\geq 5/6$) ni ninguna enfermedad aguda actualmente.

Marque con una cruz la respuesta que más se aproxime a la realidad de su paciente y a su impresión clínica.

PREGUNTA	RESPUESTA		
	SÍ	NO	Lo desconozco
¿Su paciente vive solo?			
¿Su paciente ha perdido peso de manera involuntaria en los últimos 3 meses?			
¿Su paciente se encuentra más cansado de lo habitual en estos últimos 3 meses?			
¿Su paciente tiene más dificultades de movilidad en estos últimos 3 meses?			
¿Su paciente se queja de problemas de memoria?			
¿Su paciente tiene una velocidad de la marcha lenta (más de 4 segundos para recorrer 4 metros)?			
<p><i>Si ha contestado SÍ a una o más de estas preguntas, ahora diga:</i></p> <p>¿A usted le parece que si paciente es frágil?</p>			

Nota. GFST=Gérontopôle Frailty Screening Tool; ADL=actividades de la vida diaria (Activities of Daily Living).

*AVD según el *Índice de Katz* (baño, vestido, uso del lavabo, movilidad, continencia y alimentación) (123).

ANEXO 16. Cuestionario de Barber (223).

Instrucciones: esta escala de 9 preguntas se la autoadministra el paciente a estudio.

Marque con una cruz la respuesta que más se aproxime a su realidad.

PREGUNTA	RESPUESTA	
	SÍ	NO
¿Vive solo?		
¿Se encuentra sin nadie a quien acudir si precisa ayuda?		
¿Hay más de 2 días a la semana que no come caliente?		
¿Necesita de alguien que le ayude a menudo?		
¿Le impide su salud salir a la calle?		
¿Tiene con frecuencia problemas de salud que le impidan valerse por sí mismo?		
¿Tiene dificultades con la vista para realizar sus labores habituales?		
¿Le supone mucha dificultad la conversación porque oye mal?		
¿Ha estado ingresado en el hospital en el último año?		

PUNTUACIÓN:

Cada respuesta afirmativa vale 1 punto.

1 punto o más sugieren situación de riesgo.

ANEXO 17. Becas y premios concedidos a este proyecto.

La realización de la presente Tesis Doctoral ha sido llevada a cabo gracias a la financiación obtenida de las becas concedidas por:

-El Instituto de Salud Carlos III a través del Fondo de Investigación en Salud (FIS) con número de expediente en su resolución favorable PI12/01503, de dos años de duración, otorgada en octubre de 2014, perteneciente al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, Gobierno de España.

-Premi de Recerca de la Fundació Mutuam Conviure de la 12^a edició para la categoria A, año 2012.

-Premio Esteve de Innovación en Salud, 2013.

-Premio en su VIII edición de Investigación en Atención Primaria de la Regió Sanitària de Barcelona.

-Ajut a la realització del doctorat a l'Atenció Primària (13^a Beca PREDOC), concedido por parte de la IDIAP Jordi Gol, 2012.