

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas



**ESTUDIO DE LA FRAGILIDAD Y PRE-FRAGILIDAD EN
PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS: UN ESTUDIO
OBSERVACIONAL TRANSVERSAL**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

Vanessa Aznar Tortonda

DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:

D. Vicente Francisco Gil Guillén (Tutor y director)

D. Antonio Palazón Bru (Codirector)

San Juan de Alicante, 2021

Esta tesis doctoral está basada en dos artículos científicos y se presenta por compendio de publicaciones:

Aznar-Tortonda V, Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Espínola-Morel V, Pérez-Pérez BF, León-Ruiz AB, Gil-Guillén VF. Detection of frailty in older patients using a mobile app: cross-sectional observational study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2020;70:e29-e35. doi: 10.3399/bjgp19X706577.

Aznar-Tortonda V, Palazón-Bru A, Gil-Guillén VF. Using the FRAIL scale to compare pre-existing demographic lifestyle and medical risk factors between non-frail, pre-frail and frail older adults accessing primary health care: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2020;8:e10380. doi: 10.7717/peerj.10380.



Los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru, como Director y Codirector de Tesis Doctoral, respectivamente.

CERTIFICAN:

Que el trabajo “ESTUDIO DE LA FRAGILIDAD Y PRE-FRAGILIDAD EN PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL”, realizado por Dña. Vanessa Aznar Tortonda ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección/codirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en Sant Joan d'Alacant a Treinta y Uno de Enero de Dos Mil Veintiuno.

Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil
Guillén
Director

Prof. Dr. D. Antonio Palazón
Bru
Codirector



La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández representada por su Coordinador, el Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén.

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral por compendio de publicaciones del trabajo “ESTUDIO DE LA FRAGILIDAD Y PRE-FRAGILIDAD EN PERSONAS MAYORES DE 60 AÑOS: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL”, realizado por Dña. Vanessa Aznar Tortonda bajo la dirección/codirección de los Profesores Doctores D. Vicente Francisco Gil Guillén y D. Antonio Palazón Bru.

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a Treinta y Uno de Enero de Dos Mil Veintiuno.

Prof. Dr. D. Prof. Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén.
Coordinador del Programa de Doctorado Salud Pública, Ciencias
Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández.

A mi madre, que se fue muy pronto de mi lado. Gracias a ella he llegado a convertirme en lo que soy, porque sigue estando presente en mi mente tanto en los buenos como en los malos momentos y su luz me guía por el camino de la vida.

A mi hermana Laura, por tener la suerte de tenerla en mi vida, y ver la gran persona y gran profesional que es. Estoy muy orgullosa de ti.

A mi abuela, mis tías y mis primos, por siempre estar ahí para escucharme y tenderme la mano.

A Maite, amiga incondicional, persona de incalculable valor y pilar fundamental en mi vida, quién me ha ayudado y apoyado en todo momento a conseguir múltiples objetivos en mi vida con su ánimo y sus valiosos consejos.

A mi pareja, porque resurgió como Ave Fénix de entre las cenizas y me enseñó a valorar los pequeños detalles de la vida y disfrutar de mi camino a Ítaca con la mejor compañía.

Agradecimientos

Al Dr. Vicente Francisco Gil Guillén, Catedrático del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por codirigir esta tesis, orientándome y asesorándome, además de siempre tener unas palabras de ánimo para levantarte y seguir en este proyecto.

Al Dr. Antonio Palazón Bru, Profesor Ayudante Doctor del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández, por codirigir esta tesis, por guiarme en cada momento, por su gran apoyo, por su paciencia y tesón, por sus consejos y por hacer que lo difícil que sea fácil.

A mis compañeras de residencia de Medicina Familiar y Comunitaria, Ana Belén León Ruiz y Bierca Fermina Pérez Pérez, por su inestimable ayuda en la recogida en la base de datos.

A la Dra. Marisa Peris Sifre, por creer en mí y siempre estar ahí para echarme una mano.

A David Manuel Folgado de la Rosa por su participación en el desarrollo de la aplicación móvil para Android, asociada a uno de los dos artículos integrados en esta tesis doctoral.

A María Repice y a Ian Johnstone por su colaboración en la traducción y edición de los artículos científicos publicados en esta tesis.

A todos ellos, gracias.

“La inteligencia es la habilidad de adaptarse a los cambios”

Stephen Hawking

“Un país sin investigación es un país sin desarrollo”

Margarita Salas

ÍNDICE

1. RESUMEN EN CASTELLANO.....	17
2. RESUMEN EN INGLÉS	21
3. INTRODUCCIÓN	25
3.1. Fragilidad	27
3.1.1. Concepto	27
3.1.2. Prevalencia de fragilidad.....	28
3.1.3. Etiopatogenia.....	30
3.1.4. Medición de la fragilidad	37
3.1.5. Detección y prevención de la fragilidad.	44
3.1.6. Tratamiento.....	48
3.2. Modelos de predicción clínica.	53
4. JUSTIFICACIÓN	55
5. HIPÓTESIS	59
6. OBJETIVOS	63
7. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS	67
7.1. Métodos	69
7.1.1. Población de estudio.....	69
7.1.2. Diseño del estudio y participante	69
7.1.3. Variables y medidas.....	69
7.1.4. Tamaño muestral	72
7.1.5. Métodos estadísticos	72
7.1.6. Cuestiones éticas.....	74
7.2. Resultados	74
7.3. Discusión	82

7.3.1. Sumario	82
7.3.2. Fortalezas y limitaciones.....	82
7.3.3. Comparación con la literatura existente.....	85
7.3.4. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación	88
8. CONCLUSIÓN	91
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
10. ANEXOS	109

1. RESUMEN EN CASTELLANO

La fragilidad es un síndrome biológico, caracterizado por la disminución de la reserva funcional y la resistencia, produciendo una mayor vulnerabilidad a factores externos, y siendo su diagnóstico importante para prevenir estas situaciones y así disminuir la mortalidad precoz en los mayores. Para valorar la fragilidad existen varias herramientas, la más usada es el fenotipo de Fried, la cual es difícil de usar en la práctica clínica, porque precisa del uso de un dinamómetro para el cálculo de la fuerza prensora. Como primera parte de esta tesis doctoral, tratamos de construir una herramienta predictiva fácil de usar en consultas de Atención Primaria, para determinar fragilidad teniendo únicamente los registros médicos de la historia clínica electrónica de los pacientes y así obtener un diagnóstico rápido de fragilidad. Por otra parte, se conoce que existe un estadio previo a la fragilidad, la pre-fragilidad, que ha recibido menos atención en la literatura científica. Se sospecha que podían existir diferencias entre las personas que se encuentran en el grupo pre-frágil y frágil. Esta comparación no ha sido explorada en profundidad en la literatura, por ello se plantea abordarla como segundo bloque en esta tesis doctoral.

Debido a esto, se realiza un estudio donde se recoge a población de mayor o igual a 60 años, que acude a consulta a demanda, de cuatro centros de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana durante los años 2017 a 2018, recogiendo datos de 621 pacientes mayores.

Sobre esta muestra se recogió la variable principal, que fue la fragilidad, siendo valorada con la escala de FRAIL, mediante entrevista clínica personal. Simultáneamente, también se realizaron el Índice de Comorbilidad abreviada de Charlson y la definición de anciano frágil de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana, además de otras variables no contempladas en los anteriores cuestionarios, como fueron el sexo, la edad y el estar diagnosticado de fibrilación auricular, utilizando para ello la historia clínica electrónica.

Con lo que respecta a la herramienta predictiva del bloque 1, se construyó un sistema de puntos, para predecir fragilidad que incluía como variables predictoras principales: sexo, edad, polifarmacia, ingreso hospitalario en el último año y diabetes. El modelo fue validado internamente, alcanzando buenos estándares, tanto en la discriminación como en la calibración.

Con lo relacionado al análisis del bloque 2, se encontraron diferencias entre las personas no frágiles y las pre-frágiles, siendo las últimas de mayor edad, con más comorbilidades y con menores ingresos económicos. En comparación con las personas no frágiles, las frágiles tenían más probabilidades de ser mujeres, mayores, con más comorbilidades y un ingreso económico más bajo. Por último, entre las personas pre-frágiles y las personas frágiles, las posteriores tenían más probabilidades de ser mujeres, mayores y con más comorbilidades.

En conclusión, podemos decir que hemos elaborado un sistema de puntos con buena validez interna, para predecir la fragilidad en personas mayores, utilizando parámetros fáciles de obtener y registrar en la historia clínica. Dicho modelo no ha sido validado externamente. Por otra parte, se han obtenido los factores que mostraron diferencias entre los distintos estadios de fragilidad, aportando mayor información para el diseño de estrategias para prevenir la transición a un estadio más avanzado.

2. RESUMEN EN INGLÉS

Frailty is a biological syndrome characterized by a reduction in physiological reserves and resistance. As this results in greater vulnerability to external factors, its diagnosis is important to prevent these situations and thereby reduce early death in older persons. Several instruments exist to assess frailty, the most widely used being Fried's Phenotype Model. However, this model is difficult to apply in daily clinical practice because it requires the use of a dynamometer to calculate grip strength. The first part of this doctoral thesis concerns the construction of a predictive tool that is easy to use in Primary Care outpatient offices. The tool determines frailty using just the information from medical records available in the patients' electronic medical history to obtain a rapid diagnosis of frailty. In addition, there is known to exist a stage prior to frailty, pre-frailty, which has received less attention in the scientific literature. It is suspected that there exist differences between persons who are in the pre-frail state and those who are frail. This comparison, though, does not appear to have been examined in depth. Accordingly, this comparison comprises the second part of this thesis.

This study collected information on persons aged 60 years or over who attended one of four primary healthcare centres without an appointment in the Valencian Community during 2017 and 2018. Data were recorded for a total of 621 older patients.

The main outcome variable in this sample was frailty, assessed with the FRAIL frailty scale by means of a personal clinical interview. Information was also recorded with the short-form Charlson comorbidity index and the definition of a frail older person from the Health Council of the Valencian Community. Other variables not included in previous questionnaires but recorded here included sex, age and a diagnosis of atrial fibrillation. This information was taken from the electronic medical history.

Concerning the predictive tool in the first part of this thesis, we constructed a points system to predict frailty. This system included as the main predictive variables sex, age, polypharmacy, hospital admission during the previous year and diabetes. The model was validated internally, obtaining good standards for both discrimination and calibration.

Regarding the second part of the thesis, differences were found between non-frail and pre-frail persons; the latter were older, had more comorbidities and a lower income. Compared to the non-frail persons, the frail persons were more likely to be women, older, have more comorbidities and a lower income. Finally, compared to the pre-frail persons, the frail persons were more likely to be women, older and have more comorbidities.

In conclusion, we have elaborated a scoring system with good internal validity that can predict frailty in older persons using parameters that are easy to obtain and record in the clinical history. This model has yet to be validated externally. We also determined those factors that vary between the different stages of frailty, thereby providing more information to enable strategies to be designed to prevent the transition to a more advanced stage of frailty.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Fragilidad

3.1.1. Concepto

En la actualidad, la fragilidad se puede definir como un “síndrome biológico o condición geriátrica,^{1,2} caracterizada por una disminución de la reserva funcional y resistencia, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que originan pérdida de la capacidad homeostática y una mayor vulnerabilidad a factores estresantes externos y elementos adversos”.^{3,4} Por ello, su diagnóstico es importante y produce situaciones prevenibles en el anciano, como la mortalidad precoz.⁵⁻⁸

La fragilidad representa una pesada carga para la salud y los sistemas de atención a las personas mayores, ya que está presente en alrededor de una cuarta parte de las personas mayores de 85 años.⁹⁻¹¹ Por este motivo, se convierte así en un estado previo a la discapacidad, cuyo cribado puede permitir implementar medidas de prevención primaria y secundaria en una población con alto riesgo de presentar eventos adversos.¹²⁻¹⁴ Por tanto, la fragilidad es un síndrome geriátrico multidimensional ampliamente estudiado en las últimas décadas. Este estado de vulnerabilidad a los factores estresantes, es el resultado de una disminución o una disregulación subyacente de múltiples reservas fisiológicas.¹⁵ En la actualidad, aún no se ha establecido una única definición estándar reconocida internacionalmente de fragilidad o una herramienta de evaluación simple, pero sí se ha llegado a un consenso donde la fragilidad es un síndrome clínico geriátrico,¹⁶⁻²³ que muestra una disfunción multisistémica,^{2,12,21,23-25} que indica una mayor vulnerabilidad a los estresores, lo que lleva a un deterioro funcional y resultados adversos para la salud, y en el que los individuos pueden realizar una transición dinámica entre estados de gravedad,^{8,25-27} que podría ser reversible o atenuado por las intervenciones realizadas por los profesionales de la salud, siendo útil en la atención primaria.²⁷

Pero con respecto a la fragilidad, sí existe cada vez un mayor consenso, en que es un estado o condición que antecede a la discapacidad, que está

intrínsecamente unida al fenómeno biológico del envejecimiento, a través de una pérdida de reserva funcional que origina vulnerabilidad a estresores, y que en su constructo patogénico predomina un desequilibrio energético-metabólico, que es un importante predictor de eventos adversos en ancianos.²⁷

Una definición inequívoca de fragilidad, y de gran importancia para los médicos, es identificar a aquellos pacientes con un mayor riesgo de resultados adversos para la salud, ya que los responsables políticos tienen que tomar decisiones adecuadas en el cuidado de ésta.^{28,29}

3.1.2. Prevalencia de fragilidad

La prevalencia de fragilidad está presente en millones de adultos mayores en todo el mundo. Aún a día de hoy, se desconoce exactamente cuál es la prevalencia mundial de fragilidad. Por un lado, porque la mayoría de los estudios se han realizado en países con ingresos económicos elevados y, por otro lado, por la variabilidad en la medida de la fragilidad en los diferentes trabajos que se han realizado hasta el momento, es decir, la falta de estandarización de conceptos y medidas de la fragilidad.³⁰ En las últimas revisiones la medida de la prevalencia de la fragilidad oscila entre el 4 y el 59%.^{1,30}

Algunos estudios poblacionales, como son el Cardiovascular Health Study, los Women's Health and Aging Studies I y II, el Women's Health Initiative–Observational Study, el Canadian Study of Health and Aging, el Hispanic Established Populations for Epidemiological Study of the Elderly, el Invecchiare in Chianti Study, el Study of Osteoporotic Fractures o el Osteoporotic Fractures in Men Research Group, han descrito prevalencias de fragilidad entre el 7 y el 28%. Estas diferencias se deben a las características de las cohortes elegidas en los estudios realizados. La prevalencia de fragilidad, en el caso de la población mayor sin discapacidad, oscila del 10 al 11%, pero si añadimos aquéllos mayores con discapacidad moderada a grave y a los

institucionalizados, la prevalencia de fragilidad en esta población aumentaría hasta estar cercana al 30 ó al 40%.¹

La prevalencia de fragilidad aumenta según la edad, es decir, que este síndrome aumenta de forma exponencial a medida que se envejece, ya que la fragilidad es un estado dinámico, no unidireccional, con personas que se desplazan en un continuo, entre no frágiles, pre-frágiles y frágiles.^{27,30} Esta prevalencia va desde un 3,2% de media a los 65 años, pasando por un 16,3% en los mayores de 80 años, hasta alcanzar un 23,1% a los 90 años.¹⁵ La prevalencia de fragilidad es mayor en mujeres que en hombres (8% en mujeres y 5% en varones) y mayor en Afroamericanos que en caucásicos (13% versus 6% en el Cardiovascular Health Study y 16% versus 10% en el Women's Health and Aging Studies), es decir, que las personas que pertenecen a minorías étnicas tienen más riesgo de sufrir fragilidad.^{27,30} Parece ser que también existen diferencias geográficas, por lo que la prevalencia general es del 17% en Europa, oscilando entre el 5.8% en Suiza y el 27% en España, mientras que la prevalencia en las ciudades de América Latina y el Caribe es mucho mayor, oscilando entre el 30% y el 48% en las mujeres y entre el 21% y el 35% en hombres.²⁷ Por ello, las personas que pertenecen a grupos socioeconómicos más bajos, aquéllas con menor nivel educativo o con bajos ingresos económicos, tienen mayor riesgo de fragilidad.³⁰

Actualmente, España se encuentra en la cabeza de la investigación en fragilidad a nivel europeo, con varios trabajos longitudinales que han aportado datos, como son el de Fragilidad y Dependencia en Albacete,^{31,32} el Estudio de Envejecimiento Saludable en Toledo,³³ los de Peñagrande y Leganés en Madrid,³⁴⁻³⁶ el Octabaix en Barcelona,^{37,38} y el de evolución del proceso de fragilidad de las personas mayores de Lleida.^{39,40} En estas investigaciones se estima una prevalencia media de fragilidad en los mayores de 65 años que viven en la comunidad de entre el 7 y el 12%. También se valoró que el sexo femenino tenía 2.6 veces más riesgo de ser frágil que el sexo masculino.⁴¹ Asimismo se estimó que un 44.2% de la población estudiada estaba en riesgo de convertirse en frágil en los dos siguientes años. Con esto se confirma la

importancia de la fragilidad en la población mayor que vive en la comunidad.^{15,41}

Por un lado, aquellos trabajos que comparten la definición de fragilidad según el fenotipo de Fried, muestran unas cifras de prevalencia que se estiman en el Estudio Toledo para un Envejecimiento Saludable en un 8.4% en los mayores de 64 años,³³ con un importante incremento en población con edad superior a los 75 años, llegando al 20% en población entre 80 y 84 y al 27.3% en población de más de 84 años. En el caso del estudio Fragilidad y Dependencia en Albacete,³¹ la prevalencia de fragilidad lleva a alcanzar el 15.2% en el caso de mayores de 69 años no institucionalizados. En el de Peñagrande,³⁵ se sitúa en el 10.5% en los mayores de 64 años, con un 19.1% de prevalencia en mayores de 74 años. El de Leganés estima la prevalencia para población mayor de 74 años en el 20.4%, mientras que el de evolución del proceso de fragilidad de las personas mayores de Lleida, para ese rango de edad lo estima en el 9.6%. El estudio Octabaix, en mayores de 85 años analizados en atención primaria de salud, muestra un 20% de prevalencia de fragilidad.⁴² Por otro lado, los artículos científicos sobre incidencia de fragilidad son más escasos. El Women's Health Initiative Observational Study,⁴³ con más de 4,000 mujeres, muestra una incidencia de fragilidad a los 3 años de seguimiento del 14.8%, y el Cardiovascular Health Study, con más de 5,000 hombres y mujeres, refiere una incidencia del 7.2% en 4 años.² Por lo tanto en España, también la fragilidad muestra una asociación directa con la edad y con el sexo femenino.

3.1.3. Etiopatogenia

La fragilidad es un trastorno de varios sistemas fisiológicos interrelacionados.¹² Se cree que es el resultado del acúmulo del daño celular durante el curso de la vida y tiene un importante componente biológico.^{8,44,45}

El envejecimiento da lugar a una disminución de la reserva fisiológica, pero cuando aparece la fragilidad esta disminución se ve acelerada y los mecanismos homeostáticos empiezan a fallar. Esto es debido a que la

fragilidad produce un declive acumulativo en múltiples sistemas fisiológicos con el agotamiento de los sistemas homeostáticos de reserva, aumentando la vulnerabilidad a cambios desproporcionados en el estado de salud después de eventos estresantes menores.¹²

Las vías fisiopatológicas específicas de la fragilidad, no están aún claramente conocidas,^{12,46} pero sí sabemos que los mecanismos biológicos causales de la fragilidad son diferentes de aquellos procesos que causan el paso a envejecimiento.²⁵ En otras palabras, la fragilidad ocurre cuando múltiples sistemas fisiológicos declinan, no únicamente un sistema.^{12,21,25,47,48} Por ello, existe una mayor probabilidad de fragilidad cuánto más sistemas fisiológicos estén en un estado disminuido y alterado.⁴⁹

Por el contrario, en el envejecimiento existe una disminución gradual de la reserva fisiológica pero, en la fragilidad, esta disminución se ve acelerada, debido a que los mecanismos homeostáticos comienzan a fallar.¹² Es por tanto el envejecimiento, el resultado de la acumulación durante toda la vida del daño molecular y celular causado por muchos mecanismos que están regulados por una compleja red de mantenimiento y reparación. Estos sistemas muestran una reserva fisiológica necesaria para compensar la edad y los cambios relacionados con la enfermedad. De hecho, se plantea que existe un umbral de disminución acumulativa relacionada con la edad, más allá del cual el envejecimiento se convierte en fragilidad y ésta se hace evidente.¹² La reserva homeostática de los sistemas fisiológicos se pierde en edades avanzadas, pero existe una reserva innata (alrededor 30%), que un individuo puede llegar a perder y continuar funcionando adecuadamente.⁴⁹ Por ello, la fragilidad puede ser el resultado de superar el umbral en múltiples sistemas fisiológicos, haciendo que los mecanismos de reparación no puedan mantener la homeostasis del sistema. En el caso de la fragilidad latente o pre-fragilidad, parece ser que es la precursora silenciosa de la fragilidad, que acaba presentándose como fragilidad cuando se originan factores de estrés externos como, por ejemplo, una enfermedad aguda, una lesión o un estrés psicológico.²⁵

La fragilidad se caracteriza por disregulaciones que afectan a múltiples sistemas, existiendo una pérdida de la homeostasis, una disminución de la reserva fisiológica con un incremento de la vulnerabilidad y un aumento de la morbimortalidad. Todo esto conlleva una respuesta desadaptativa a los factores estresantes, que inician el círculo vicioso que deriva hacia el deterioro funcional y los resultados adversos graves a la salud.¹ Por tanto, en la fragilidad, se objetiva como el envejecimiento promueve la disminución acumulativa de múltiples sistemas fisiológicos, con el deterioro de la reserva homeostática, el aumento de la vulnerabilidad y cambios desproporcionados en el estado de salud después de eventos estresantes relativamente menores. Estos complejos mecanismos fisiopatológicos de envejecimiento están influenciados por factores genéticos y ambientales en combinación con mecanismos epigenéticos y metabólicos, factores estresantes ambientales y de estilo de vida, además de enfermedades agudas y crónicas, que se encargan de regular la expresión de los genes en las células y pueden ser importantes en el envejecimiento.^{1,12}

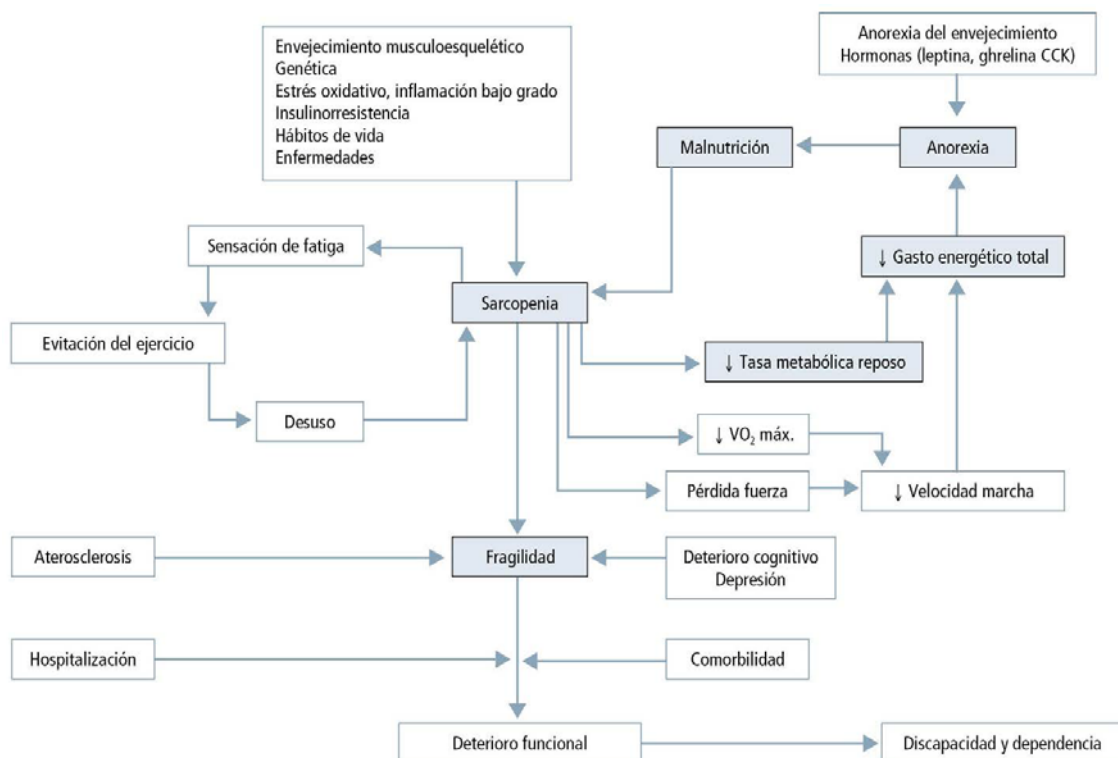
La patogénesis, o ciclo de la fragilidad, está formado por los procesos fisiopatológicos multisistémicos. Entre ellos están incluidos la inflamación crónica,^{21-23,50,51} la inmunosenescencia,¹⁵ y aquellas alteraciones existentes en los sistemas musculoesquelético, neuroendocrino (en relación con los niveles de leptina, testosterona, cortisol, DHEA o vitamina D, GH/IGF-1,...),¹⁵ cerebral,^{1,12,15} la disminución de la reserva fisiológica en el sistema respiratorio,⁵² cardiovascular,⁵³ renal,⁵⁴ hematopoyético y de los sistemas de coagulación (VIIa, VIIIa),^{15,55,56} y el estado nutricional también pueden ser un factor mediador.^{2,57-59}

Por un lado, hay autores que piensan que la inflamación crónica es posiblemente un mecanismo subyacente clave, que contribuye a la fragilidad directa e indirectamente a través de otros procesos fisiopatológicos intermedios,¹ siendo las citocinas proinflamatorias las que pueden influir promoviendo degradación de proteínas,²¹ o indirectamente alterando procesos metabólicos,⁵⁰ que influyan directamente en la fragilidad. Aunque según otros autores, la piedra angular sobre la que asienta la etiopatogenia de la fragilidad,

es la pérdida de la masa muscular, también llamada sarcopenia, asociada con el envejecimiento.¹⁵ Si bien existe evidencia de que la sarcopenia o atrofia muscular y la desnutrición puede tener unas vías causales similares.^{44,45,51}

Otros factores implicados con la aparición de la fragilidad (Figura 1), son las influencias sociodemográficas: como la pobreza, el vivir solo, vivir en zonas desfavorecidas y bajo nivel educativo;^{17,25,46,50} factores psicológicos, entre ellos la depresión;⁶⁰ problemas nutricionales como la desnutrición y la mala salud bucodental;^{12,25,61} polifarmacia (tomar 3 ó más fármacos crónicamente);⁵⁰ enfermedades, como el cáncer, trastornos endocrinos, la demencia así como sus complicaciones asociadas;⁵⁰ y baja actividad física.⁵⁰ También se incluyen, la anorexia del envejecimiento, la obesidad, osteoporosis, resistencia a la insulina, la aterosclerosis, la disfunción endotelial, las alteraciones en el ritmo circadiano y alteraciones en el equilibrio y marcha, etc.¹⁵

Figura 1. Ciclo de la fragilidad de Fried (modificado y ampliado).¹⁵



Cerebro frágil

El envejecimiento se asocia a cambios fisiológicos y de la estructura del cerebro. Existe una pérdida desproporcionada de las neuronas piramidales del hipocampo, que son aquéllas que presentan unas altas demandas metabólicas, debido a cambios en la función sináptica, transporte de proteínas y función mitocondrial;^{12,62} aunque la pérdida de neuronas en la mayoría de las regiones corticales es baja. El hipocampo es una estructura muy importante en la respuesta del estrés, porque detecta el aumento de los glucocorticoides, valora y transmite información al hipotálamo mediante un circuito de retroalimentación negativa.⁶³ Además, está relacionado con la fisiopatología del deterioro cognitivo y la demencia tipo Alzheimer.⁶⁴ También existe una asociación directa del envejecimiento con los cambios funcionales y en las estructuras de las células microgiales, que son las células inmunitarias residentes en el sistema nervioso central. Estas células son activadas si se produce una lesión cerebral, inflamación local y sistémica, preparándose para activarse en relación a estímulos con el envejecimiento.⁶⁵ Se cree que la microglía cebada está íntimamente relacionada con la fisiopatología de los delirios,⁶⁶ y se relaciona la fragilidad con un mayor riesgo de desarrollar delirios y una consecuente disminución de la supervivencia.⁶⁷ Esta relación sugiere que la asociación entre la fragilidad y el delirio identifica a personas mayores con alto riesgo de deterioro cognitivo y demencia.^{12,68}

Sistema musculoesquelético frágil o sarcopenia

La sarcopenia es la pérdida involuntaria de masa muscular y los cambios cualitativos que se producen en el músculo asociados al envejecimiento,¹⁵ siendo un factor importante asociado tanto con el envejecimiento como con la fragilidad.⁶⁹ Estos cambios son la pérdida de fuerza y/o de potencia muscular, así como pérdida de función secundaria. La pérdida de la masa muscular en relación con el envejecimiento se inicia en la cuarta década de la vida, con ritmo 1% anual. A medida que se envejece puede aumentar el ritmo de pérdida de masa muscular, hasta un ritmo del 6% en las edades avanzadas. El ritmo de

la pérdida de masa muscular entre sexos es diferente en el sexo masculino y el femenino. En el caso del sexo masculino, su pérdida es mayor y mantenida, aunque parten de una mayor masa muscular que las mujeres.^{15,70}

El sistema corporal que más energía consume es el músculo esquelético, por lo que su reducción supone un descenso de la cantidad de energía consumida en reposo. Asimismo, la sarcopenia disminuye la energía consumida con el ejercicio, ya que los sujetos se mueven menos, caminan más lento, tienen mayor fatiga y evitan el ejercicio. Ambos procesos suponen un descenso en el gasto energético total, que produce una regulación a la baja del apetito, con el consiguiente descenso en la ingesta de nutrientes, proteínas especialmente, que causa menor síntesis proteica en el músculo, cerrando el círculo vicioso.⁷⁰

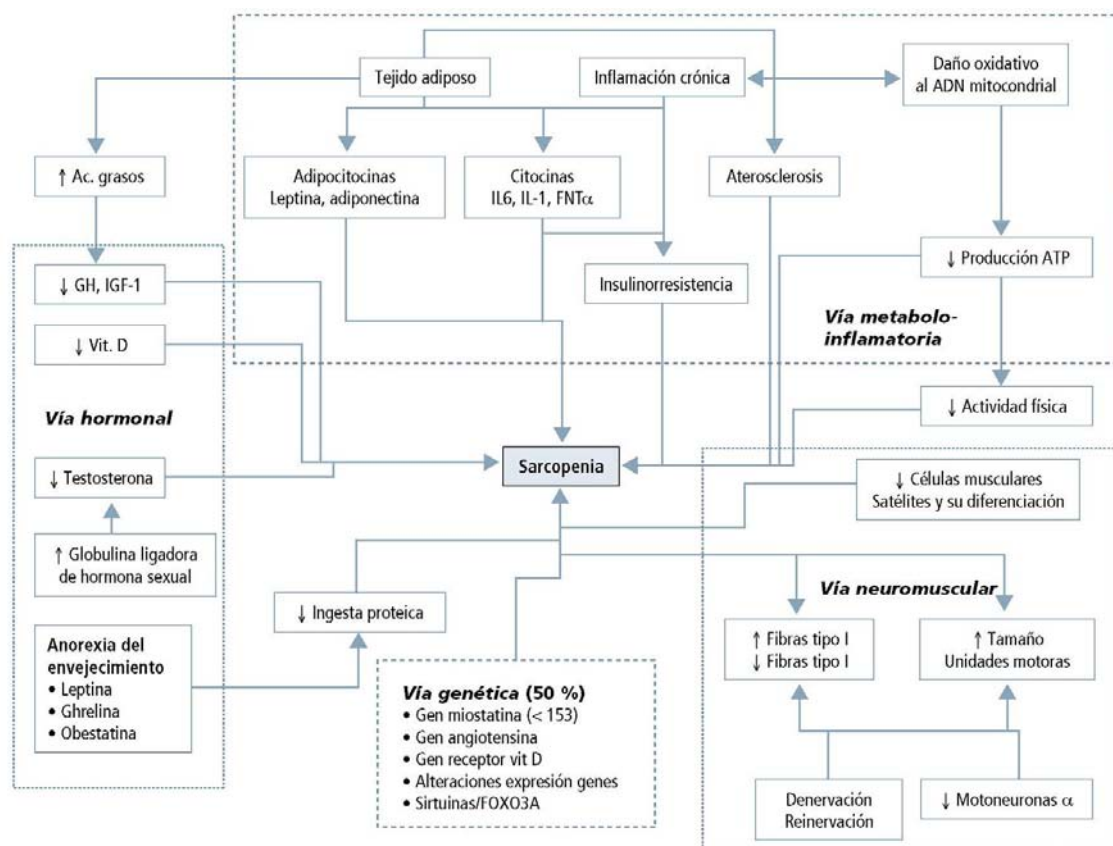
La etiopatogenia es multifactorial, pues se producen cambios tanto a nivel molecular, como celular y estructural.^{15,70} En condiciones normales, el equilibrio homeostático muscular se mantiene en un delicado equilibrio entre la formación de células musculares, la hipertrofia y pérdida proteínas. Este equilibrio está regulado por el cerebro, el sistema endocrino y el sistema inmunológico; y se ve afectado por factores nutricionales y cantidad de actividad física.¹²

Entre las alteraciones más destacadas se encuentran, un sistema de inflamación crónica de bajo grado, con alteraciones en la síntesis y la degradación proteica, con alteraciones hormonales y con disfunción mitocondrial en relación al estrés oxidativo. También, existe una implicación de algunos genes en el desarrollo de la fragilidad, como son el gen de la angiotensina, de la miostatina, el del receptor de la vitamina D o FOXO3A.^{15,70}

El estado proinflamatorio, está en relación con las citocinas inflamatorias, entre ellas la interleucina 6 y el TNF α , ambos producen la degradación muscular con la finalidad de obtener aminoácidos y que éstos sean usados para la obtención de energía. Esta respuesta protectora del organismo puede volverse anormal y dar lugar un estado inflamatorio aumentado, que daría lugar a la aparición de la fragilidad, con el detrimento de la masa muscular y fuerza, que conlleva a una reducción de la capacidad funcional.¹² Esta activación de citoquinas produce, como efectos negativos en nuestro organismo, la inflamación crónica, la

liberación de reactantes de fase aguda hepáticos, insulinoresistencia y actividad osteoclástica.¹⁵ Para contrarrestar el efecto inflamatorio, se producen interleucinas antiinflamatorias, como son la interleucina 4, la 10 y la interleucina 13, que activa el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, dando lugar a un aumento del cortisol, que producirá efectos negativos y no deseados, como son la resorción ósea, lipólisis, catabolismo proteico, gluconeogénesis y disfunción del sistema inmune y vascular, llegando a la producción del fenotipo de fragilidad.^{12,15} En otras palabras, la inflamación crónica dará lugar a anorexia, con la consecuente pérdida de peso, a expensas tanto del músculo esquelético como del tejido adiposo, pudiendo todo esto contribuir a la debilidad y, con ello, a la fragilidad.¹² La etiopatogenia de la sarcopenia se ve resumida en la Figura 2.

Figura 2. Etiopatogenia de la sarcopenia¹⁵.



Sistema inmune frágil

Durante el envejecimiento se ve alterado el sistema inmune. Existe una importante disminución de las células madre, con cambios en la síntesis de linfocitos de clase T y una disminución tanto de la respuesta como de la actividad de fagocitosis en neutrófilos, macrófagos y células natural killer. Esta alteración del sistema inmunológico, hace que el sistema inmune no responda adecuadamente a una situación de estrés en relación a una inflamación aguda, aunque puede funcionar apropiadamente en estado inactivo. Los pacientes con fragilidad suelen presentar un deterioro de la respuesta de los anticuerpos a la vacuna del virus influenza y neumococo. Esto explica porque la vacunación en personas de edad avanzada se asocia con una escasa efectividad clínica.¹²

3.1.4. Medición de la fragilidad

La definición fenotípica de fragilidad (Tabla 1) como síndrome geriátrico, fue propuesta por Fried y colaboradores, y probada en el Cardiovascular Health Study, con una gran cohorte de más de 5,300 hombres y mujeres mayores, que vivían en una comunidad en los Estados Unidos.¹² Actualmente es la definición más empleada en la práctica clínica.¹¹ Los criterios de fragilidad de Fried suponen un proceso de aplicación clínica del denominado ciclo de la fragilidad.¹¹

Tabla 1. Fenotipo de fragilidad de Fried.¹¹

Pérdida de peso no intencionada
5 kg o más, o igual o mayor del 5% del peso corporal en el último año.
Debilidad muscular
Medida por la fuerza prensora <20%, ajustada por el sexo e índice de masa corporal.
Baja energía y resistencia
Cansancio autorreferido por la misma persona e identificado por dos preguntas de la Center for Epidemiological Studies – Depression scale.
Lentitud de la marcha
Velocidad de la marcha, para caminar una distancia de 4.5 metros, <20% del límite de la normalidad ajustado al peso y a la altura.
Bajo nivel de actividad física.
Cálculo del consumo de calorías semanales por debajo del quintil inferior al ajustado por sexo.

En la definición de fragilidad se manejan instrumentos de medida que no están del todo claros.^{15,16} Para valorarla, se utilizan principalmente el fenotipo de fragilidad de Fried y la escala de Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, & Loss of Weight (FRAIL), entre otros muchos (Tabla 2). Ésta consta de 5 preguntas referidas a 5 dominios: fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso.^{17,18}

Tabla 2. Escala de Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, & Loss of Weight (FRAIL).^{17,18}

Dominio	Pregunta
Fatigabilidad	<p>¿Qué parte del tiempo durante las últimas 4 semanas se sintió cansado/a?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todo el tiempo. - La mayoría de las veces. - Parte del tiempo. - Un poco del tiempo. - En ningún momento.
Resistencia	<p>¿Tiene alguna dificultad para subir 10 escalones sin descansar por usted mismo, sin ningún tipo de ayuda?</p>
Deambulaci3n	<p>Por usted mismo y sin el uso de ayuda, ¿tiene alguna dificultad para caminar varios cientos de metros?</p>
Comorbilidad (Un total de 11 enfermedades)	<p>¿Alguna vez un m3dico le dijo que usted tiene (la enfermedad)?</p> <p>Las enfermedades son: hipertensi3n, diabetes, c3ncer (que no sea un c3ncer de piel de menor importancia), enfermedad pulmonar cr3nica, ataque card3aco, insuficiencia card3aca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, ictus y enfermedades renales.</p>
P3rdida de peso (si el porcentaje es mayor del 5%, ser3a criterio positivo de la escala de FRAIL)	<p>¿Cu3nto pesa con la ropa puesta, pero sin zapatos (peso actual)? Y hace un a3o (mes, a3o), ¿cu3nto pesaba sin zapatos y con la ropa puesta?</p> <p>$((\text{Peso hace un a3o} - \text{Peso actual}) / \text{Peso hace un a3o}) * 100$.</p>

En la escala de FRAIL, se considera que un paciente presenta fragilidad cuando cumple 3 3 más de los 5 criterios de la escala: fatigabilidad, resistencia, deambulaci3n, comorbilidades (hipertensi3n arterial, diabetes, c3ncer, enfermedad pulmonar cr3nica, ataque card3aco, insuficiencia card3aca

congestiva, angina de pecho, asma, artritis, ictus y enfermedades renales) y pérdida de peso. Pre-fragilidad si cumple 1 ó 2 criterios, y en el caso de mayor no frágil, cuando no cumple ningún criterio.^{12,19,20}

Esta definición reconoce la fragilidad como una entidad clínica distinta que se diferencia de la discapacidad, medida tanto por el deterioro en las actividades de la vida diaria, como la comorbilidad, que se define por dos o más enfermedades; ambas son condiciones prevalentes en adultos mayores.^{19,21}

Sin embargo, las características principales de la fragilidad, como son la disminución de la reserva funcional, el deterioro de múltiples sistemas fisiológicos y la reducida capacidad de recuperar la homeostasis fisiológica después de un evento estresante y desestabilizador, hacen que la distinción de fragilidad con respecto a discapacidad o comorbilidad sea relativamente fácil.¹²

La discapacidad sugiere limitaciones crónicas o dependencia en la movilidad y/o actividades de la vida diaria o actividades instrumentales de la vida diaria.

Muchas personas frágiles, están discapacitadas, aunque no todas las personas discapacitadas son frágiles. Por ejemplo, los pacientes mayores que sufren discapacidad severa secundaria a un accidente grave o accidente cerebrovascular, pueden mantener una función relativamente intacta en otros sistemas fisiológicos y, por lo tanto, no son frágiles, aunque en este caso sí serían ancianos frágiles. La comorbilidad está en relación con la presencia de múltiples enfermedades crónicas, que suele relacionarse con un mayor riesgo de resultados clínicos adversos, como puede ser una mayor mortalidad a corto y largo plazo y una discapacidad física significativamente mayor en comparación con aquéllos sin enfermedades. Sin embargo, la mera presencia de dos o más diagnósticos clínicos en sí misma, puede no identificar el grupo vulnerable de pacientes mayores o aquéllos que son frágiles. Cuando las condiciones comórbidas empeoran, no se tratan adecuadamente y/o se acumulan más enfermedades, estos pacientes pueden desarrollar fragilidad.²¹

Sin embargo, las enfermedades y la discapacidad son factores de confusión importantes que merecen una consideración cuidadosa en la evaluación de la fragilidad.¹²

Con respecto al estado previo a la pre-fragilidad, se encuentra el anciano frágil. Éste se define como aquél que tiene una disminución de las reservas fisiológicas y un mayor riesgo de declinar, lo que lo sitúa en un contexto de aumento de la vulnerabilidad ante perturbaciones externas y gran probabilidad para presentar episodios adversos de salud. Esto constituye una continuidad entre lo fisiológico y lo funcional con lo patológico, desde la falta de fragilidad a la fragilidad y, posteriormente, a la discapacidad y dependencia; a diferencia de otros síndromes y cuadros no existe un límite preciso biológico.^{15,22,23}

Actualmente, en países de rentas medias-altas, existe en la sociedad una expansión de la población anciana, donde se puede observar una característica muy singular: en un grupo de personas mayores de la misma edad, existe una gran heterogeneidad en términos de edad biológica.^{24,25} En otras palabras, algunas personas todavía están en forma y enérgicos, mientras que un gran número de personas mayores tiene un descenso acelerado en el bienestar y la resiliencia.^{11,26} La identificación de este grupo de ancianos frágiles, que presentan un mayor impacto en la salud y la asistencia social, podría beneficiarse de intervenciones más adecuadas y, consecuentemente, esto se convierte en un interés cada vez más creciente por parte de la sociedad.¹⁰ La relevancia del síndrome de fragilidad radica en que es un importante predictor de eventos adversos graves en ancianos, como por ejemplo, el más importante, que es la mortalidad (hasta el 45% en un año en los frágiles).³⁻⁶

Otros autores, como Rockwood y Mitnitsky, han elaborado una definición de fragilidad basándose en la acumulación de déficits a diferentes niveles, incluyendo 70 ítems que incluyen enfermedades, condiciones de salud, síndromes geriátricos o medidas de discapacidad. Posteriormente, han agrupado dichos déficits hasta construir una escala jerárquica con siete niveles, que abarcan desde la fragilidad hasta un estado de robustez. La principal crítica a estos criterios es la inclusión de ítems de discapacidad, cuando se parte de la premisa de que la fragilidad es un estado de prediscapacidad.¹¹

El índice de fragilidad de Rockwood, se basa en una evaluación geriátrica integral, contando el número de déficits acumulados, incluidas enfermedades, impedimentos físicos y cognitivos, factores de riesgo psicosociales y síndromes

geriátricos comunes distintos de la fragilidad.²⁷ Para considerar a una variable como un déficit, debe de cumplir unos criterios y es que ésta necesita ser adquirida, ya sea asociada a la edad o con un resultado adverso, y no debe saturarse demasiado pronto. El último criterio quiere decir que la proporción de adultos mayores que tienen el déficit, no debe estar cerca del 100%, porque el déficit no es informativo en ese punto.¹²

Otros investigadores han incluido criterios para parámetros analíticos o biológicos de disminución de reserva funcional de sistemas (renal, respiratorio, cardiovascular o neurológico), con resultados dispares. En la Tabla 3 se presenta un resumen de los instrumentos empleados para medir la fragilidad,¹¹ incluyendo los comentarios de forma extensiva en esta sección.

Tabla 3. Instrumentos para medir la fragilidad.¹⁵

<p>Fenotipo de Fried:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de peso - Cansancio autorreferido (CES-D) - Poca fuerza o debilidad - Lentitud - Disminución de la actividad física. <p>Escala de FRAIL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga - Resistencia - Deambulación - Comorbilidad - Pérdida de peso >5% <p>Índice de fragilidad de Mitnitski: 20 déficits VGI</p> <p>Índice de fragilidad de Rockwood: 70 ítems</p> <p>Indicador de fragilidad de Tilburg: Actividad física (LAPAQ)</p> <p>Escala de Puts</p> <p>Escala Chin A Paw</p> <p>Escala Ravaglia</p>	<p>Escala de fragilidad clínica: 7 niveles progresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Robusto - Bien, sin enfermedad - Bien, con enfermedad controlada - Vulnerable aparentemente - Leve dependencia AIVDs - Ayuda en AIVD y ABVD - Dependiente o terminal <p>SOF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pérdida de peso - Incapacidad para levantarse de la silla 5 veces - Poca energía (CES-D) <p>GCIC-PF (Studenski):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Movilidad - Equilibrio - Fuerza - Resistencia - Nutrición - Función neuromotora
--	--

CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression scale. VGI: Valoración geriátrica integral. LAPAQ: LASA Physical Activity Questionnaire. AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria. ABVD: actividades básicas de la vida diaria. VES-13: Vulnerable Elders Survey. SOF: Study of Osteoporotic Fractures. GCIC-PF: global clinical impression of change – physical frailty.

3.1.5. Detección y prevención de la fragilidad

Para prevenir la dependencia y evitar que un anciano mayor llegue a tener fragilidad, según la Organización Mundial de la Salud y el Sistema Nacional de Salud Español, se debe fomentar el envejecimiento activo y que los sistemas sanitarios realicen promoción de la salud, prevención de la enfermedad, que tengan un acceso equitativo a la atención primaria y especializada, y un enfoque equilibrado de cuidados de larga duración. El envejecimiento saludable debe iniciarse desde la infancia, fomentando la práctica de actividades preventivas y de promoción de la salud.⁷⁰ Por ello, se debe luchar por el objetivo en común y primordial en la atención al paciente mayor, de evitar y limitar la aparición y el desarrollo del deterioro funcional, discapacidad y dependencia, pudiendo aumentar los años libres de incapacidad.¹⁵

El objetivo de estas medidas es prevenir el deterioro funcional en los mayores, y si se ha llegado a producirse, recuperar el nivel de función previo, aumentando la expectativa de vida activa o libre de incapacidad, además que la persona mayor pueda permanecer en su domicilio con el mayor grado de independencia. La valoración funcional es uno de los mejores indicadores del estado de salud, de la calidad de vida, un buen predictor de morbimortalidad y del consumo de recursos asistenciales. La población mayor es una población heterogénea y las actividades para mejorar el estado de salud, deben ir dirigidas según la expectativa de vida del paciente y no tanto por su edad. Se debe, por tanto, tener en cuenta el estado funcional de la persona, para maximizar el efecto beneficioso sobre el paciente. Por ello, parece estar justificado individualizar la prevención dedicando el tiempo y los recursos a las actividades que puedan prevenir la morbilidad, la dependencia y la mortalidad.⁷¹ Consecuentemente, se debe insistir en la realización de actividades preventivas en la población mayor, sin que la edad sea la única razón para su discriminación.⁷⁰

El principal objetivo de la detección de la fragilidad, es la intervención precoz, tanto desde la atención primaria como la atención continuada, ya que el cribado puede permitir adoptar unas medidas de prevención secundaria en todas aquellas personas con alto riesgo de eventos adversos y por consiguiente de

sufrir fragilidad.^{8,12-14} Por ello, la detección precoz puede prevenir el deterioro funcional y la dependencia, o retrasar y enlentecer la progresión a fragilidad, con intervenciones específicas, tanto desde el punto de vista domiciliario como hospitalario.¹ Las intervenciones más importantes que han demostrado ser más eficaces para prevenir, e incluso disminuir el estado de fragilidad, son el ejercicio físico y la valoración geriátrica multidimensional, seguida de la intervención sobre los síndromes geriátricos más importantes, además de mejorar el estado nutricional y la hidratación y hacer un adecuado ajuste de la medicación, para evitar la polifarmacia.⁷² Todas las medidas sanitarias deben dirigirse tanto a los individuos en sí como a las comunidades. Por tanto, se debe de actuar a nivel de los estilos de vida, factores personales o medioambientales que contribuyen a preservar la salud. Es decir, la prevención de la fragilidad se debe de realizar a tres niveles:^{70,73}

- El primer nivel, es considerado la prevención primaria, para evitar que aparezca la fragilidad y disminuir la incidencia de la dependencia. Para ello, se iniciará con medidas de promoción de la actividad física y hábitos de vida saludable. Las medidas se realizarán sobre individuos no dependientes y que no sufran de fragilidad, es decir, que no tengan afectadas las actividades de la vida diaria, para evitar que así aparezca la dependencia. Entre las actividades de prevención primaria en aquellas personas que son totalmente funcionales, están las vacunaciones (de la gripe, del neumococo), evitar accidentes o caídas, evitar el tabaquismo y manejar adecuadamente los factores de riesgo relacionados con la aparición de dependencia, como son, por ejemplo, los síndromes geriátricos, medicación, hospitalización, deficiente soporte social, etc. Estas medidas serán implementadas en personas mayores sanas, aunque sobre todo se debe insistir en ancianos de riesgo que tengan los factores predictores expuestos, y aquellas personas mayores con enfermedades crónicas que no tengan aún afectación funcional establecida.^{70,73}
- En segundo nivel, se trata de la prevención secundaria, con la detección precoz antes de que la enfermedad sea evidente o en los primeros

estadios, para detectarla y aplicar el tratamiento a la fragilidad en estados muy tempranos. La intervención tiene lugar al principio de la enfermedad, siendo su objetivo principal el impedir o retrasar el desarrollo de la pérdida funcional precoz, incipiente, leve, antes incluso de que se manifieste clínicamente, cuando existen todavía posibilidades de reversión o de modificación de su curso, siendo posible por tanto, la mejoría de su pronóstico.^{70,73}

- En tercer lugar, la prevención terciaria, son medidas dirigidas a la persona mayor dependiente, con el fin de abordar sus problemas, reducir sus consecuencias o actuar sobre su progresión. Se ejecuta cuando se ha instaurado la enfermedad, para intentar evitar que empeore y que se produzcan complicaciones. Su objetivo principal es eliminar o reducir las consecuencias desfavorables asociadas (discapacidad, acontecimientos adversos de salud, etc.), una vez ya establecidas. La atención primaria en España se muestra como el medio asistencial más adecuado para detectar y abordar la fragilidad. Dentro de las medidas serían rehabilitadoras, fisioterapéuticas, de soporte de cuidadores, tratamiento de la patología derivada del inmovilismo, etc.^{70,73}

En nuestro país, la Primera Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España, estableció un modelo de prevención de la dependencia en las personas mayores, donde aparecen las siguientes recomendaciones asistenciales:^{1,74}

- Realizar el cribado de fragilidad en las consultas de atención primaria mediante alguna herramienta sencilla, como es el Timed Up and Go o con la velocidad de marcha.¹ Estas medidas pueden estar indicadas en todos los pacientes mayores de 80 años y entre los pacientes de 65 a 80 años con algún signo de alarma o factor de riesgo, como podrían ser quejas subjetivas de pérdida de memoria, depresión, alteraciones del equilibrio, caídas, pérdida de peso no voluntaria, lentitud, poca fuerza, comorbilidad importante o deterioro general funcional desde un tiempo reciente.¹

- Realizar una valoración geriátrica integral si existe sospecha de fragilidad en los pacientes ancianos. Se incluye la planificación del tratamiento de los problemas que sean detectados tras esta valoración. Ésta se realiza fundamentalmente en los ancianos seleccionados, es decir, en aquéllos que han perdido funcionalidad o que presentan factores de riesgo.^{1,74}
- Fomentar y promover las actividades preventivas. Entre ellas un pilar fundamental es mantener la actividad y el ejercicio físico regular, de cierta intensidad, a poder ser mejor supervisado y en grupo, de las características adecuadas según cada individuo. Esto debería ser complementado, siempre que sea posible, con el mantenimiento adecuado del soporte nutricional, promoviendo la dieta mediterránea, limitando las grasas saturadas/calorías e intentando mantener un peso adecuado; además de controlar los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, colesterol y tabaco) e incentivar y extender las vacunaciones recomendadas (gripe y neumococo).^{1,72,74}
- Fomentar las intervenciones dirigidas a promover la actividad física, la movilidad de los pacientes, favoreciendo las habilidades físicas y promoviendo una disminución de los riesgos físicos. Todo ello, ha demostrado ser eficaz en cuanto a la mejoría de la movilidad y funcionalidad. La fisioterapia y los programas de ejercicio han demostrado beneficios en pacientes no muy deteriorados y en domicilio.^{1,72,74} También, la actividad física grupal puede promover la funcionalidad física, hasta la prevención de caídas, del deterioro cognitivo y la mejora del bienestar emocional de esta población.⁷²
- Abordar de forma adecuada los síndromes geriátricos específicos (delirium, incontinencia, deterioro cognitivo, inestabilidad y caídas, desnutrición, etc.) y enfermedades crónicas que padecen los pacientes mayores, como depresión, diabetes, osteoporosis, patología cardiovascular, etc.^{1,72,74}

- Revisar de forma periódica la medicación habitual que está tomando un paciente, para ver que está adecuadamente indicado, evitando la medicación innecesaria, y, a ser posible, la polimedicación; pudiendo con ello disminuir las interacciones medicamentosas entre los fármacos.^{1,72,74}

3.1.6. Tratamiento

El tratamiento del síndrome de fragilidad se fundamenta en cinco pilares básicos, debido a la etiología multifactorial de la fragilidad y de la reversibilidad del proceso. En primer lugar, el tratamiento debe ser individualizado para cada individuo, debido a las variaciones cuantitativas o cualitativas entre los mismos, así como la variabilidad en las condiciones personales y del ambiente de cada persona. En segundo lugar, las intervenciones deben ser duraderas y mantenidas en el tiempo, para garantizar la recuperación o el mantenimiento de las funciones perdidas, y para prevenir y además controlar los estresores intercurrentes, entre ellos se encuentran las caídas y los accidentes, la hospitalización y la institucionalización de los adultos mayores. En tercer lugar, las intervenciones deben de ser físicas, cognitivas y también sociales, para que el adulto mayor pueda mantener su independencia y autocuidado en su propio domicilio. En cuarto lugar, deben promoverse medidas que faciliten la adherencia al plan de actuación fijado. En quinto lugar, es necesario e imprescindible la implicación de los cuidadores y familiares del paciente en todo el proceso.⁷⁵

Respecto a las intervenciones en el tratamiento de la fragilidad, hay varios apartados que deben ser revisados y valorados por el médico. Debemos analizar los problemas de salud que sufre el paciente y realizar una correcta valoración utilizando las medidas que consideremos más oportunas y, posteriormente, efectuar la intervención adecuada al problema del paciente.^{15,75}

- En el caso de enfermedad crónica y multimorbilidad, se debe realizar una revisión de las enfermedades que sufre el paciente y de los

fármacos para, por un lado, favorecer la mejoría del cumplimiento terapéutico y, por otro, evitar la polifarmacia que produce un aumento del riesgo de convertirse en un paciente frágil.⁷⁵

- En el adulto mayor, suele existir un déficit en los niveles de vitamina D, que está íntimamente relacionado con el riesgo de padecer osteoporosis. Por ello, para valorar esta última se puede realizar una densitometría ósea y medir la pérdida ósea del esqueleto. Según el tipo y la causa de la osteoporosis, se añadirán suplementos de vitamina D y calcio, junto con bifosfonatos, ranelato de estroncio, teriparatida...^{15,75}
- Durante el envejecimiento se produce una pérdida involuntaria de masa muscular, también conocida como sarcopenia.¹⁵ Esta pérdida, se puede identificar usando la bioimpedanciometría, que constituye una de las principales herramientas para evaluar la composición corporal. Se recomienda la realización de la misma en condiciones de ayuno y tras 60 minutos de reposo, aunque en la práctica asistencial no siempre es posible garantizar su cumplimiento. Cuando la bioimpedanciometría detecta sarcopenia, debemos de valorar el prescribir a la población mayor suplementos nutricionales acompañados de ejercicio aeróbico, de fuerza y de equilibrio, donde su intensidad será variable según si el individuo es un mayor no frágil, pre-frágil o frágil.^{15,75} Actualmente, la terapia que ha demostrado mayor eficacia para prevenir y tratar la fragilidad, es el ejercicio físico, porque reduce la mortalidad y la discapacidad en ancianos, manteniendo estable la masa muscular, aumentando la fuerza y la funcionalidad, estabilizando la densidad mineral ósea y mejorando el metabolismo hidrocarbonado y el sistema cardiovascular. Los programas de entrenamiento deben ser individualizados, adaptados a las condiciones y características de los mayores, no precisando de intensidades elevadas para conseguir beneficios funcionales. Para el entrenamiento de fuerza en personas frágiles, se deben realizar inicialmente de dos a tres sesiones por semana, con ejercicios previos de calentamiento de unos 10-15 minutos y posteriormente pasar a realizar de 5 a 15 ejercicios de fuerza, con

tandas de 8 a 15 repeticiones, con descansos de 1 ó 2 minutos, hasta 5. Para realizar un total de 45 minutos de ejercicio aproximadamente.⁷⁵

- En el caso del dolor, los ancianos con elevada frecuencia lo sufren, siendo su etiología multifactorial. Éste suele estar asociado principalmente con enfermedades musculoesqueléticas degenerativas, aunque en el caso de los pacientes mayores oncológicos lo padecen alrededor del 80%. Otras patologías susceptibles de producir dolor, son el dolor relacionado con las neuropatías, traumatismos, arteriopatías periféricas y cirugías en distintas localizaciones.^{15,75} Se estima una prevalencia del dolor en el anciano entre un 25 y 40% en la comunidad. El dolor en el anciano tiene riesgo de ser peor reconocido y valorado. Esto se debe al error de considerarlo un problema directamente relacionado con la edad, así como a su frecuente presentación atípica en forma de síndromes geriátricos. Existen múltiples escalas para medir el dolor, pero la escala analógica del dolor, es una escala de sencillo uso e interpretación. Tras determinar el nivel de dolor que soporta el paciente, se debe añadir el tratamiento no farmacológico y farmacológico adecuado para disminuir o resolver el malestar del paciente.^{15,75} La Organización Mundial de la Salud en el año 1986, estableció la “escalera analgésica terapéutica”, que en la actualidad es empleada para todos los dolores. En el caso de que la gente mayor con dolor presente más riesgo de sufrir efectos adversos a los fármacos, éstos pueden ser minimizados si se tienen en cuenta las comorbilidades de los pacientes y los efectos secundarios de los fármacos.¹⁵
- Los trastornos relacionados con la nutrición, están en relación directa con grandes síndromes geriátricos por su alta frecuencia en la población adulta mayor, siendo muy frecuente en ancianos frágiles, hospitalizados, institucionalizados y en enfermos crónicos.¹⁵ Para valorar el estado nutricional y detectar si existe malnutrición en un paciente, se puede realizar una valoración del estado nutricional usando escalas como la Mini Nutritional Assessment Short Form. También, se puede realizar una

valoración antropométrica (peso, pliegue tricípital, perímetro braquial, índice de masa corporal), usar parámetros bioquímicos (albúmina, colesterol, linfocitos, prealbúmina, la proteína fijadora de retinol...) y, por último, impedanciometría bioeléctrica.^{15,31} Tras la detección de malnutrición, sería recomendable que el adulto mayor fuese valorado por un nutricionista, que pautase las recomendaciones dietéticas y suplementos nutricionales adecuados.⁷⁵

- En los mayores es frecuente que padezcan trastornos conductuales o psicológicos, ya que las alteraciones psiquiátricas son frecuentes en este grupo etario de avanzada edad. La relevancia radica en evaluar adecuadamente estas alteraciones, porque pueden ser el inicio de una enfermedad neurodegenerativa, y habría que hacer el diagnóstico diferencial de las demencias.¹⁵ En el caso que el paciente sufra de depresión, se debería, por un lado y en primer lugar, incentivar la actividad física y la terapia ocupacional para promover así el bienestar mental y, en último lugar, si es que fuera necesario, valorar la prescripción de antidepresivos.⁷⁵ Entre el grupo de antidepresivos de primera elección, tenemos los inhibidores de la recaptación de la serotonina, en segundo lugar se encuentran los inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, siendo de elección la Venlafaxina.¹⁵ Para detectar en la población mayor la existencia de depresión, se puede usar, por ejemplo, la escala de depresión geriátrica de Yesavage. En el caso que el paciente mayor presente síntomas sugestivos de deterioro cognitivo, precisará de un diagnóstico, tratamiento y cuidado adecuados.^{15,75} Antes de iniciar una valoración conductual estructurada usando herramientas validadas, se debe realizar una adecuada anamnesis y exploración física del paciente mayor. Ambos procesos aportarán información preciada con el fin de diagnosticar y tratar adecuadamente la enfermedad. Para el diagnóstico de la demencia, se suele usar el Mini Mental State Examination. El deterioro cognitivo, asociado al delirio o a la demencia, es una reacción adversa que se ha asociado con el efecto anticolinérgico y la polifarmacia, ya que se ha demostrado que el número de medicamentos

ingeridos, guarda relación con la tasa de deterioro cognitivo. En otras palabras, a mayor número de medicamentos, mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo.⁷⁵

- En el adulto mayor y en relación directa con la edad, se produce un déficit visual y/o auditivo, por lo que, los mayores deben ser valorados por el especialista para recibir una adecuada ayuda en la visión y la audición.¹⁵ Éstos sufren de una pérdida del poder de acomodación y disminución de la agudeza visual, con aparición de cataratas. También, presentan alteraciones en la conducción nerviosa vestibular, angioesclerosis del oído interno y disminución de la sensibilidad propioceptiva, por lo que deben someterse a un examen oftalmológico, donde se evaluará: la agudeza visual, la visión cercana y el campo visual, además de una valoración auditiva. Ambos factores fisiológicos del envejecimiento favorecen las caídas, ya que afectan directamente a la percepción del mundo que les rodea.⁷⁰ Con la edad, se produce una disminución de la movilidad y aumento de las caídas, por ello se deben promover programas individualizados de ejercicio, junto con rehabilitación y terapia ocupacional para poder así recuperar las funciones perdidas.⁷⁵
- Para disminuir el aislamiento y la falta de participación social, con el fin de reducir el riesgo de padecer fragilidad, se deben promover entre los mayores las interacciones sociales y realizar modificaciones en el entorno social si fuera necesario. Por todo ello, se deben de promover las ayudas tanto de los servicios sociales como las ayudas domiciliarias, dejando en último lugar y como último recurso los cuidados residenciales.⁷⁵

3.2. Modelos de predicción clínica

Los modelos de predicción clínica en el ámbito de la investigación médica y en relación con el cuidado de la salud, tienen como objetivo estimar la probabilidad de un resultado particular en el momento actual. La predicción se relaciona con el diagnóstico (probabilidad de que una determinada enfermedad esté presente pero aún no se haya detectado) o el pronóstico (probabilidad de desarrollar un resultado futuro una afección).⁷⁶

Los modelos de predicción, tanto de diagnóstico como de pronóstico, cada vez son más abundantes en la literatura médica,⁷⁷ y, a menudo, tienen numerosos modelos de predicción para la misma población objetivo y resultados.⁷⁸ Los modelos de diagnóstico calculan la probabilidad de que un individuo tenga cierta enfermedad.⁷⁷ Estos modelos pueden ser utilizados para derivar a los pacientes para que se realicen más pruebas, para iniciar el tratamiento o para informar a los propios pacientes.⁷⁸ Los modelos de pronóstico se refieren a la probabilidad o el riesgo de que en el futuro ocurra un evento particular en personas de riesgo.⁷⁷ Pueden ser utilizados para tomar decisiones en los cambios preventivos en el estilo de vida, en las intervenciones terapéuticas o las estrategias de monitoreo o para estratificar el riesgo en el diseño y análisis de ensayos aleatorios.⁷⁸

Los estudios de modelos de predicción, tienen como objetivo desarrollar, validar o ajustar un modelo predictivo multivariante. En éstos se utilizan múltiples predictores en combinación, para estimar las probabilidades individuales y guiar la atención individual.⁷⁵ Esta proliferación de modelos de predicción, aumentará aún más con el crecimiento de la medicina personalizada o de precisión.⁷⁸

Existen determinados puntos clave o dominios que tienen que tenerse en cuenta a la hora de desarrollar o validar un modelo predictivo, como son la elección de los predictores, la calibración del modelo, la discriminación o la clasificación.⁷⁴ Estos puntos, junto con otros, quedan reflejados desde el año 2020 en la Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool, que valora el riesgo de sesgo y la aplicabilidad clínica de los modelos de predicción, donde

se determina objetivamente si un modelo es adecuado para la práctica clínica. En numeras revisiones sistemáticas han mostrado esta falta de adecuación, encontrando limitaciones.^{74,79-82}

4. JUSTIFICACIÓN

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

El fenotipo Fried y la escala de FRAIL tienen limitaciones importantes en la práctica clínica, porque ambas requieren de la realización de una entrevista personal con el paciente.^{2,83} El riesgo particular de sufrir fragilidad de un paciente no se puede determinar simplemente examinando la información recogida en la historia clínica electrónica. Sin embargo, sería clínicamente relevante, determinar este riesgo únicamente a partir de los registros médicos de los pacientes, a través de una herramienta de detección para advertir a los médicos de que un paciente tiene un alto riesgo de presentar fragilidad.

Artículo 2 (PeerJ)

Numerosos estudios han evaluado los factores asociados tanto con la fragilidad como con la pre-fragilidad,^{32,84-86} determinando si existe una tendencia entre un mayor grado de fragilidad y cada factor individual estudiado (test de tendencia). Sin embargo, esto no nos permite sacar conclusiones sobre las posibles diferencias entre las etapas de la fragilidad. Esto se puede hacer comparando los grupos de forma independiente (por ejemplo, pre-frágiles frente a no frágiles) utilizando modelos estadísticos independientes (modelos de regresión logística binaria) o un modelo único que evalúa las 3 etapas posibles de forma conjunta (modelos de regresión logística multinomial u ordinal), es decir, sin dejar de lado información. Cuatro estudios transversales han analizado el estado de fragilidad como una variable ordinal (no frágil, pre-frágil y frágil) más que como una variable binaria (frágil vs no frágil) y han estudiado las diferencias entre los grupos; uno de Reino Unido (UK),⁸⁷ otro en Sri Lanka,⁸⁸ otro en China,⁸⁹ y el último en Colombia.⁹⁰ Los dos primeros estudiaron si esta ordinalidad tenía sentido a través de modelos de regresión ordinal y multinomial, y vieron que los últimos tienen un mejor ajuste, es decir, la pre-fragilidad se comporta de manera diferente a la fragilidad, por lo que debe considerarse de forma independiente. Sin embargo, ninguno de los estudios comparó a las personas pre-frágiles con las frágiles, y eso es importante para determinar si existen patrones diferentes entre las dos etapas, para considerar cómo tratar a una persona pre-frágil.

5. HIPÓTESIS

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

A través de variables obtenidas de la historia clínica del paciente, podríamos ser capaces de construir un modelo de predicción, para determinar fragilidad de forma inmediata, sin necesidad de citar al paciente a consulta clínica. Utilizando este modelo de predicción, los médicos podríamos estimar la probabilidad de fragilidad de un paciente en cuestión de segundos; de esta manera, los profesionales de la salud tendrían acceso a una herramienta para permitir una mejor decisión en una población mayor.

Artículo 2 (PeerJ)

Saber las diferencias entre los grupos de personas pre-frágiles y frágiles tendría una gran relevancia clínica, ya que teniendo en cuenta que en un período de cinco años entre una de cada cinco y una de cada ocho personas pasan de pre-frágiles a frágiles,⁹¹⁻⁹³ esto nos proporcionaría información que podría ayudar a los médicos a prevenir o retrasar esta situación.

6. OBJETIVOS

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

- Construir y validar internamente un modelo de predicción de fragilidad en pacientes mayores (≥ 60 años).
- Adaptar el modelo de predicción a un sistema de puntos.
- Integrar el modelo de predicción a una aplicación móvil para Android fácil de usar.

Artículo 2 (PeerJ)

- Determinar si en personas mayores de 60 años, existen diferentes factores demográficos, de estilo de vida y médicos preexistentes, entre la no fragilidad, la pre-fragilidad y la fragilidad, centrándonos especialmente en la comparación entre individuos frágiles y pre-frágiles.

7. RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES PRESENTADAS

7.1. Métodos

7.1.1. Población de estudio

Población mayor o igual a 60 años, que acude a consulta de Atención Primaria en la Comunidad Valenciana (España); la cual tiene un total de casi 5 millones de habitantes y con una edad media que se sitúa en 43.16 años (cifras del año 2018). El sistema sanitario, tanto la Atención Primaria como la Especializada, al igual que en el resto de España, es libre, gratuito y universal para todos sus habitantes.

7.1.2. Diseño del estudio y participante

Estudio observacional transversal que analizó una muestra de pacientes demandantes de los servicios de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana. En los Centros de Salud de Monóvar, Las Acacias y Marina Española (provincia de Alicante, Área de Salud de Elda), y del Puerto de Sagunto (provincia de Valencia, Área de Salud de Sagunto), durante los años 2017 a 2018 se invitó a participar a todos los pacientes que acudieran a los mismos con una edad de 60 ó más años. Por otra parte, son excluidos aquellos pacientes que no desearan participar en el estudio, tuvieran un deterioro cognitivo moderado o severo, vivieran en residencias para persona mayores o pacientes que estuvieran recibiendo atención domiciliaria por parte de otro servicio médico.

7.1.3. Variables y medidas

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

Se definió la variable principal del estudio la presencia de fragilidad. Ésta fue valorada con la escala de FRAIL,^{2,82} considerando que un paciente la presentaba cuando cumplía 3 ó más de los 5 criterios de la escala: fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, asma, artritis, ictus y enfermedades

renales) y pérdida de peso. Estas preguntas fueron realizadas mediante entrevista personal con el propio paciente, dentro de las citas solicitadas por el paciente por otra causa, que duraban alrededor de 5 minutos. La aplicación de esta escala se recomienda en España por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, como herramienta de cribado para la fragilidad,⁷² basándose en la literatura internacional.^{94,95}

También, además de la escala de FRAIL, se empleó el índice de comorbilidad abreviado de Charlson, el cual valora las siguientes comorbilidades:⁹⁶ accidente cerebrovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, demencia, enfermedad arterial periférica, insuficiencia renal crónica y cáncer. A través de la presencia o ausencia de las mismas, este índice nos indica el riesgo de mortalidad de los pacientes en un periodo de 6 meses.⁹⁶ No obstante, para este estudio se empleó cada una de las comorbilidades de forma independiente. También se registraron las siguientes variables clínicas: enfermedad de Parkinson, artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada, déficit auditivo o visual importantes, polifarmacia (al menos 3 fármacos prescritos por sus facultativos) o ingreso hospitalario en el último año. Éstas se corresponden con las variables clínicas contempladas en la definición de anciano frágil de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana y que no estaban presentes en el resto de cuestionarios, como destacan Suay Cantos et al, que se basan en la literatura científica.⁹⁷ Finalmente, aparte de las variables contempladas por los cuestionarios indicados, se obtuvo el sexo, la edad y el haber tenido un diagnóstico previo de fibrilación auricular, y factores relevantes para la fragilidad,^{97,98} utilizando la historia clínica electrónica.

Como predictores candidatos se seleccionaron el sexo y la edad del paciente, junto con aquellas comorbilidades o situaciones clínicas que pudieran repercutir considerablemente en la vida diaria del anciano y, en consecuencia, aumentaran el riesgo de fragilidad: fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica, enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artrosis o enfermedad musculoesquelética avanzada, hipoacusia o déficit visual, polifarmacia, ingreso hospitalario en el

último año, diabetes, demencia y enfermedad vascular periférica. No se consideró ni la diálisis, al haberse presentado un número pequeño de casos, ni el cáncer, por haber gran variabilidad de localizaciones y pronósticos. Para cegar la evaluación, primero se le hicieron al paciente todas las preguntas subjetivas de la variable principal, por lo que las respuestas no estaban relacionadas con los otros predictores.

Artículo 2 (PeerJ)

La variable principal de este estudio fue el estadio de fragilidad, que puede tomar 3 etapas: no frágil, pre-frágil y frágil. Esto se evalúa con la escala de fragilidad de FRAIL, valorando el número de criterios que presenta cada paciente.^{2,99,100} Cada uno de los criterios (fatigabilidad, resistencia, deambulación y comorbilidad y pérdida de peso), fueron obtenidos a través de entrevista personal con el anciano.^{2,99,100}

Como variables secundarias para valorar si se presentaban como factores de riesgo de mayor estadio de fragilidad, se consideraron: edad, sexo, vivir solo, pérdida reciente de la pareja (menor a un año), nivel de ingreso económico [$<$ salario mínimo, salario mínimo – 1.5 · salario mínimo y $>$ 1.5 · salario mínimo; el salario mínimo era aproximadamente 630€ a nivel nacional en el momento de la recogida de datos] y número de comorbilidades totales. En la suma del número de comorbilidades se contemplaron: accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada, depresión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; porque éstas demostraron asociaciones con un mayor nivel de fragilidad.⁸⁷ La justificación de seleccionar los potenciales factores, reside en que en los 3 estudios que han valorado la fragilidad como un continuo con tres etapas,⁸⁷⁻⁸⁹ se han encontrado asociaciones con la edad, el sexo, el estado civil y la cohabitabilidad, pudiendo llegar a confirmar sus hallazgos con nuestros datos. Estas variables se obtuvieron mediante entrevista personal. Finalmente, la edad fue valorada de forma binaria, estableciendo como punto de corte 80 años, pues éste aparece en la definición de anciano frágil,^{3,4,27} además de ser utilizado en estudios anteriores,⁸⁸ siendo el grupo de edad con mayor fragilidad.

7.1.4. Tamaño muestral

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

El tamaño muestral para desarrollar un modelo de predicción debe basarse en la razón de eventos por variable (EPV). Ésta se define como el número total de eventos (casos de fragilidad) dividido entre el número de predictores incluidos en el modelo. El valor del EPV tiene que ser mayor o igual a 10 para tener un tamaño de muestra adecuado. No obstante, se ha visto que en casos de predictores con baja prevalencia, es recomendable subir su valor por lo menos a 20.¹⁰¹ En este estudio hemos exigido que este valor sea de 25, con el objetivo de disminuir el riesgo de overfitting en futuras validaciones externas. No obstante, los estudios de validación externa deben confirmar esto.

Artículo 2 (PeerJ)

El tamaño muestral se calcula para estimar la prevalencia de pre-fragilidad y fragilidad en ancianos de 60 años o más. Esperando encontrar un 39.5% y un 16.9% de pacientes con estas condiciones,⁸⁹ respectivamente, fijando el error tipo I en un 5% y una precisión de un 4%, se necesitarían al menos 574 sujetos en total para pre-fragilidad y 338 para fragilidad. En consecuencia, con 574 pacientes podríamos estimar las dos proporciones con el error planteado.

7.1.5. Métodos estadísticos

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

Las variables fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas, y medias junto con desviaciones estándar (edad). No hubo ningún dato perdido en las variables del estudio. La edad al ser una variable continua, fue estudiada su forma funcional mediante el análisis de potencias (*likelihood ratio test*), encontrándose que la potencia cuadrática no mostraba diferencias con la linealidad de la misma, por lo que fue incluida en el modelo multivariante como predictor lineal. Teniendo en cuenta que teníamos 14 potenciales predictores y que el modelo multivariante no podía contemplar más de 5 (teníamos un total de 126 eventos, $EPV > 25$), se estimaron todos los modelos con uno, dos, tres,

cuatro y cinco predictores, valorando todas las posibles combinaciones posibles (3,472). En todas ellas se valoró el área bajo la curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic) (AUC) y se seleccionó para construir el modelo aquella combinación con AUC máxima, es decir, aquella que presentara mayor discriminación. La calibración del modelo fue valorada mediante calibración suave (splines).¹⁰² La calibración y la discriminación deben ser adecuadas para decir que el modelo es válido y al hacerse sobre la propia muestra donde se ha desarrollado, se trata de una validación interna. Dicha validación fue realizada a través de 1000 muestras bootstrap. Todos los análisis se realizaron con una significación del 5% y de cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado. Los paquetes estadísticos empleados fueron IBM SPSS Statistics 25 y R 3.5.1. Se ha integrado el modelo predictivo en una aplicación móvil para Android (Frailty Predictor), que se puede descargar gratis para todos usuarios de Google Play.

Artículo 2 (PeerJ)

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas. La renta se analizó como una variable cualitativa con el tramo de renta más bajo como punto de referencia. Para la única variable cuantitativa (número de comorbilidades), se calcularon las medias y las desviaciones estándar si estaban distribuidas normalmente; de lo contrario, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Para determinar asociaciones de nuestras variables secundarias con la principal (estadio de fragilidad), al ser ésta última de carácter ordinal, se empleó el Jonckheere-Terpstra test.

De forma multivariada, se estimó un modelo de regresión logística multinomial, en vez de ordinal, pues en la literatura científica se ha visto que tienen carácter diferente en el comportamiento de factores asociados.^{87,88} Con este modelo se compararon los 3 grupos definidos, a través del análisis de las odds ratio ajustadas por todas las variables secundarias. El error tipo I fue del 5% para todos los análisis y para cada parámetro relevante se calculó su intervalo de confianza asociado (CI). El paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25 fue utilizado para la implementación de todos los cálculos.

7.1.6. Cuestiones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda (referencia número: ANFRA15, 28 de septiembre de 2015) y Hospital de Sagunto (número de referencia: ANFRA, 22 de febrero de 2017). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para que sus datos personales y clínicos se utilizarán con motivo de investigación clínica.

7.2. Resultados

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

Sobre un total de 621 ancianos incluidos en el estudio, 126 presentaron fragilidad (20.3%, IC 95%: 17.1-23.5%). En cuanto a las características descriptivas de la muestra estudiada (Tabla 4), se destaca que la media de edad se situó en 73.1 años, que hubo un 43.1% de hombres y alta prevalencia de comorbilidades, oscilando entre 1.1 y 49.4%. Además, la mayoría presentaba polimedicación (72.8%) y la sexta parte había tenido un ingreso hospitalario en el último año (16.7%).

El número de posibles modelos de regresión logística ascendió a 3,472. En total, había 14 predictores (Tabla 4), por lo que los modelos se estimaron de la siguiente manera: 2,002 modelos con cinco predictores, 1,001 con cuatro predictores, 364 con tres, 91 con dos y 14 con un predictor.

Tabla 4. Características descriptivas y odds ratios ajustadas para predecir la fragilidad en el anciano.

Variable	Total n=621 n(%) / $\bar{x} \pm s$	Fragilidad n=126(20.3%) n(%) / $\bar{x} \pm s$	OR Ajustada (IC 95%)	p- valor
Sexo masculino	256(41.2)	34(13.3)	0.43(0.27-0.69)	<0.001
Edad (años)	73.1 \pm 8.0	77.4 \pm 7.9	1.07(1.04-1.10)	<0.001
Fibrilación auricular	61(9.8)	21(34.4)	N/M	N/M
Ictus isquémico	29(4.7)	14(48.3)	N/M	N/M
Enfermedad coronaria	71(11.4)	27(38.0)	N/M	N/M
Enfermedad de Parkinson	7(1.1)	4(57.1)	N/M	N/M
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	43(6.9)	12(27.9)	N/M	N/M
Artrosis o enfermedad musculoesquelética avanzada	307(49.4)	80(26.1)	N/M	N/M
Pérdida auditiva o déficit visual	229(36.9)	60(26.2)	N/M	N/M
Polifarmacia	452(72.8)	121(26.8)	6.95(2.73-17.70)	<0.001
Ingresos hospitalarios en el último año	104(16.7)	41(39.4)	2.81(1.69-4.66)	<0.001
Diabetes	147(23.7)	49(33.3)	1.98(1.25-3.14)	0.004
Demencia	21(3.4)	13(61.9)	N/M	N/M
Enfermedad vascular periférica	38(6.1)	15(39.5)	N/M	N/M

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); N/M, no incluida en el modelo multivariado; OR, odds ratio; $\bar{x} \pm s$, media \pm desviación estándar. Las variables del modelo multivariado son las que tienen OR. Bondad de ajuste del modelo: $\chi^2=6.41$, $p=0.602$ (prueba de Hosmer-Lemeshow); Área bajo la curva ROC=0.78 (error estándar 0.021).

Después de analizar los 3,472 modelos, el que tenía el AUC más alta (0.78) incluyó las siguientes variables como predictores: sexo femenino, edad, polifarmacia, ingreso hospitalario en el último año y diabetes.

Este modelo fue adaptado a sistema de puntos (Figura 3), en donde conociendo estas características para un paciente determinado, podemos determinar el riesgo de presentar fragilidad. Este sistema de puntos fue validado internamente a través de 1000 muestras bootstrap, obteniendo buena discriminación y calibración, al encontrarse una AUC media cercana a 0.80 (Figura 4) y que la curva suave se ajustaba satisfactoriamente a la condición perfecta (observado = esperado) (Figura 5).

Figura 3. Sistema de puntuación para predecir la fragilidad en personas mayores mediante parámetros fáciles de usar.

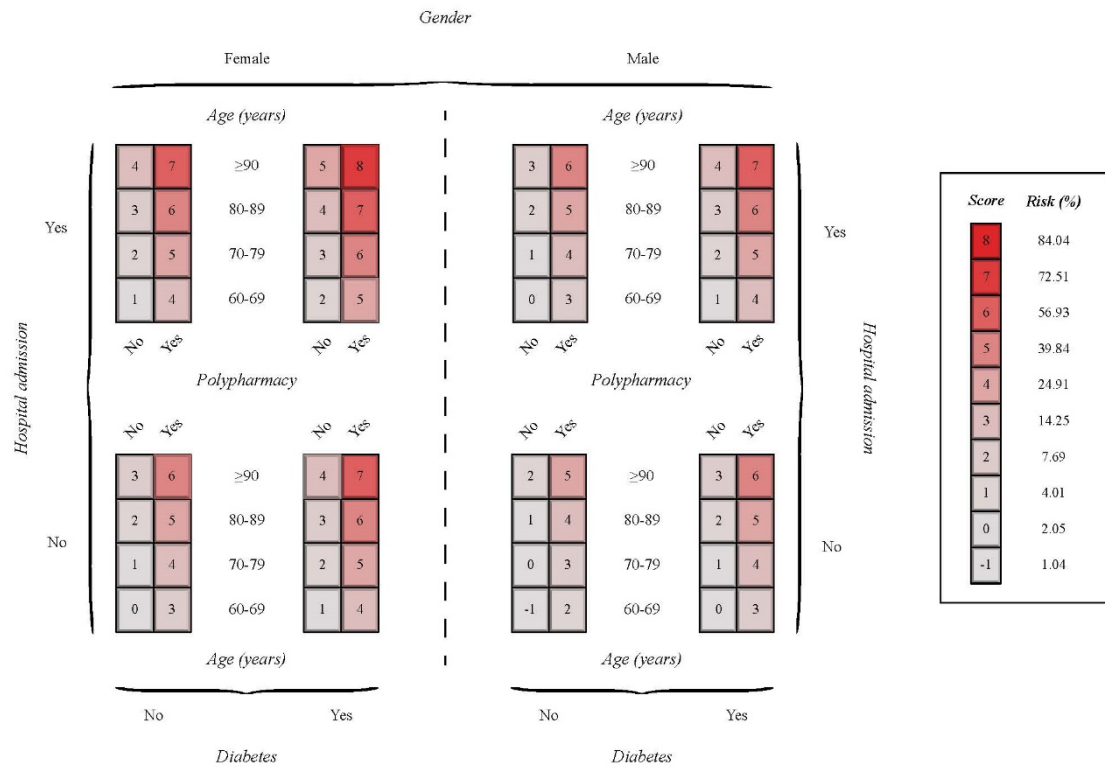
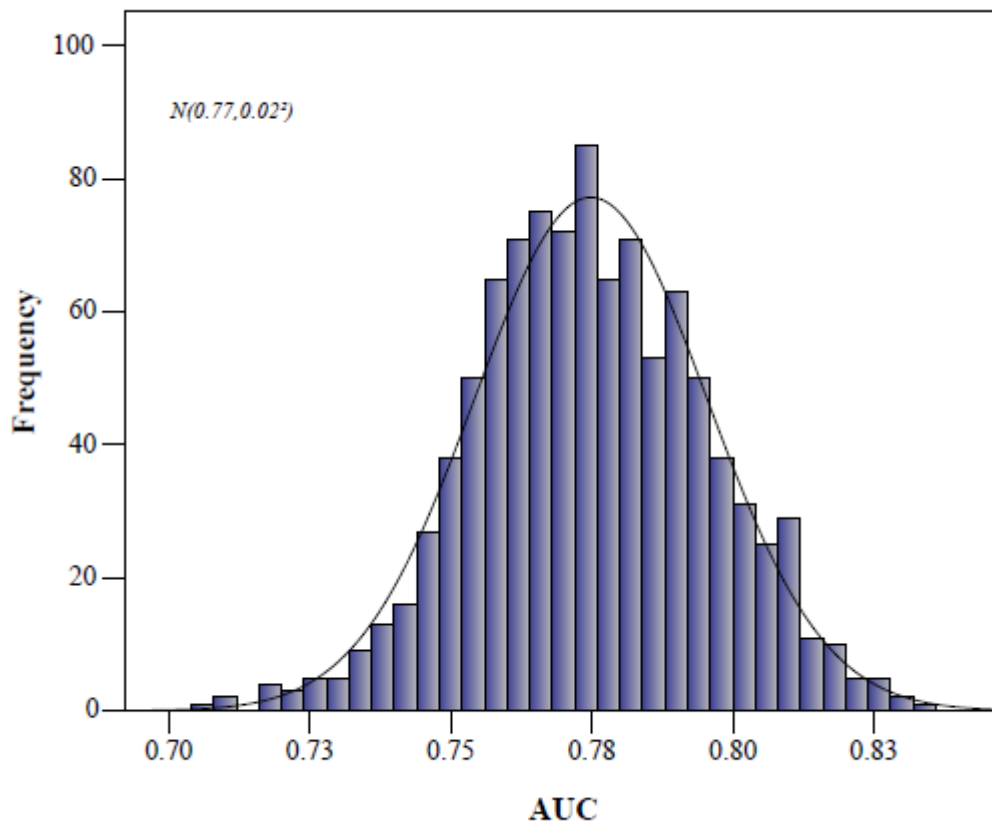
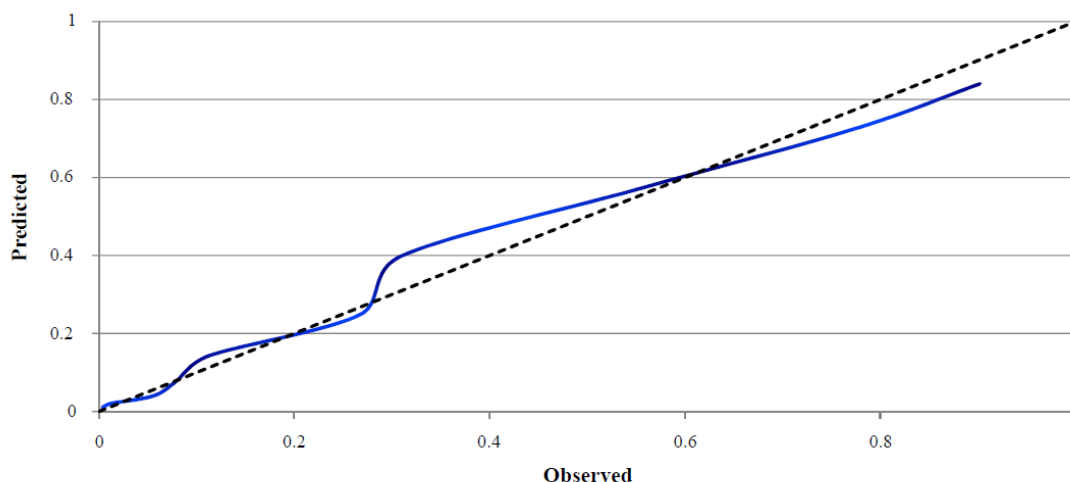


Figura 4. Distribución de la discriminación en la validación interna del sistema de puntuación (bootstrapping).



AUC = área bajo la curva ROC.

Figura 5. Calibración suave en la validación interna del sistema de puntuación (bootstrapping).



Artículo 2 (PeerJ)

Sobre un total de 621 ancianos incluidos en el estudio, 285 fueron pacientes no frágiles (45.9%, IC 95%: 42.0-49.8%), 210 fueron pre-frágiles (33.8%, IC 95%: 30.1-37.5%) y 126 frágiles (20.3%, IC 95%: 17.1-23.5%). Respecto a las variables secundarias de la muestra de estudio (Tabla 5), en lo referente a las características demográficas, se puede destacar que hubo mayor proporción de mujeres (58.6%) y que aproximadamente una de cada cinco personas eran mayores de 80 años de edad (21.4%). Por otra parte, una de cada seis personas no cohabitaba con ninguna otra (16.6%) y que un 30.1% recibía ingresos económicos inferiores al salario mínimo. Por último, el número medio de comorbilidades fue de 1.1.

Tabla 5. Análisis descriptivo y bivariado de los factores asociados a la fragilidad en el anciano.

Variable	Total n=621 n(%) / x±s	No frágil n=285(45.9%) n(%) / x±s	Pre-frágil n=210(33.8%) n(%) / x±s	Frágil n=126(20.3%) n(%) / x±s	p-valor*
Sexo femenino	364(58.6)	148(40.7)	125(34.3)	91(25.0)	<0.001
Edad >80 años	133(21.4)	38(28.6)	48(36.1)	47(35.3)	<0.001
Vivir sólo	103(16.6)	34(33.0)	41(39.8)	28(27.2)	0.004
Pérdida reciente de la pareja	11(1.8)	3(27.3)	6(54.5)	2(18.2)	0.391
Ingresos:					
Bajos (<SM)	187(30.1)	71(38.0)	69(36.9)	47(25.1)	<0.001
Medios (SM-1.5×SM)	228(36.7)	97(42.5)	87(38.2)	44(19.3)	
Altos (>1.5×SM)	206(33.2)	117(56.8)	54(26.2)	35(17.0)	
Número de comorbilidades	1.1±1.0	0.8±0.8	1.2±0.9	1.7±1.1	<0.001

Abreviaciones: n(%), frecuencia absoluta (frecuencia relativa); SM, salario mínimo (630€); x±s, media ± desviación estándar. Comorbilidades incluyen: ictus, cardiopatía isquémica, artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada, depresión, diabetes y enfermedad obstructiva crónica. *, test de Jonckheere-Terpstra.

En relación con los factores asociados con el estadio de fragilidad como continuo (Tabla 5), se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en todas las variables, salvo en la pérdida reciente de la pareja ($p = 0.391$). Estas diferencias residieron en que el estadio de fragilidad era más avanzado en personas de mayor edad, mujeres, cuando éstas vivían solas en su domicilio y existía un menor nivel de ingresos económicos. Finalmente, el número de comorbilidades aumentaba conforme avanzaba el estadio de fragilidad. El análisis dentro de cada grupo de estas diferencias (análisis post-hoc, Tabla 6) mostró que el sexo femenino difería entre el grupo frágil y los otros dos grupos, mientras que vivir solo difirió entre los grupos frágiles y no frágiles. La edad y el número de comorbilidades difirieron entre los tres grupos,

mientras que los ingresos económicos solo difirieron entre los grupos no frágiles y pre-frágiles en la categoría de cantidades más altas.

Tabla 6. Post-hoc con la corrección de Bonferroni del análisis bivariado de los factores significativos ($p < 0.05$) asociados a la fragilidad en los individuos mayores (p -valores).

Variable	Pre-frail vs no frágil	Frágil vs no frágil	Frágil vs pre-frágil	Número de comparaciones	Umbral para la significancia (p -valor)
Sexo femenino	0.093	<0.001	0.014	3	0.017
Edad >80 años	0.006	<0.001	0.004	3	0.017
Vivir solo	0.020	0.007	0.553	3	0.017
Ingresos económicos:					
Bajos (<SM)	0.052	0.010	0.407	9	0.0056
Medios (SM-1.5xSM)	0.093	0.862	0.236		
Altos (>1.5xSM)	<0.001	0.010	0.678		
Número de comorbilidades	<0.001	<0.001	<0.001	3	0.017

Abreviaturas: SM, salario mínimo (630€). Las comorbilidades incluyeron: accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada, depresión, diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuando analizamos los resultados obtenidos en el modelo multinomial (Tabla 7), es importante señalar que tenemos 3 grupos (no frágil, pre-frágil y frágil) y por lo tanto debemos de estudiar comparaciones dos a dos de cada una de las categorías del estadio de fragilidad (pre-frágil versus no frágil, frágil versus no frágil y frágil versus pre-frágil). En primer lugar, se observan diferencias significativas entre el anciano pre-frágil y no frágil, siendo los pre-frágiles de mayor edad, con un número más elevado de comorbilidades y con menores

ingresos económicos; además, quedó cerca de la significación estadística vivir solo, apreciándose que los mayores no frágiles suelen cohabitar más con otra persona. Estos mismos factores se apreciaron cuando comparamos sujetos frágiles y no frágiles, salvo que hubo mayor proporción de mujeres en el grupo de presenta fragilidad. Finalmente, en el análisis de las diferencias entre el individuo frágil y el pre-frágil se determinó que los frágiles eran mayores, de género femenino y con un número mayor de comorbilidades. Si hacemos una síntesis de todos los resultados, podemos decir que los ingresos económicos es el único factor que no muestra variación, existiendo asociación sólo cuando se compara con el grupo de mayores no frágiles. El resto de factores van cambiando conforme avanza el estadio de fragilidad.

Tabla 7. Regresión logística multinomial del estado de fragilidad entre los ancianos.

Variable	Pre-frágil vs no frágil OR (IC 95%)	p-valor	Frágil vs no frágil OR (IC 95%)	p-valor	Frágil vs pre-frágil OR (IC 95%)	p-valor
Sexo femenino	1.05(0.71-1.57)	0.804	1.89(1.11-3.20)	0.019	1.79(1.06-3.03)	0.029
Edad >80 años	1.70(1.04-2.78)	0.036	3.16(1.79-5.56)	<0.001	1.86(1.10-3.13)	0.020
Vivir solo	1.65(0.96-2.84)	0.069	1.73(0.90-3.31)	0.099	1.05(0.58-1.91)	0.880
Pérdida reciente de la pareja	1.13(0.26-4.92)	0.870	0.44(0.07-3.03)	0.408	0.39(0.07-2.11)	0.276
Ingresos económicos:						
Bajos (<SM)	1		1		1	
Medios (SM-1.5xSM)	0.86(0.54-1.37)	0.524	0.54(0.30-0.98)	0.042	0.63(0.36-1.11)	0.109
Altos (>1.5xSM)	0.45(0.27-0.74)	0.002	0.42(0.22-0.77)	0.005	0.93(0.50-1.72)	0.817
Número de comorbilidades	1.79(1.43-2.25)	<0.001	3.12(2.39-4.08)	<0.001	1.74(1.37-2.21)	<0.001

Abreviaciones: IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio ajustada; SM, salario mínimo (630€). Comorbilidades incluyen: ictus, cardiopatía isquémica, artrosis o enfermedad osteoarticular avanzada, depresión, diabetes y enfermedad obstructiva crónica.

7.3. Discusión

7.3.1. Sumario

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

Este trabajo ha construido y validado internamente un sistema de cribado rápido basado en un sistema de puntos, para predecir fragilidad apoyándose en variables clínicas, que están fácilmente disponibles en el historial médico electrónico de un paciente, lo que permite calcular rápidamente este riesgo. Además, éste está integrado en una aplicación móvil para Android, facilitando así a los profesionales de la salud una herramienta para mejorar y tomar las decisiones adecuadas en las personas mayores. El sistema de puntuación tuvo una buena discriminación (AUC = 0.78) y se incluyen como predictores: el sexo, la edad, la polifarmacia, el ingreso hospitalario en el último año y la diabetes. Siendo la calibración satisfactoria.

Artículo 2 (PeerJ)

Este trabajo nos permite señalar que al aumentar las comorbilidades totales y la edad del anciano, aumenta la probabilidad de fragilidad y su estadio. Además, se obtuvo que no existen diferencias entre anciano pre-frágil y no frágil con respecto a ser mujer, habiendo mayor proporción de mujeres únicamente en el estadio más avanzado de fragilidad. Con respecto a los ingresos económicos, entre los ancianos pre-frágiles y frágiles no presentan ninguna diferencia, mientras que los mayores no frágiles tienen ingresos más altos que el resto, siendo por tanto un factor protector.

7.3.2. Fortalezas y limitaciones

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

La principal fortaleza del estudio es la idea clínica, donde se desarrolla y valida internamente un modelo de predicción para calcular el riesgo de fragilidad en unos segundos, utilizando variables clínicas presentes en la historia clínica electrónica del paciente, sin necesidad de citarlo y así poder calcular el riesgo

de fragilidad. Conocer el riesgo de fragilidad es relevante ya que esto es un importante predictor de eventos adversos graves en ancianos, siendo el más importante la mortalidad (hasta el 45% a un año en los frágiles).^{1,5-7} La fragilidad se convierte así en un estado previo a la discapacidad, cuyo cribado puede permitir implementar medidas de prevención primaria y secundaria en una población en alto riesgo de presentar eventos adversos.⁸

Por otro lado, el estudio se basa en la metodología estadística recomendada por los principales expertos en el desarrollo de modelos predictivos en Ciencias de la Salud y se acompaña de una buena potencia (AUC media cercana a 0.80).⁷⁷ Además, la aplicabilidad del modelo para el clínico es muy simple, ya que se puede utilizar tanto el sistema de puntos como la aplicación móvil. Y ambos, no requieren que el paciente esté presente, a diferencia de las herramientas actualmente disponibles para identificar la fragilidad. Por último, se han usado cuestionarios validados para la población de referencia y todos los datos se registraron de forma cuidadosa, rigurosa y metódica.

Como limitaciones, se asume que el estudio presenta un sesgo de selección, el muestreo no es aleatorio, sino que se estudian las visitas a demanda de pacientes de 60 ó más años que acuden a consulta de los centros de salud. El corte de la edad de la muestra para realizar un estudio de fragilidad se sustenta en una revisión sistemática.¹⁰³ Para generalizar los resultados hubiese sido mejor realizar un muestreo aleatorizado y estratificado en todas las visitas realizadas en dicho centro. De todas formas, se asume, que en las consultas de los centros de salud no existen grandes diferencias entre los grupos de edad y sexo.¹⁰⁴ En último lugar, nos gustaría destacar que se ha realizado un análisis multivariante en la predicción de variables para minimizar el sesgo de confusión, seleccionando el modelo que mejor predice la fragilidad entre un total de casi 3,500.

Artículo 2 (PeerJ)

Con respecto a las posibles limitaciones de nuestro estudio, podríamos haber cometido un sesgo de selección, pues el muestreo es consecutivo y no aleatorio, y la muestra se ha extraído de la población que acude al centro de

salud, por lo que los resultados podrían variar en la población general. En lo referente al sesgo de información, éste se ha minimizado empleando cuestionarios validados, analizado mayoritariamente variables objetivas y hemos sido muy rigurosos en la recogida de la información, obteniendo todos los datos de forma primaria y no con registros clínico retrospectivos. Por último, para minimizar el sesgo de confusión, se realiza un análisis multivariante, a través de un modelo que tiene en cuenta las 3 etapas de la fragilidad, lo cual arroja mayor información que valorar únicamente la fragilidad.

Además, analizamos una muestra selectiva de atención primaria, en lugar de utilizar una selección aleatoria, por lo que los participantes puede que no sean representativos de la población. No obstante, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes de esta edad padecen trastornos crónicos y, por tanto, acuden a su centro sanitario (lugar de tratamiento en España) para que su médico de familia controle sus enfermedades y les prescriba o adapte la medicación. Además, el número de factores para los que se evaluaron las asociaciones con la fragilidad podría ser limitado. En consecuencia, sería interesante abordar otros factores en estudios futuros.

Usamos la etapa de fragilidad como una variable con 3 categorías en lugar de solo binaria, proporcionando así más información. Esto es importante, ya que al aplicar modelos matemáticos, no se debe omitir ninguna información que esté disponible, con variables cuantitativas para estudiar su forma funcional y con variables cualitativas para no crear grupos para dicotomizar.⁹⁴ Además, no tener los datos del fenotipo de fragilidad disponibles con las medidas de rendimiento podría ser una limitación del estudio actual, ya que utilizamos la escala de FRAIL. Finalmente, sería interesante obtener características demográficas para brindar una mayor posibilidad de encontrar factores que ayuden a predecir mejor el estado de fragilidad. Por ejemplo, habría sido útil incluir variables relacionadas con la actividad física reciente y a lo largo de la vida, así como con los comportamientos nutricionales, relacionados con el alcohol y el tabaquismo. Asimismo, las transiciones de la vida como la jubilación, el diagnóstico de una afección médica importante o el traslado de un

tipo de residencia a otro (incluso de una casa a un apartamento) podrían haber sido útiles para ser evaluadas.

7.3.3. Comparación con la literatura existente

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

En la práctica clínica es muy difícil diagnosticar utilizando el fenotipo de Fried, aunque es la herramienta más ampliamente utilizada en la investigación de fragilidad, pero está basada en instrumentos complejos y apartados de la práctica clínica habitual.^{2,99} Con respecto a la escala de FRAIL, ésta se usa en condiciones de práctica clínica habitual, pero se precisa de tiempo para realizar las 5 preguntas de las que consta el cuestionario, tiempo escaso en la práctica clínica diaria en España, al igual que en otros países. En este estudio, el modelo de predicción de fragilidad para personas mayores está adaptado a un sistema de puntos, donde con rapidez el clínico puede estimar la probabilidad de fragilidad en sus pacientes, proporcionando un instrumento para mejorar y tomar las decisiones adecuadas en la población de mayor edad.

La prevalencia de fragilidad identificada en la muestra de estudio (20.3%) estaba dentro del rango internacional (5.0 a 58.0%).¹⁰⁵

Con respecto al modelo de predicción del riesgo de fragilidad, los factores predictores que se utilizan son los siguientes: sexo, mayor edad, polifarmacia, ingreso hospitalario en el último año y diabetes. Entre estos factores encontrados en el sistema de puntos para la detección de fragilidad, ha sido completamente esperado obtener, la edad, la polifarmacia y el ingreso hospitalario en el último año, pues son variables clínicas contempladas en la definición de anciano frágil de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana.¹⁰⁶ Por otro lado, la diabetes es un factor que forma parte del Índice de Comorbilidad abreviada de Charlson. La pluripatología y los tres grandes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia), están más unidos a los pacientes con alteraciones cognitivas, que al resto de la población mayor.¹⁰⁷ Respecto al sexo, aunque no está en ninguna escala de las utilizadas en el estudio, las mujeres suelen presentar una

mayor asociación con el riesgo de sufrir deterioro cognitivo, independientemente de la edad y de otros marcadores, de manera muy consistente, sea cual sea el ámbito estudiado.^{2,108}

Artículo 2 (PeerJ)

Hay cuatro trabajos que analizaron la fragilidad como una variable ordinal, ésta fue medida en tres casos con el Fenotipo de fragilidad de Fried, utilizando en el estudio de China, como nosotros, la escala FRAIL.⁸⁷⁻⁹⁰ Aunque utilizar la misma escala es mejor para hacer comparaciones en la fragilidad, intentaremos realizar esta comparación asumiendo las limitaciones.

Respecto a la prevalencia de las tres posibles etapas de fragilidad, el 45.9% de los participantes de nuestro estudio no eran frágiles. Esta proporción fue mayor (59%) en el estudio realizado en el Reino Unido. Sin embargo, la muestra del estudio del Reino Unido incluyó a individuos de 37 años o más, lo que explica estas diferencias.⁸⁷ Por el contrario, el porcentaje de pre-fragilidad encontrado en este estudio fue similar a nuestros hallazgos y a los del estudio de chino.^{88,89} En el caso de Sri Lanka y Colombia, sin embargo, la pre-fragilidad aumentó porque los estudios se realizaron en áreas rurales donde suele haber mayor pre-fragilidad y fragilidad. Finalmente, la prevalencia de fragilidad en nuestra muestra fue del 20.3%, muy similar a los valores de los estudios de Sri Lanka, Colombia y China,⁸⁸⁻⁹⁰ pero considerablemente más alto que el estudio del Reino Unido (3%), probablemente debido al punto de corte de edad como criterio de selección.⁸⁷

El análisis de los factores asociados con la etapa más alta de fragilidad mostró que, a diferencia de nuestro estudio, el estudio chino no comparó por grupos (pre-frágil versus no frágil, frágil versus no frágil) y asumió que los factores asociados con la fragilidad siguen un orden natural (modelo ordinal),⁸⁹ mientras que los estudios del Reino Unido, Colombia y Sri Lanka,^{87,88,90} junto con nuestro estudio, utilizamos una regresión logística multinomial. Además, el estudio chino evaluó principalmente factores psicosociales,⁸⁹ que no hemos abordado en nuestro estudio, lo que dificulta comparar nuestros resultados con los de este estudio.

Entre los factores estudiados que resultaron estadísticamente significativos en varias de las tres comparaciones (pre-frágil versus no frágil, frágil versus no frágil, pre-frágil versus frágil), encontramos diferencias con respecto a la edad, al sexo y al nivel de ingresos económicos, así como en el número de comorbilidades. En cuanto a la edad y el sexo, nuestros resultados son totalmente consistentes con los del estudio chino, encontrando un estadio de mayor fragilidad a medida que aumenta la edad y en las mujeres.⁸⁹ Por el contrario, el estudio de Sri Lanka encontró que solo el grupo frágil era mayor que el grupo no frágil, con una asociación muy fuerte a partir de los 75 años y con odds ratios muy relevantes.⁸⁸ Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el aumento en el número de mujeres en los grupos pre-frágiles o frágiles en comparación con el grupo no frágil.⁸⁸ En el estudio del Reino Unido, los resultados para la edad en el grupo pre-frágil versus no frágil son similares y significativos, mientras que entre los grupos frágiles y no frágiles parece haber una asociación directa con la edad, es decir, la fragilidad aumenta con la edad. En cuanto al sexo, había más mujeres tanto en el grupo pre-frágil como en el frágil que en el grupo no frágil. No obstante, debemos tener en cuenta que este estudio no contempló solo a personas mayores (edad ≥ 37 años).⁸⁷ Finalmente, los resultados del estudio de Colombia están totalmente de acuerdo con los de nuestro trabajo, ya que también encontramos una mayor proporción de mujeres y una mayor edad a medida que aumentaba el estadio de fragilidad.⁹⁰ Cuando examinamos los cuatro estudios juntos, parece haber una asociación clara con la edad en el grupo frágil, pero las otras asociaciones cambian según la población, lo que podría deberse a diferencias socioculturales.

Otro factor estudiado fueron los ingresos económicos. En el estudio chino no se evaluó directamente la renta, aunque parece que cuanto mayor es el nivel educativo, menor es la etapa de fragilidad, por lo que esta puede estar indirectamente vinculada a la renta.⁸⁹ En el Reino Unido, los ingresos económicos se asociaron claramente con un nivel socioeconómico más bajo y una mayor prevalencia de pre-fragilidad y fragilidad frente a la no fragilidad.⁸⁷ Finalmente, en el estudio de Sri Lanka, los resultados relacionados con los ingresos económicos no alcanzaron significación, aunque se observó una

tendencia creciente entre la etapa de mayor fragilidad y los ingresos económicos más bajos.⁸⁸ En resumen, parece indicada una asociación inversa entre el nivel de ingresos económicos y un estadio de mayor fragilidad. El factor final evaluado fueron las comorbilidades, que solo se evaluaron en los estudios de Reino Unido y Colombia. El primero mostró que la pre-fragilidad y, más aún, la fragilidad se asocian a la multimorbilidad,⁸⁷ como en nuestro estudio. Sin embargo, el estudio de Columbia solo encontró diferencias en este aspecto entre los grupos frágiles y no frágiles.⁹⁰ Esta discrepancia puede deberse a que este estudio agrupó el número de comorbilidades en forma binaria, estableciendo un punto de corte de ≥ 3 , lo que podría resultar en una falta de significación.

Los estudios que solo evaluaron tendencias,^{32,84-86} utilizaron principalmente el fenotipo Fried. La comparación de sus resultados con los factores también utilizados por nosotros muestra la concordancia total por edad, sexo femenino y número de comorbilidades. Estos estudios también evaluaron varios otros factores, como el nivel educativo, que pueden estar relacionados con los ingresos económicos, obteniendo un resultado similar al nuestro. Sin embargo, otros factores estudiados incluyeron condiciones clínicas y sociales (acudir a un centro de salud u hospital, sentirse solo, salud autopercebida...), que no son comparables a los factores evaluados en nuestro estudio.^{32,84-86}

7.3.4. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

De los resultados obtenidos en este estudio, respecto a la utilidad clínica, se dispondrá de una herramienta que determinará rápidamente qué anciano tiene riesgo de fragilidad, a través del uso de la historia clínica electrónica del paciente y del uso de la aplicación móvil. Para aquellas personas mayores con riesgo de sufrir fragilidad, se puede programar una cita con el médico de atención primaria, para que se puedan poner en marcha intervenciones para

evitar un aumento de la mortalidad; tales intervenciones podrían incluir una combinación del entrenamiento de fuerza muscular y administrar suplementos con proteínas.¹⁰⁹

La utilidad clínica, la cual está definida por los resultados obtenidos en la curva ROC, indica que el sistema de puntos obtenido presenta una buena capacidad predictiva y se podría utilizar en la práctica clínica; tanto, para la prevención como para el diagnóstico de fragilidad. Sin embargo, primero debe validarse externamente determinando la discriminación y la calibración en otras áreas geográficas.

Dado todo lo que la fragilidad conlleva para la persona mayor y su entorno familiar, estas personas deben recibir una intervención integral para evitar un rápido deterioro y fragilidad, por ello, las personas con más riesgo son las mujeres mayores que sufren de diabetes, toman muchos medicamentos y han ingresado en el hospital en los últimos 12 meses.

Otro resultado relevante de este estudio es que un paciente polimedcado tiene seis veces más riesgo de presentar fragilidad que un paciente que no lo esté. Obviamente, esto está asociado con multimorbilidad. Por ello, una recomendación importante sería el llevar una alimentación adecuada y equilibrada, que se sustente en una dieta rica en proteínas y, al mismo tiempo, se debería de realizar ejercicio físico a diario, tanto aerobio como anaeróbico.¹⁰⁹ Además, los sistemas sanitarios deberían ofrecer una atención integral a una población mayor cada vez más envejecida y debe ser capaz de proporcionar un seguimiento más estrecho.¹⁰⁹

Artículo 2 (PeerJ)

Este estudio transversal encontró diferencias entre los adultos mayores no frágiles, pre-frágiles y frágiles en cuanto al sexo, edad, número de trastornos e ingresos económicos. Este diseño abre otras líneas de investigación basadas en nuestros resultados. La primera implicación en la práctica clínica se refiere a la detección de fragilidad. Es decir, como las personas de 60 años o más que tienen uno o más factores encontrados en este estudio tienen un mayor riesgo

de ser frágiles (el ser mujer, de mayor edad, mayor número de comorbilidades y menores ingresos económicos). Estas personas deben ser evaluadas en atención primaria para ver si tienen fragilidad. Esto podría permitir una detección temprana o incluso revertir la etapa en la que se encuentren al diagnóstico (principalmente de frágil a pre-frágil). En segundo lugar, se podrían considerar intervenciones basadas en actividades preventivas en las personas mayores, con especial atención a aquellas personas que presentan alguno de los factores aquí encontrados. El objetivo de estas intervenciones sería reducir la probabilidad de complicaciones asociadas a la fragilidad.^{3,4,27} Ambos aspectos darían como resultado una mejor calidad de vida para las personas mayores que asisten a los centros de atención primaria y posiblemente reducirían los costes sanitarios, siendo de gran importancia el promover la detección de estas condiciones que favorecen la fragilidad, para prevenirla precozmente.

8. CONCLUSIÓN

Artículo 1 (British Journal of General Practice)

- Se ha construido y validado internamente un sistema de puntos para detectar la fragilidad en personas de 60 ó más años, a partir de parámetros sencillos de obtener y registrar en la historia clínica electrónica, y sin que el paciente acuda a consulta de atención primaria.

Artículo 2 (PeerJ)

- Entre las personas de 60 años y más que acuden a atención primaria, se encontraron diferencias en el sexo, la edad, los ingresos económicos y el número de comorbilidades entre las personas pre-frágiles y frágiles. Había más probabilidad de pertenecer al grupo frágil si el individuo era una mujer, de mayor edad, tenía un mayor número de comorbilidades y menores ingresos económicos.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Abizanda Soler P, Gómez Pavón J, Martín Lesende I, Baztán Cortés JJ. Frailty detection and prevention: A new challenge in elderly for dependence prevention. *Med Clin (Barc)* 2010; **135**: 713–9.

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

3 Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie L. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994; **150**: 489–95.

4 Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med* 2016; **31**: 3–10.

5 Coelho T, Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Frailty as a predictor of short term adverse outcomes. *PeerJ* 2015; **3**: 11–21.

6 Peace S, Wahl HW, Mollenkopf H, Oswald F. Environment and ageing. In: Bond J, Peace S, Ditmann-Kohli F, Westerhof G, editors. *Ageing in Society*. London, UK: Sage Publications; 2007. p. 209–34.

7 Zaslavsky BH, de Vugt ME, Verhey FR, Kempen GI. Are physically frail older persons more at risk of adverse outcomes if they also suffer from cognitive, social, and psychological frailty? *Eur J Ageing* 2014; **11**: 213–9.

8 Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol Ser A Biol Med Sci* 2007; **62**: 722–7.

9 Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008; **52 (Suppl. 1)**: 6–11.

10 Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 896–904.

11 Fang X, Shi J, Song X, Mitnitski A, Tang Z, Wang C, et al. Frailty in relation to the risk of falls, fractures, and mortality in older Chinese adults: results from the Beijing longitudinal study of aging. *J Nutr Health Aging* 2012; **16**: 903–7.

12 Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; **381**: 752-62.

13 Global Aging Research Network. *White book on frailty*. Washington DC, USA: International Association of Gerontology and Geriatrics; 2016.

14 United Nations. *World Population Ageing 2015*. New York, NY, USA: United Nations; 2015, (ST/ESA/SER.A/390).

15 Abizanda Soler P, Romero Rizos L, Luengo Márquez C, Sánchez Jurado PM, Jordán Bueso J. *Medicina geriátrica: Una aproximación basada en problemas*, ed. Elsevier-Masson, 2012.

16 Kuzuya M. Process of physical disability among older adults—contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci* 2012; **74**: 31–7.

17 Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011; **27**: 1–15.

18 Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011; **9**: 387–90.

19 Conroy S. Defining frailty—the Holy Grail of geriatric medicine. *J Nutr Health Aging* 2009; **13**: 389.

20 Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty syndrome in geriatric medicine. *Am J Med Sci* 2012; **344**: 395–8.

-
- 21 Gielen E, Verschueren S, O'Neill TW, Pye SR, O'Connell MD, Lee DM, et al. Musculoskeletal frailty: a geriatric syndrome at the core of fracture occurrence in older age. *Calcif Tissue Int* 2012; **91**: 161–77.
- 22 Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhane J, LoebM, Mitnitski A, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010; **11**: 547–63.
- 23 Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014; **9**: 433–41.
- 24 Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med* 2011; **27**: 17–26.
- 25 Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009; **55**: 539–49.
- 26 Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; **166**: 418–23.
- 27 Whitson HE, Purser JL, Cohen HJ. Frailty thy name is Phrailty?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; **62**: 728–30.
- 28] Vellas B. White book on frailty: IAGG; 2016.
- 29 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**: 255–63.
- 30 Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 2019; **394**: 1365–75.
- 31 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.

32 Abizanda P, Sánchez Jurado PM, Romero L, Paterna G, Martínez-Sánchez E, Atienzar-Núñez P. Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: The Frailty and Dependence in Albacete Study. *Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 1356–59.

33 García FJ, Gutiérrez G, Alfaro A, Amor MS, de los Ángeles M, Escribano MV. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo study for healthy aging. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 852–6.

34 Castell MV, Otero A, Sánchez MT, Garriado 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**: 520–7.

35 Castell MV, Sánchez M, Julián R, Queipo R, Martín S, Otero A. Frailty prevalence and slow walking speed in persons age 65 and older: implications for primary care. *BMC Fam Prac* 2013; **14**: 86.

36 Fernandez-Bolaños M, Otero A, Zunzunegui MV, Beland F, Alarcón T, De Hoyos C, et al. Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 2370–1.

37 Ferrer A, Formiga F, Plana-Ripoll O, Tobella MA, Gil A, Pujol R, et al. Risk of falls in 85-year-olds is associated with functional and cognitive status: the Octabaix Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; **54**: 352–6.

38 Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Montero A, Sanz H, Pujol R, et al. Utility of geriatric assessment to predict mortality in the oldest old: the Octabaix study 3-year follow-up. *Rejuvenation Res* 2013; **16**: 279–84.

39 Jürschik P, Escobar MA, Nuin C, Botigué T. Criterios de fragilidad del adulto mayor. Estudio piloto. *Aten Primaria* 2011; **43**: 190–6.

40 Jürschik P, Nuin C, Botigué T, Escobar MA, et al. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRELLE survey. *Arch Geront Geriatr* 2012; **55**: 625–31.

41 Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *JAGS* 2012; **60**: 1487–92.

42 Ferrer A, Badía T, Formiga F, Sanz H, Megido MJ, Pujo R, et al. Frailty in the oldest old: prevalence and associated factors. *JAGS* 2013; **61**: 294–6.

43 Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 1321–30.

44 Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012; **15**: 213–9.

45 Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Anker SD, von Haehling S, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2015; **6**: 278–86.

46 Hoogendijk EO, van Hout HP, Heymans MW, van der Horst HE, Frijters DH, Broese van Groenou MI, et al. Explaining the association between educational level and frailty in older adults: results from a 13-year longitudinal study in the Netherlands. *Ann Epidemiol* 2014; **24**: 538–44.

47 Ho YY, Matteini AM, Beamer B, Fried L, Xue QL, Arking DE, et al. Exploring biologically relevant pathways in frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; **66**: 975–9.

48 Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; **64**: 1049–57.

49 Bortz W. Human aging—normal and abnormal. In: Jahnigen DW, Schrier RW, eds. *Geriatric Medicine*. Cambridge, MA, USA: Blackwell Science; 1996. pp 3–17.

50 Heuberger RA. The frailty syndrome: a comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2011; **30**: 315–68.

51 Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci* 2014; **6**: 192.

52 Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and respiratory impairment in older persons. *Am J Med* 2012; **125**: 79–86.

53 Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1616–21.

54 Abadir PM. The frail renin–angiotensin system. *Clin Geriatr Med* 2011; **27**: 53–65.

55 Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferruci L, Guralnik JM. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women’s Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; **60**: 729–35.

56 Walston J, McBurnie MA, Newman A, Russell PT, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 2333–41.

57 Jurschik Giménez P, Escobar Bravo MA, Nuin Orrio C, Botigé Satorra T. Criterios de fragilidad del adulto mayor. Estudio piloto. *Aten Prim* 2011; **43**: 190–6.

58 Sullivan DH, Patch GA, Walls RC, Lipschitz DA. Impact of nutrition status on morbidity and mortality in a select population of geriatric rehabilitation patients. *Am J Clin Nutr* 1990; **51**: 749–58.

59 Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2001; **49**: 1309–18.

60 Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015; **10**:1947–58.

61 Castrejón Pérez R, Borges Yáñez S. Frailty from an oral health point of view. *J Frailty Aging* 2014; **3**:180–6.

62 Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010; **464**: 529–35.

63 Miller DB, O’Callaghan JP. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res Rev* 2005; **4**: 123–40.

64 Panegyres PK. The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *QJM* 2004; **97**: 555–67.

65 Luo XG, Ding JQ, Chen SD. Microglia in the aging brain: relevance to neurodegeneration. *Mol Neurodegener* 2010; **5**: 12.

66 Cunningham C, Wilcockson DC, Campion S, Lunnon K, Perry VH. Central and systemic endotoxin challenges exacerbate the local inflammatory response and increase neuronal death during chronic neurodegeneration. *J Neurosci* 2005; **25**: 9275–84.

67 Eeles EM, White SV, O’Mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing* 2012; **41**: 412–16.

68 Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine* 2009; **46**: 319–24.

69 Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; **12**: 433–50.

70 Ministerio de Sanidad y Consumo. *1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España. Prevención de la dependencia en las personas mayores*. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.

71 Martín Lesende I, Álvarez Solar M, Benítez del Rosario MA, Espinosa Almendro JM, Gorroñoigoitia Iturbe A, Muñoz Cobos F, Regato Pajares P. *Atención al anciano. Grupo de trabajo de Atención al Anciano de la semFYC*. Madrid, España: Ediciones Eurobook; 1997.

72 Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. *Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS*. Madrid, Spain: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Centro de Publicaciones; 2014.

73 de Hoyos MC, Gorroñoigoitia A, Martín I, Baena JM, López-Torres J, Magán P, et al. Actividades preventivas en los mayores. Actualización PAPPS 2018. *Aten Primaria* 2018; **50**: 109–24.

74 Martín I, Martín A, Moliner C, Aguilera L. Envejecimiento activo, la mejor “receta” para prevenir la dependencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2007; **42**: 4–6.

75 Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. Evolución histórica del término “Fragilidad”. Realidad actual. In: Ramos Cordero P, ed. *Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Fragilidad y nutrición en el anciano*. Madrid, Spain: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2014.

76 Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins G, et al; PROBAST Group. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med* 2019; **170**: 51–8.

77 Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11**: e1001744.

78 Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med* 2019; **170**: W1–33.

79 Palazón Bru A, Mares García E, López Bru D, Mares Arambul E, Folgado de la Rosa DM, Carbonell Torregrosa MLÁ, et al. A critical appraisal of the clinical applicability and risk of bias of the predictive models for mortality and recurrence in patients with oropharyngeal cancer: Systematic review. *Head Neck* 2020; **42**: 763–73.

80 Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0*. The Cochrane Collaboration; 2010.

81 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; **151**: 264–9.

82 McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA* 2018; **319**: 388–96.

83 Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; **35**: 526–9.

84 Hoogendijk EO, Suanet B, Dent E, Deeg DJ, Aartsen MJ. Adverse effects of frailty on social functioning in older adults: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Maturitas* 2016; **83**: 45–50.

85 Langholz PL, Strand BH, Cook S, Hopstock LA. Frailty phenotype and its association with all-cause mortality in community-dwelling Norwegian women and men aged 70 years and older: The Tromsø Study 2001–2016. *Geriatr Gerontol Int* 2018; **18**: 1200–5.

86 Jacobsen KK, Jepsen R, Lembeck MA, Nilsson C, Holm E. Associations between the SHARE frailty phenotype and common frailty characteristics: evidence from a large Danish population study. *BMJ Open* 2019; **9**: e032597.

87 Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 497 UK Biobank participants. *Lancet Public Health* 2018; **3**: e323–32.

88 Siriwardhana DD, Weerasinghe MC, Rait G, Falcaro M, Scholes S, Walters KR. Prevalence of frailty in rural community-dwelling older adults in Kegalle district of Sri Lanka: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2019; **9**: e026314.

89 Ye B, Gao J, Fu H. Associations between lifestyle, physical and social environments and frailty among Chinese older people: a multilevel analysis. *BMC Geriatrics* 2018; **18**: 314.

90 Curcio CL, Henao GM, Gomez F. Frailty among rural elderly adults. *BMC Geriatr* 2014; **14**: 2.

91 Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, et al. Transitional status and modifiable risk of frailty in Japanese older adults: A prospective cohort study. *Geriatr Gerontol Int* 2018; **18**: 1562–6.

92 Herr M, Cesari M, Landre B, Ankri J, Vellas B, Andrieu S; MAPT/DSA Study Group. Factors associated with changes of the frailty status after age 70: Findings in the MAPT study. *Ann Epidemiol* 2019; **34**: 65–70.e1.

93 Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019; **50**: 81–8.

94 Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; **16**: 601–8.

95 Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 1478–86.

96 Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 1003–9.

97 Mello Ade C, Engstrom EM, Alves LC. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2014; **30**: 1143–68.

98 Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, Manes E, Vetrano DL, Bernabei R, et al. Frailty and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; **56**: 33–8.

99 Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. 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**: 625–34.

100 Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; **35**: 526–9.

101 Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol* 2016; **76**: 175–82.

102 Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Cortés-Castell E, López-Cascales MT, Gil-Guillén VF. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression models. *PLoS One* 2017; **12**: e0176726.

103 Mello Ade C, Engstrom EM, Alves LC. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2014; **30**: 1143–68.

104 Pedrera Carbonell V, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D, Prieto Erades I, Schwarz Chavarri G, Moya García I. Characteristics of health care demand in family medicine clinics in a health area of the community of Valencia. *Aten Primaria* 2005; **35**: 82–8.

105 Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Clarfield AM. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 2129–38.

106 Suay Cantos AL, Ortega Roig M, Mendo Serrano O, Simó Falco MD. Anciano frágil: Guía de Actuación Clínica en AP. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/docs/dac/guiasap03ancianofragil.pdf> (Acceso 2 de octubre de 2019).

107 Hervás A, García de Jalón E. Situación cognitiva como condicionante de fragilidad en el anciano. Perspectiva desde un centro de salud. *An Sist Sanit Navar* 2005; **28**: 35–47.

108 Urbina Torija JR, Flores Mayor MJ, García Salazar MP, Rodríguez Estremera E, Torres Buisan L, Torrubias Fernández RM. El anciano de riesgo en la provincia de Guadalajara. *Aten Primaria* 2004; **34**: 293–9.

109 Travers J, Romero-Ortuno R, Bailey J, Cooney MT. Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. *Br J Gen Pract* 2019. **69**: e61–9.

10. ANEXOS

Vanessa Aznar-Tortonda, Antonio Palazón-Bru, David Manuel Folgado-de la Rosa, Virginia Espínola-Morel, Bierca Fermina Pérez-Pérez, Ana Belén León-Ruiz and Vicente Francisco Gil-Guillén

Detection of frailty in older patients using a mobile app:

cross-sectional observational study in primary care

Abstract

Background

The main instruments used to assess frailty are the Fried frailty phenotype and the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight (FRAIL) scale. Both instruments contain items that must be obtained in a personal interview and cannot be used with an electronic medical record only.

Aim

To develop and internally validate a prediction model, based on a points system and integrated in an application (app) for Android, to predict frailty using only variables taken from a patient's clinical history.

Design and setting

A cross-sectional observational study undertaken across the Valencian Community, Spain.

Method

A sample of 621 older patients was analysed from January 2017 to May 2018. The main variable was frailty measured using the FRAIL scale. Candidate predictors were: sex, age, comorbidities, or clinical situations that could affect daily life, polypharmacy, and hospital admission in the last year. A total of 3472 logistic regression models were estimated. The model with the largest area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was selected and adapted to the points system. This system was validated by bootstrapping, determining discrimination (AUC), and calibration (smooth calibration).

Results

A total of 126 (20.3%) older people were identified as being frail. The points system had an AUC of 0.78 and included as predictors: sex, age, polypharmacy, hospital admission in the last year, and diabetes. Calibration was satisfactory.

Conclusion

A points system was developed to predict frailty in older people using parameters that are easy to obtain and recorded in the clinical history. Future research should be carried out to externally validate the constructed model.

Keywords

frail elderly; frailty; general practice; mobile applications; statistical models.

INTRODUCTION

Frailty can be considered a biological syndrome of diminishing functional reserves and resistance to stressors, because of the cumulative decline of multiple physiological systems.^{1,2} As it produces preventable situations in older people, such as early mortality, its diagnosis is important.³⁻⁶ Frailty, therefore, becomes a state prior to disability, and screening can allow primary and secondary prevention measures to be implemented in those people at high risk of adverse events.⁷⁻¹⁰

Different scales have been used to assess frailty, including the:

- Fried phenotype of frailty;
- Edmonton Frail Scale (EFS); and
- Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight (FRAIL) scale/questionnaire.⁷⁻¹⁰

The Fried phenotype of frailty is the most widely used tool in research.^{11,12} Fried *et al* identified a phenotype of frailty that was predictive of adverse outcomes, such as death;¹³ however, using the tool involves having answers to personal questions that must be obtained through an interview. The published and validated EFS allows for easy measurement of frailty status in primary care using simple questions.¹⁴ The FRAIL questionnaire is predominantly based

on physical criteria; in addition to these factors, early signs of impairment in patient functioning and socioeconomic factors are taken into account. The comorbidity indicators may help us evaluate incipient impairments in functioning when assessing aspects of organicity in older people; as such, using indices in clinical practice that evaluate comorbidity will help practitioners to make an early diagnosis of the developing impairments that are the result of ageing in the population.^{15,16}

The Fried phenotype and FRAIL questionnaire have important practical limitations: they require a personal interview with the patient.^{11,14} Accordingly, the risk of frailty of a particular patient cannot be determined by simply examining their medical records. However, if it were possible to determine this risk from records alone, a screening tool could be created to warn doctors that a patient is at high risk of presenting with frailty. In light of these considerations, a study was conducted with the aim of constructing and internally validating a prediction model for frailty in older patients (aged ≥ 60 years); this would be adapted to a points system and integrated into an easy-to-use mobile application (app) for Android (*Frailty Predictor*). Using the model and app, clinicians would be able to estimate a patient's probability of frailty; in this way, health professionals would have

V Aznar-Tortonda, MD, occupational physician; **V Espínola-Morel**, MD, occupational physician, National Institute of Social Security, Valencia, Spain. **A Palazón-Bru**, PhD, professor; **DM Folgado-de la Rosa**, MSc, senior backend developer; **V Francisco Gil-Guillén**, MD, PhD, professor, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Alicante, Spain. **BF Pérez-Pérez**, GP, MD, Altavix Health Center, Elche, Alicante, Spain. **AB León-Ruiz**, MD, emergency physician, Emergency Service, Marina Baixa Hospital, La Vila Joiosa, Alicante, Spain.

Address for correspondence

Antonio Palazón-Bru, Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, Ctra Valencia-Alicante S/N, 03550 San Juan de Alicante, Alicante, Spain.

Email: apalazoni@umh.es

Submitted: 30 April 2019; **Editor's response:** 29 May 2019; **final acceptance:** 21 June 2019.

©British Journal of General Practice

This is the full-length article (published online 5 Nov 2019) of an abridged version published in print. Cite this version as: **Br J Gen Pract 2019; DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706577>**

How this fits in

Frailty is a common geriatric syndrome associated with a high risk of mortality. The two most common measurements for frailty are the Fried phenotype and the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight scale, better known as the FRAIL scale. As these are difficult to use for screening in daily clinical practice (having too many people in the health centre would be a problem if these scales were used for screening), a scoring system using only clinical variables to predict frailty was developed. It was found to have high standards in terms of internal validation but must be validated externally.

access to a tool to enable improved decision making in an older population.

METHOD

Study design and participants

This cross-sectional observational study analysed a purposive sample of patients in the Valencian Community. All patients aged ≥ 60 years who sought primary care services from the health centres of Monóvar, Las Acacias, and Marina Española (province of Alicante, Health Area of Elda), and the Port of Sagunto (province of Valencia, Health Area of Sagunto), from January 2017 to May 2018, were invited to participate. Patients were excluded if they:

- did not wish to participate in the study;
- were marginalised;
- had moderate or severe cognitive decline;
- were living in homes for elderly people; or
- received home care.

Variables and measurements

The main study variable was defined as the presence of frailty. This was assessed with the FRAIL scale;^{11,14} a patient was identified as frail when three or more of the five scale criteria — fatigue, resistance, ambulation, illnesses (hypertension, diabetes, cancer, chronic lung disease, heart attack, congestive heart failure, angina pectoris, asthma, arthritis, stroke, kidney disease) and weight loss — were met. The questions were asked during a personal interview with the patient, within appointments made by the patient for another reason, lasting around 5 minutes. The application of the FRAIL scale is recommended in Spain by the Ministry of Health, Social Services, and Equality as a screening tool for frailty,¹⁷ which is based on international literature.^{18,19}

In addition, the Charlson Comorbidity Index was used; this assesses the following comorbidities:¹⁵

- cerebrovascular disease;
- diabetes;
- chronic obstructive pulmonary disease (COPD);
- coronary heart disease (CHD);
- congestive heart failure;
- dementia;
- peripheral vascular disease;
- chronic renal disease; and
- cancer.

Through the presence or absence of these comorbidities, this index indicates the risk of mortality in patients over a period of 6 months.¹⁵ For this study, each of the comorbidities was used independently. Additionally, the following clinical variables were recorded:

- Parkinson's disease;
- Arthrosis or advanced musculoskeletal disease;
- major auditory or visual deficit;
- polypharmacy (at least three drugs prescribed by physicians); or
- hospital admission in the last year.

These clinical variables are included in the Valencian Community Regional Department of Health's definition of the frail older person but were not present in the rest of the questionnaires, as highlighted by Suay Cantos *et al*,²⁰ which were based on scientific literature.²¹

Finally, aside from the indicated variables covered by the questionnaires, the following were obtained using the patient's electronic medical record:

- sex;
- age;
- previous diagnosis of atrial fibrillation (AF); and
- relevant factors for frailty.^{21,22}

As candidate predictors, the sex and age of the patient were selected, together with those comorbidities or clinical conditions that could have a considerable effect on the daily life of an older person and, consequently, increase their risk of frailty — namely, AF, stroke, CHD, Parkinson's disease, COPD, arthrosis or advanced musculoskeletal disease, hearing loss or visual deficit, polypharmacy,

Table 1. Descriptive characteristics and adjusted odds ratios for predicting frailty in older people

Variable	Total sample, n(%) ^a	With/at risk of frailty, n(%) ^{a,b}	Adjusted OR ^c (95% CI)	P-value
Total	621 (100)	126 (20.3)		
Male sex	256 (41.2)	34 (13.3)	0.43 (0.27 to 0.69)	<0.001
Mean age, years	73.1 (SD 8.0)	77.4 (SD 7.9)	1.07 (1.04 to 1.10)	<0.001
Atrial fibrillation	61 (9.8)	21 (34.4)	n/m	n/m
Stroke	29 (4.7)	14 (48.3)	n/m	n/m
CHD	71 (11.4)	27 (38.0)	n/m	n/m
Parkinson's disease	7 (1.1)	4 (57.1)	n/m	n/m
COPD	43 (6.9)	12 (27.9)	n/m	n/m
Arthrosis or advanced musculoskeletal disease	307 (49.4)	80 (26.1)	n/m	n/m
Hearing loss or visual deficit	229 (36.9)	60 (26.2)	n/m	n/m
Polypharmacy	452 (72.8)	121 (26.8)	6.95 (2.73 to 17.70)	<0.001
Hospital admission in the last year	104 (16.7)	41 (39.4)	2.81 (1.69 to 4.66)	<0.001
Diabetes	147 (23.7)	49 (33.3)	1.98 (1.25 to 3.14)	0.004
Dementia	21 (3.4)	13 (61.9)	n/m	n/m
Peripheral vascular disease	38 (6.1)	15 (39.5)	n/m	n/m

^aUnless otherwise specified. ^bPercentage calculated from subsample with relevant variable, not whole sample.

^cVariables in the multivariate model are those with an OR. Goodness-of-fit of the model: $\chi^2 = 6.41$, $P = 0.602$

(Hosmer–Lemeshow test). Area under the receiver operating characteristic curve = 0.78 (standard error

0.021). CHD = coronary heart disease. CI = confidence interval. COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

n(%) = absolute frequency (relative frequency). n/m = not in the multivariate model. OR = odds ratio.

hospital admission in the last year, diabetes, dementia, and peripheral vascular disease. Dialysis was not considered, as there were few cases and cancer was not considered because of the great variability of sites and prognoses. To blind the assessment, the patient was asked all the subjective questions of the outcome first, so the answers were not related to the other predictors.

Sample size calculation

The sample size used when developing a prediction model should be based on the ratio of events per variable (EPV). This is defined as the total number of events (cases of frailty) divided by the number of predictors included in the model. The EPV value must be ≥ 10 for a sample size needed to develop a predictive model. Nevertheless, in cases of predictors with low prevalence, it is advisable to raise the EPV to at least 20.²³ In the study presented here, the EPV had to be 25 to reduce the risk of overfitting in future external validations. However, external validation studies should still be carried out to confirm this.

Statistical analysis

Variables were described using absolute and relative frequencies, and means with standard deviations (age). There were no data missing from the study variables. As age is a

continuous variable, its functional form was studied through power analysis (likelihood ratio test), finding that the quadratic power did not show differences with linearity. As such, age was included in the multivariate model as a linear predictor. Taking into account the fact that there were 14 potential predictors and the multivariate model could not include more than five (the total number of events was 126, $EPV > 25$), all the models with one, two, three, four, and five predictors were estimated, thereby ensuring evaluation of all the possible combinations. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was assessed for all combinations, and that with the maximum AUC — that is, the combination with the greatest discrimination — was selected to construct the model.

The calibration of the model was evaluated using soft calibration (splines). Palazón-Bru *et al* made a review of this topic and they indicated this point for the calibration.²⁴ Calibration and discrimination must be adequate to state that the model is valid, and, when this is done on the same sample on which it was developed, it constitutes an internal validation. This validation was performed through 1000 bootstrap samples.

All analyses were conducted with a significance of 5% and, for each relevant parameter, its associated confidence interval

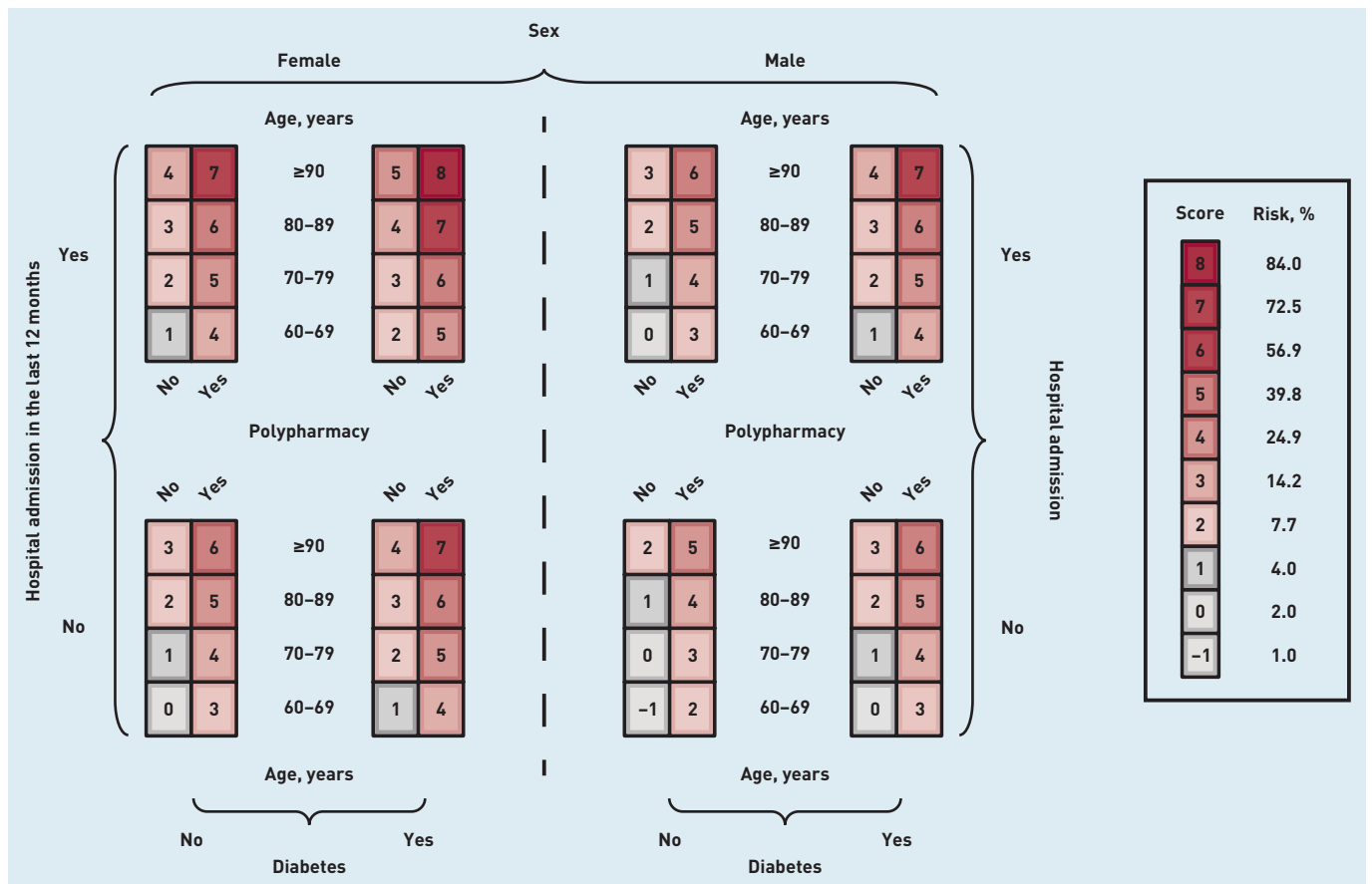


Figure 1. Scoring system to predict frailty in older people using easy-to-use parameters.

(CI) was calculated. The statistical packages used were SPSS Statistics (version 25) and R (version 3.5.1).

The predictive model has been integrated into a mobile application for Android (*Frailty Predictor*), which is free to download for all users of Google Play.

RESULTS

Of the total of 621 older patients included in the study, 126 were frail (20.3%, 95% CI = 17.1 to 23.5). Regarding the descriptive characteristics of the sample

(outlined in Table 1), the mean age was 73.1 years, 41.2% were male, and there was a high prevalence of comorbidities, ranging from 1.1% to 49.4%. The majority of the sample used multiple medications (72.8%), and a sixth had been admitted to hospital in the last year (16.7%).

The number of possible logistic regression models totalled 3472. In total, there were 14 predictors (Table 1) and so models were estimated as follows: 2002 models with five predictors, 1001 with four predictors, 364 with three, 91 with two, and 14 with one predictor.

Figure 2. AUC distribution in the internal validation of the scoring system (bootstrapping). AUC = area under the receive operating characteristic curve. SD = standard deviation.

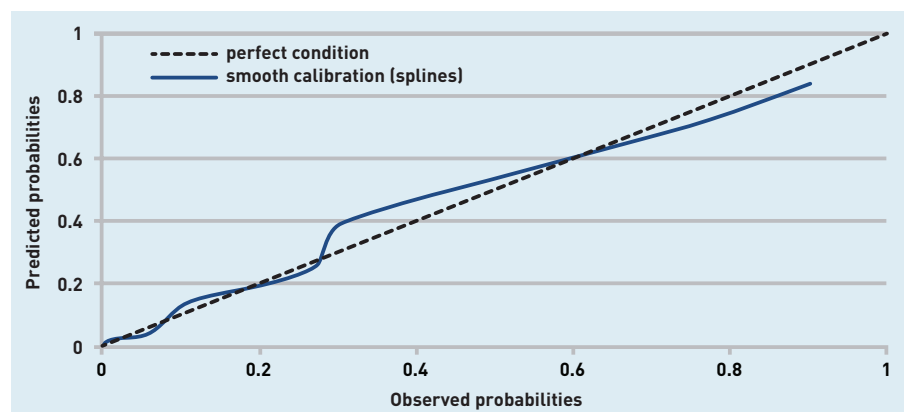
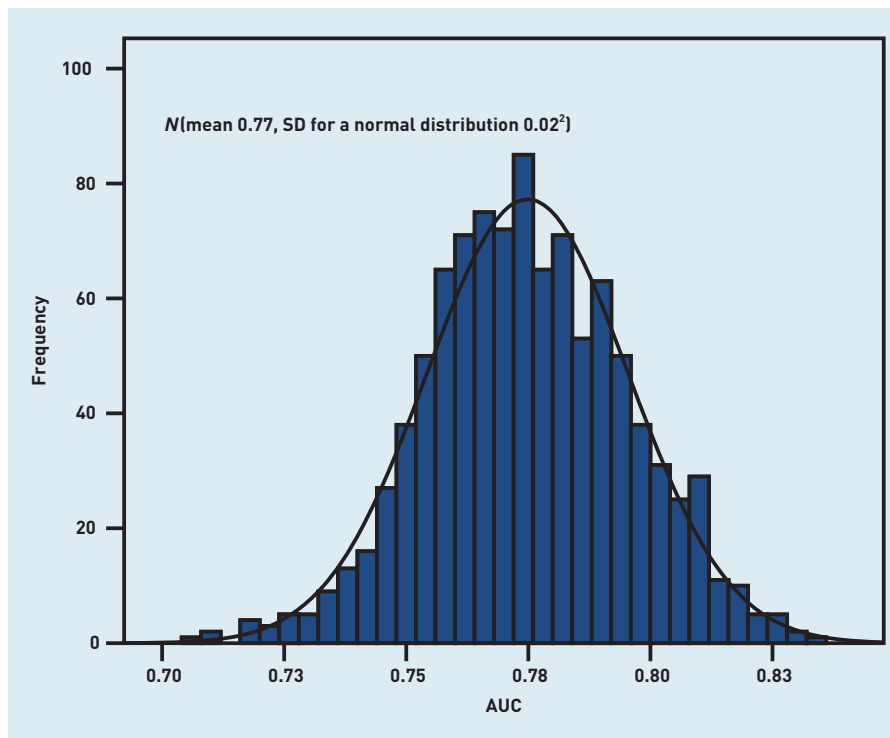


Figure 3. Smooth calibration in the internal validation of the scoring system (bootstrapping).



After analysing all 3472 models, that with the highest AUC (0.78) included the following variables as predictors:

- female sex;
- age;
- polypharmacy;
- hospital admission in the last year; and
- diabetes.

This model was adapted to the points system (Figure 1) so, with knowledge of these characteristics for a given patient, the risk of frailty can be determined. This points system was internally validated through 1000 bootstrap samples, obtaining good discrimination and calibration: the mean AUC was close to 0.80 (Figure 2) and the smooth curve satisfactorily fit the perfect condition (observed = expected) (Figure 3).

DISCUSSION

Summary

Through this study, a points-based screening system to predict frailty using clinical variables that are readily available in a patient's medical record was constructed and internally validated, thereby allowing the risk to be calculated quickly. In addition, the system has been integrated into a mobile application for Android, giving health professionals a tool to improve decision making in older people.

The scoring system had a good discrimination (AUC = 0.78) and included as predictors: sex, age, polypharmacy, hospital admission in the last year, and diabetes. Furthermore, calibration was satisfactory.

Strengths and limitations

The main strength of the study is the clinical idea through which a prediction model was developed and internally validated to calculate the risk of frailty in just a few seconds. By using clinical variables that are in a patient's electronic medical record, the risk of frailty can be quickly calculated without requiring a consultation with the patient. Knowing the risk of frailty is relevant as it is an important predictor of serious adverse events in older people; of these adverse events, mortality is the most frequent.³⁻⁶ Frailty, therefore, becomes a pre-disability state, the screening for which may allow primary and secondary prevention measures to be implemented in a population at high risk of adverse events.⁷

The study presented here was based on the statistical methodology recommended by leading experts in the development of predictive models in health sciences,²⁵ and the power of the performance of the tool was good. The model is simple to use — neither the points system nor the app require the patient to be present, unlike the tools currently available to identify frailty. Validated questionnaires were used for the reference population, and all data were recorded carefully, rigorously, and methodically.

It is assumed that the study has a selection bias as the sampling was not random, but comprised patients aged ≥ 60 years who attended a consultation at the health centres. The cut-off of the sample to perform a frailty study is supported by a systematic review.²¹ In order to generalise the results, it would have been better to perform stratified, randomised sampling of all the visits carried out at the participating health centres. Nevertheless, in the consultations there were no major differences between groups according to age and sex.²⁶

It should be noted that a multivariate analysis was carried out in the prediction of variables to minimise confounding bias; the model that best predicted frailty was selected from a total of almost 3500. This is a way to minimise confusion bias.

There are several ways to define a patient as 'frail' and, in most cases, the decision is unlikely to be a binary one — this is an inherent issue with the definition of frailty. Consequently, this approach should be improved with a standardised definition of frailty.

Comparison with existing literature

In clinical practice it is very difficult to make a diagnosis using the Fried phenotype. Although it is the most widely used tool in frailty research, the presence of frailty in a particular subject is based on various specific, complex instruments (for example, dynamometers) that are not usually available in routine clinical practice.^{11,12} The FRAIL scale is used in routine clinical practice conditions but completing it requires time, which is scarce in daily clinical practice in Spain, as in other countries. In the study presented here, a frailty prediction model for older people has been adapted to a points system, allowing clinicians to quickly estimate the risk of frailty in their patients and improve decision making in an older population.

The prevalence of frailty identified in the study sample (20.3%) was within the international range [5.0 to 58.0%.]²⁷

The predictive factors used in the frailty risk prediction model were sex, age, polypharmacy, hospital admission in the last year, and diabetes. The authors expected age, polypharmacy, and hospital admission in the last year to be among the factors found in the points-based frailty detection model as these are clinical variables included in the Valencian Community Regional Department

of Health's definition of a frail, older person.²⁰ Diabetes is a factor that is part of the short-form Charlson Comorbidity Index scale.

Multiple diseases and the three major cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, and hypertipidaemia) are more closely linked to patients with cognitive impairment than to the rest of the older population.²⁸ Although sex is not on any of the scales used in the study, females consistently tend to have a greater association with the risk of cognitive deterioration, regardless of age, other markers, and the area studied.^{11,29}

Implications for research and practice

The results from this study demonstrate that an instrument is now available that quickly determines whether an older patient is at risk for frailty, through the use of their electronic medical record and an app. For those at risk of frailty, an appointment can then be scheduled with the primary care physician so that interventions can be put in place to avoid an increase in mortality; such interventions could include a combination of muscle strength training and protein supplementation, as proposed by Travers *et al.*³⁰

The findings presented here indicate that the points system has good predictive capacity and may be used in clinical practice for both the prevention and diagnosis of frailty — however, it must first be externally validated by determining discrimination and calibration in other geographical areas.

Given all that frailty entails for the older person and the family environment, older females who have diabetes, take many medications, and have been admitted to hospital in the previous 12 months should be given a comprehensive intervention to avoid rapidly deteriorating and becoming frail.

Another relevant result of this study is that a patient taking multiple medications is six times more likely to be frail. This is obviously associated with multimorbidity; for this reason, an important recommendation would be to have proper and balanced nutrition, based on a diet rich in proteins and, at the same time, physical exercise should be carried out daily, both aerobic and anaerobic.³⁰ Health systems should offer comprehensive care to the ageing population and should be capable of providing closer monitoring.³⁰

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Elda General University Hospital (reference number: ANFRA15, 28 September 2015) and Sagunto Hospital (reference number: ANFRA, 22 February 2017). All patients gave their written informed consent for their personal and clinical data to be used for research purposes.

Provenance

Freely submitted; externally peer reviewed.

Competing interests

The authors have declared no competing interests.

Acknowledgements

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their help with the English version of the text.

Discuss this article

Contribute and read comments about this article: bjgp.org/letters

REFERENCES

1. Rockwood K, Fox RA, Stolee P, *et al*. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 1994; **150(4)**: 489–495.
2. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med* 2016; **31**: 3–10.
3. Coelho T, Paúl C, Gobbens RJ, Fernandes L. Frailty as a predictor of short-term adverse outcomes. *PeerJ* 2015; **3**: e1121.
4. Peace S, Wahl H-W, Mollenkopf H, Oswald F. Environment and ageing. In: Bond J, Peace S, Dittmann-Kohli F, Westerhof GJ, eds. *Ageing in society: European perspectives on gerontology*. London: Sage Publications, 2007.
5. Abizanda Soler P, Gómez Pavón J, Martín Lesende I, Baztán Cortés JJ. [Frailty detection and prevention: a new challenge in elderly for dependence prevention]. *Med Clin (Barc)* 2010; **135(15)**: 713–719.
6. Ament BHL, de Vugt ME, Verhey FRJ, Kempen GJM. Are physically frail older persons more at risk of adverse outcomes if they also suffer from cognitive, social, and psychological frailty? *Eur J Ageing* 2014; **11(3)**: 213–219.
7. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; **62(7)**: 722–727.
8. Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al*. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; **381(9868)**: 752–762.
9. Global Aging Research Network. *White book on frailty*. Washington, DC: International Association of Gerontology and Geriatrics, 2016.
10. United Nations. *World population ageing: 2015*. New York, NY: United Nations, 2015. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf (accessed 2 Oct 2019).
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al*. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56(3)**: M146–M156.
12. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, *et al*. 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(4)**: 625–634.
13. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud* 2015; **52(8)**: 1362–1374.
14. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, *et al*. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 2006; **35(5)**: 526–529.
15. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med* 1992; **117(12)**: 1003–1009.
16. Olaya B, Moneta MV, Caballero FF, *et al*. Latent class analysis of multimorbidity patterns and associated outcomes in Spanish older adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 2017; **17(1)**: 186.
17. Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. *Documento de consenso sobre Prevención de Fragilidad y Caídas en la Persona Mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS*. [Consensus document on the prevention of frailty and falls in the older person: strategy for the promotion of health and prevention in the Spanish National Health System]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Centro de Publicaciones, 2014.
18. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* 2012; **16(7)**: 601–608.
19. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60(8)**: 1478–1486.
20. Suay Cantos AL, Ortega Roig M, Mendo Serrano O, Simó Falco MD. *Anciano frágil: Guía de Actuación Clínica en AP*. [Frail elderly: clinical guidelines in primary health care]. <http://publicaciones.san.gva.es/docs/dac/guiasap03ancianofragil.pdf> (accessed 2 October 2019).
21. Mello Ade C, Engstrom EM, Alves LC. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2014; **30(6)**: 1143–1168.
22. Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, *et al*. Frailty and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; **56**: 33–38.
23. Ogundimu EO, Altman DG, Collins GS. Adequate sample size for developing prediction models is not simply related to events per variable. *J Clin Epidemiol* 2016; **76**: 175–182.
24. Palazón-Bru A, Folgado-de la Rosa DM, Cortés-Castell E, *et al*. Sample size calculation to externally validate scoring systems based on logistic regression models. *PLoS One* 2017; **12(5)**: e0176726.
25. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, *et al*. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med* 2014; **11(10)**: e1001744.
26. Pedrera Carbonell V, Gil Guillén V, Orozco Beltrán D, *et al*. [Characteristics of health care demand in family medicine clinics in a health area of the community of Valencia]. *Aten Primaria* 2005; **35(2)**: 82–88.
27. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, *et al*. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59(11)**: 2129–2138.
28. Hervás A, García de Jalón E. Situación cognitiva como condicionante de fragilidad en el anciano. Perspectiva desde un centro de salud. [Cognitive state as a conditioner of frailty in the elderly. Perspective from a health centre]. *An Sist Sanit Navar* 2005; **28(1)**: 35–47.
29. Urbina Torija JR, Flores Mayor MJ, García Salazar MP, *et al*. El anciano de riesgo en la provincia de Guadalajara. [The elderly at risk in the province of Guadalajara]. *Aten Primaria* 2004; **34(6)**: 293–299.
30. Travers J, Romero-Ortuno R, Bailey J, Cooney MT. Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. *Br J Gen Pract* 2018; DOI: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X700241>.

Using the FRAIL scale to compare pre-existing demographic lifestyle and medical risk factors between non-frail, pre-frail and frail older adults accessing primary health care: a cross-sectional study

Vanessa Aznar-Tortonda, Antonio Palazón-Bru and Vicente Francisco Gil-Guillén

Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University, San Juan de Alicante, Spain

ABSTRACT

Background: Few studies in the scientific literature have analyzed frailty status as an ordinal variable (non-frail, pre-frail and frail) rather than as a binary variable (frail vs non-frail). These studies have found that pre-frailty behaves differently from frailty (no ordinality in the variable). However, although the comparison between pre-frail and frail individuals is clinically relevant to understanding how to treat pre-frailty, this comparison was not performed in previous studies.

Materials and Methods: A cross-sectional observational study was designed with 621 older individuals aged ≥ 60 years in Spain in 2017–2018, determining factors associated with a higher frailty stage (non-frail, pre-frail and frail) and undertaking this comparison, in addition to measuring non-frailty. The factors assessed through a multinomial regression model were: age, sex, living alone, recent loss of the partner, income and total comorbidities.

Results: Of the total participants, 285 were non-frail (45.9%), 210 were pre-frail (33.8%) and 126 were frail (20.3%). Compared to non-frail individuals, pre-frail individuals were older, with more comorbidities and a lower income. Compared to non-frail individuals, frail individuals were more likely to be female, older, with more comorbidities and a lower income. Compared to pre-frail individuals, frail individuals were more likely to be female, older and with more comorbidities.

Conclusion: Comparison between the pre-frail and frail groups showed that frail persons were more likely to have a lower income, be female, older and have a higher number of comorbidities.

Submitted 12 June 2020
Accepted 26 October 2020
Published 12 November 2020

Corresponding author
Antonio Palazón-Bru,
antonio.pb23@gmail.com

Academic editor
Justin Keogh

Additional Information and
Declarations can be found on
page 9

DOI 10.7717/peerj.10380

© Copyright
2020 Aznar-Tortonda et al.

Distributed under
Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Subjects Epidemiology, Geriatrics

Keywords Frailty, Risk factors, Aged

INTRODUCTION

Frailty is a biological syndrome (*Dent et al., 2019*), characterized by a state of vulnerability and increased susceptibility to stressful factors due to loss of homeostasis after a stressor event, resulting in the cumulative deterioration of multiple physiological systems (*Clegg et al., 2013; Hoogendijk et al., 2019*). Frailty is a dynamic state that is not

unidirectional, with persons shifting in a continuum, non-frail–pre-frail–frail (*Abizanda Soler & Rodríguez Mañas, 2014*). Frail older people have decreased physiological reserves, which increases their vulnerability and likelihood of adverse health episodes. This is a transition from non-frailty to frailty and then to dependance (*Rockwood et al., 1994; Whitson, Purser & Cohen, 2007; Dent, Kowal & Hoogendijk, 2016*). The last 30 years have seen great but unsuccessful efforts to find a standard instrument to identify frailty (*Hoogendijk et al., 2019*). The most used of the many tools to measure frailty is the Phenotype model, described by Fried in 2001. This contemplates five variables: unintentional weight loss, self-reported exhaustion, low energy expenditure, slow gait speed, and weak grip strength. Older adults with three or more factors are considered frail, with one or two factors pre-frail, and with no factors non-frail (*Fried et al., 2001; Clegg et al., 2013*). Another tool is the FRAIL scale (Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight), which considers individuals to be frail if three or more criteria on the scale are met, pre-frail if one or two criteria are met, and non-frail if none are met (*Van Kan et al., 2008*). The FRAIL scale is a brief simple questionnaire comprising five items. It requires no special material or measurements and can therefore be done quickly to identify the state of frailty (*Kojima, 2018*). It has been validated in several populations and is increasingly used in clinical and research settings (*Hoogendijk et al., 2019*). The Phenotype model of Fried, which has been independently validated, can form the basis for the detection of frailty in daily clinical practice, though it is still not clear how the variables of the definition can be reliably translated (*Clegg et al., 2013*). Many other models to measure frailty are also available, such as: Cumulative deficit model, Clinical Frailty Scale, gait speed measurement, the Groningen Frailty Indicator and the Edmonton Frail Scale (*Clegg et al., 2013; Hoogendijk et al., 2019*).

Most medical studies have assessed the presence or absence of frailty, without evaluating pre-frailty (*Carneiro et al., 2017*). However, recent longitudinal studies have determined that 8.2–18.2% of older adults in pre-frailty progress to frailty over a mean period of approximately 5 years (*Doi et al., 2018; Herr et al., 2019; Kojima et al., 2019*), with the risk of this transition increasing with exhaustion, physical inactivity, decreased muscle strength and decreased mobility (*Doi et al., 2018*). Many studies have assessed the factors associated with both frailty and pre-frailty (*Abizanda et al., 2011; Hoogendijk et al., 2016; Langholz et al., 2018; Jacobsen et al., 2019*), determining whether there is a trend between a greater degree of frailty and each individual factor studied (trend test), that is, considering the stage of frailty to be an ordinal variable. This, however, does not enable us to draw conclusions about possible differences between the stages of frailty. This can be done by comparing the groups independently (e.g., pre-frail vs non-frail) using independent statistical models (binary logistic regression models) or a single model assessing the three possible stages jointly (multinomial or ordinal logistic regression models), that is, without leaving out information. Four cross-sectional studies have analyzed frailty status as an ordinal variable (non-frail, pre-frail and frail) rather than as a binary variable (frail vs non-frail) and have studied differences between the groups; one from the United Kingdom (UK), another from Sri Lanka, another from China and the final one from Colombia (*Curcio, Henao & Gomez, 2014; Hanlon et al., 2018; Ye, Gao & Fu, 2018;*

Siriwardhana et al., 2019). The first two studied whether this ordinality made sense through ordinal and multinomial regression models and saw that the latter have a better fit, that is, pre-frailty behaves differently than frailty, so it should be considered independently. However, neither study compared pre-frail vs frail individuals, and it is important to ascertain whether different patterns exist between the two stages to consider how to treat a pre-frail person. For this reason, we conducted a study with older people aged 60 or over using a multinomial logistic regression model to determine whether different pre-existing demographic, lifestyle and medical risk factors exist between non-frailty, pre-frailty and frailty (*Curcio, Henao & Gomez, 2014; Hanlon et al., 2018; Siriwardhana et al., 2019*), focusing especially on the comparison between frail and pre-frail individuals. Although the group of pre-frail persons could be considered to have less importance as they have received less attention in previous studies, their prevalence is not small (*Curcio, Henao & Gomez, 2014; Hanlon et al., 2018; Ye, Gao & Fu, 2018; Siriwardhana et al., 2019*). Bearing in mind that over a period of 5 years between one in five and one in eight persons pass from pre-frail to frail (*Doi et al., 2018; Herr et al., 2019; Kojima et al., 2019*), knowing the differences between these groups has great clinical relevance, as it would provide information that can then be used to prevent or delay this situation.

MATERIALS AND METHODS

Study population, design, participants and ethical considerations

The study population included individuals aged 60 or over who visited primary care centers in the Valencian Community (Spain). Health care in Spain is universal and free of charge for all residents.

This cross-sectional observational study analyzed a sample of patients who sought care between 2017 and 2018 without an appointment at several primary healthcare centers in the Valencian Community: Sagunto and Puerto de Sagunto (Valencia), Monóvar, Las Acacias and Marina Española (Alicante). All patients aged 60 or over visiting these healthcare centers were invited to participate in the study, excluding those who did not expressly wish to participate or who had any physical, psychological or social problem that prevented them from completing the questionnaires that would later be used (see “Variables and Measurements”).

The Clinical Research Ethics Committee of Sagunto Hospital and Elda University General Hospital approved the study on March 6, 2017. All participants in the study gave their informed consent in writing.

Variables and measurements

The main study variable was frailty status, which can have three stages in older people: non-frail, pre-frail and frail. This is evaluated with the FRAIL frailty scale, assessing the number of criteria presented by each patient. Each of the criteria (fatigue, resistance, ambulation, illness, and loss of weight) was obtained through a personal interview (*Fried et al., 2001; Ferrucci et al., 2004; Rolfson et al., 2006*).

Secondary variables assessed to determine whether they were risk factors for a higher frailty stage were: age, sex, living alone, recent loss of the partner (less than 1 year), income

level ($<$ minimum wage (MW), $MW-1.5 \times MW$ and $>1.5 \times MW$; the minimum wage was approximately 630 euros nationally at the time of data collection) and total number of comorbidities. The sum of the number of comorbidities included: stroke, coronary heart disease, arthrosis or advanced osteoarticular disease, depression, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease because these have shown associations with a higher level of frailty (Hanlon et al., 2018). The justification for selecting these potential factors is that in the three studies assessing frailty as a continuum with three stages (Hanlon et al., 2018; Ye, Gao & Fu, 2018; Siriwardhana et al., 2019), associations were found with age, sex, marital status and cohabiting. Finally, age was evaluated in a binary manner, setting 80 years as the cut-off point, since it appears in the definition of frailty (Rockwood et al., 1994; Whitson, Purser & Cohen, 2007; Dent, Kowal & Hoogendijk, 2016), in addition to being used in previous studies (Siriwardhana et al., 2019), as this is the most frail age group.

Sample size calculation and statistical analysis

The sample size was calculated to estimate the prevalence of pre-frailty and frailty in the older population aged 60 years and older. Expecting to find 39.5% and 16.9% of patients with these conditions (Ye, Gao & Fu, 2018), respectively, setting type I error at 5% and with an accuracy of 4%, at least 574 subjects in total would be needed for pre-frailty and 338 for frailty. Consequently, with 574 patients we could estimate the two proportions with the established error.

The qualitative variables were described using absolute and relative frequencies. Income was analyzed as a qualitative variable with the lowest income bracket being set as the reference point. For the single quantitative variable (number of comorbidities), means and standard deviations were calculated if normally distributed, otherwise we used median and interquartile range. The Jonckheere–Terpstra test was used to determine associations between our secondary variables and the main variable (frailty status), the latter being ordinal. We then performed a post-hoc analysis using the Bonferroni correction with the Pearson Chi squared and median tests. Using a multivariate approach, a multinomial rather than an ordinal logistic regression model was estimated as the literature has shown these to have a different character concerning the behavior of associated factors (Hanlon et al., 2018; Siriwardhana et al., 2019). With this model, the three groups were compared through analysis of the adjusted odds ratios for all the secondary variables. The type I error was 5% for all analyses, and for each relevant parameter its associated confidence interval (CI) was calculated. The IBM SPSS Statistics 25 statistical package was used for all the calculations.

RESULTS

Of the 621 older patients included in the study (all those invited agreed to participate), 285 were non-frail (45.9%, 95% CI [42.0–49.8]), 210 were pre-frail (33.8%, 95% CI [30.1–37.5]) and 126 were frail (20.3%, 95% CI [17.1–23.5]). Regarding the secondary variables (Table 1), in terms of demographic characteristics, it should be noted that there was a greater proportion of women (58.6%) and that approximately one in five individuals was

Table 1 Descriptive and bivariate analysis of the factors associated with frailty in the older individuals.

Variable	Total <i>n</i> = 621 <i>n</i> (%) / median (IQR)	Non-frail <i>n</i> = 285 (45.9%) <i>n</i> (%) / median (IQR)	Pre-frail <i>n</i> = 210 (33.8%) <i>n</i> (%) / median (IQR)	Frail <i>n</i> = 126 (20.3%) <i>n</i> (%) / median (IQR)	<i>p</i> -value*
Female sex	364 (58.6)	148 (40.7)	125 (34.3)	91 (25.0)	<0.001
Age >80 years	133 (21.4)	38 (28.6)	48 (36.1)	47 (35.3)	<0.001
Living alone	103 (16.6)	34 (33.0)	41 (39.8)	28 (27.2)	0.004
Recent loss of the partner	11 (1.8)	3 (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)	0.391
Income:					
Low (<MW)	187 (30.1)	71 (38.0)	69 (36.9)	47 (25.1)	<0.001
Medium (MW-1.5 × MW)	228 (36.7)	97 (42.5)	87 (38.2)	44 (19.3)	
High (>1.5 × MW)	206 (33.2)	117 (56.8)	54 (26.2)	35 (17.0)	
Number of comorbidities	1 (2)	1 (1)	1 (2)	2 (1)	<0.001

Notes:
 IQR, interquartile range; MW, minimum wage; *n*(%), absolute frequency (relative frequency). Comorbidities included: stroke, coronary heart disease, arthrosis or advanced osteoarticular disease, depression, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease.
 * Jonckheere–Terpstra test.

Table 2 Post-hoc with the Bonferroni correction of the bivariate analysis of the significant ($p < 0.05$) factors associated with frailty in the older individuals (*p*-values).

Variable	Pre-frail vs non-frail	Frail vs non-frail	Frail vs pre-frail	Number of comparisons	Threshold <i>p</i> -value for significance
Female sex	0.093	<0.001	0.014	3	0.017
Age >80 years	0.006	<0.001	0.004	3	0.017
Living alone	0.020	0.007	0.553	3	0.017
Income:					
Low (<MW)	0.052	0.010	0.407	9	0.0056
Medium (MW-1.5 × MW)	0.093	0.862	0.236		
High (>1.5 × MW)	<0.001	0.010	0.678		
Number of comorbidities	<0.001	<0.001	<0.001	3	0.017

Notes:
 MW, minimum wage.
 Comorbidities included: stroke, coronary heart disease, arthrosis or advanced osteoarticular disease, depression, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease.

over 80 years of age (21.4%). In addition, one in six individuals lived alone (16.6%), and 30.1% had an income below the minimum wage. Finally, the mean number of comorbidities was 1.1.

Concerning the factors associated with frailty status as a continuum (higher likelihood of being in a more advanced stage of frailty) (Table 1), significant differences ($p < 0.05$) were observed in all the variables, with the exception of recent loss of the partner ($p = 0.391$). These differences were due to the frailty stage being more advanced in people of older age, women, those living alone at home, and those with a lower level of income. Finally, the number of comorbidities increased as the frailty stage was higher. Analysis within each group of these differences (post-hoc analysis, Table 2) showed that female sex differed between the frail group and the other two groups, whereas living alone differed between the frail and the non-frail groups. Age and number of comorbidities differed between the three groups, whereas income just differed between the non-frail and the pre-frail groups in the category of higher amounts.

Table 3 Multinomial logistic regression of frailty status among the older individuals.

Variable	Pre-frail vs non-frail Adj. OR (95% CI)	p-value	Frail vs non-frail	p-value	Frail vs pre-frail	p-value
Female sex	1.05 [0.71–1.57]	0.804	1.89 [1.11–3.20]	0.019	1.79 [1.06–3.03]	0.029
Age >80 years	1.70 [1.04–2.78]	0.036	3.16 [1.79–5.56]	<0.001	1.86 [1.10–3.13]	0.020
Living alone	1.65 [0.96–2.84]	0.069	1.73 [0.90–3.31]	0.099	1.05 [0.58–1.91]	0.880
Recent loss of the partner	1.13 [0.26–4.92]	0.870	0.44 [0.07–3.03]	0.408	0.39 [0.07–2.11]	0.276
Income:						
Low (<MW)	1	0.524	1	0.042	1	0.109
Medium (MW-1.5 × MW)	0.86 [0.54–1.37]	0.002	0.54 [0.30–0.98]	0.005	0.63 [0.36–1.11]	0.817
High (>1.5 × MW)	0.45 [0.27–0.74]		0.42 [0.22–0.77]		0.93 [0.50–1.72]	
Number of comorbidities	1.79 [1.43–2.25]	<0.001	3.12 [2.39–4.08]	<0.001	1.74 [1.37–2.21]	<0.001

Notes:

Adj. OR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; MW, minimum wage (€630).

Comorbidities included: stroke, coronary heart disease, arthrosis or advanced osteoarticular disease, depression, diabetes and chronic obstructive pulmonary disease.

When analyzing the results obtained in the multinomial model (Table 3), it is important to note that we had three groups (non-frail, pre-frail and frail) and therefore we had to study two by two comparisons of each of the frailty stages (pre-frail vs non-frail, frail vs non-frail and frail vs pre-frail). Significant differences were found between the pre-frail and the non-frail, with the pre-frail being older, with a greater number of comorbidities and lower incomes. Living alone was non-significant, though the non-frail older patients cohabited more frequently in comparison with the other groups. These same factors were seen when comparing frail and non-frail participants, with the addition of a greater proportion of women in the frail group. Finally, analysis of the differences between the frail and the pre-frail individuals determined that the frail individuals were older, more likely to be women and to have a greater number of comorbidities. After summarizing all the results, we can say that income was the only factor that showed no variation, with an association in the pre-frail and frail groups only when compared with the non-frail older group. The rest of the factors changed as the frailty stage increased.

DISCUSSION

Summary

Comparison between pre-frail and frail older individuals shows that the probability of frailty increases as total comorbidities and age increase. Similarly, there was a higher proportion of women in the most advanced frailty stage. While no differences in income were seen between the pre-frail and frail older individuals, the non-frail group had higher incomes than the other groups, and income is thus a protective factor.

Limitations

Concerning the potential limitations of our study, there may have been selection bias as sampling was consecutive not random, and the sample was taken from the population attending the healthcare center. The results may therefore vary in the general population. Information bias was minimized by using validated questionnaires, analyzing mainly objective variables and ensuring very rigorous data collection, obtaining all data in a

primary manner and not through retrospective clinical records. To minimize confounding bias, a multivariate analysis was performed using a model that considers the three frailty stages, which provides better information than assessing frailty alone. Moreover, we analyzed a selective primary care sample, instead of using a random selection, so the participants may not be representative of the population. Nevertheless, we should bear in mind that most patients of this age have chronic disorders and should therefore attend their healthcare center (place where they are treated in Spain) for their physician to control their disorders and prescribe or adapt the medication. Additionally, the number of factors for which associations with frailty was assessed could be limited. Consequently, it would be interesting to address other factors in future studies. We used the stage of frailty as a variable with three categories rather than just binary, thereby providing more information. This is important as, when applying mathematical models, no information that is available should be omitted, with quantitative variables to study their functional form and with qualitative variables not to create groups to dichotomize (Moons *et al.*, 2014). Moreover, not having the frailty phenotype data available with performance measures could be a limitation of the current study, as we used the FRAIL scale. Finally, it would be interesting to obtain demographic characteristics in order to provide a greater chance of finding predictive factors that helped better predict frailty status. For example, variables related to lifetime and recent physical activity, as well as nutritional, alcohol and smoking behaviors would have been useful to include. Additionally, life transitions such as retirement, diagnosis of a major medical condition or moving from one type of residence to another (even from a house to an apartment) might have been useful to assess.

Comparison with the existing literature

Concerning the four works that analyzed frailty as an ordinal variable, this measure in three cases was the Phenotype model, with the study in China using, like us, the FRAIL scale (Curcio, Henao & Gomez, 2014; Hanlon *et al.*, 2018; Ye, Gao & Fu, 2018; Siriwardhana *et al.*, 2019). Although using the same scale is better when making comparisons, we shall nevertheless attempt to undertake this comparison assuming the limitations.

Regarding the prevalence of the three possible frailty stages, 45.9% of the participants in our study were non-frail. This proportion was higher (59%) in the study conducted in the UK. However, the UK study sample included individuals aged ≥ 37 years, which explains these differences (Hanlon *et al.*, 2018). Conversely, the pre-frailty percentage found in this study was similar to our findings and to those of the study from China (Ye, Gao & Fu, 2018; Siriwardhana *et al.*, 2019). In the case of Sri Lanka and Colombia, though, pre-frailty increased because the studies were conducted in rural areas where there is usually greater pre-frailty and frailty. Finally, the prevalence of frailty in our sample was 20.3%, very similar to the values of the studies from Sri Lanka, Colombia and China (Curcio, Henao & Gomez, 2014; Siriwardhana *et al.*, 2019; Ye, Gao & Fu, 2018), but considerably higher than the UK study (3%), probably due to the age cut-off point as a selection criterion (Hanlon *et al.*, 2018).

Analysis of the factors associated with the highest frailty stage showed that, unlike in our study, the Chinese study did not compare by groups (pre-frail vs non-frail, frail vs non-frail) and assumed that the factors associated with frailty follow a natural order (ordinal model) (Ye, Gao & Fu, 2018), whereas the studies from the UK, Colombia and Sri Lanka (Curcio, Henao & Gomez, 2014; Hanlon et al., 2018; Siriwardhana et al., 2019), together with our study, use multinomial logistic regression. In addition, the Chinese study evaluated mainly psychosocial factors (Ye, Gao & Fu, 2018), which we have not addressed, making it difficult to compare our results with those of this study.

Among the factors studied that were statistically significant in several of the three comparisons (pre-frail vs non-frail, frail vs non-frail, pre-frail vs frail), we found differences in age, sex and income level, as well as in the number of comorbidities. Concerning age and sex, our results are entirely consistent with those of the Chinese study, finding a higher frailty stage with increasing age and in women (Ye, Gao & Fu, 2018). By contrast, the Sri Lankan study found that only the frail group was older than the non-frail group, with a very strong association from 75 years of age and with very relevant odds ratios (Siriwardhana et al., 2019). However, there were no significant differences in the increase in the number of women in the pre-frail or frail groups compared to the non-frail group (Siriwardhana et al., 2019). In the UK study, the results for age in the pre-frail vs non-frail group are similar and significant, while between the frail and non-frail groups there seems to be a direct association with age, that is, frailty increases with age. Regarding sex, there were more women in both the pre-frail and frail groups than in the non-frail group. Nevertheless, we should bear in mind that this study did not contemplate only older individuals (age ≥ 37 years) (Hanlon et al., 2018). Finally, the results of the Colombia study are fully in agreement with those of our work, as we too found a greater proportion of women and a higher age as the stage of frailty increased (Curcio, Henao & Gomez, 2014). When we examine the four studies together, there appears to be a clear association with age in the frail group, but the other associations change according to population, which could be due to sociocultural differences.

Another factor studied was income. In the Chinese study, income was not directly assessed, although it seems that the higher the level of education, the lower the frailty stage, and this can therefore be indirectly linked to income (Ye, Gao & Fu, 2018). In the UK, income was clearly associated with a lower socio-economic level and a higher prevalence of pre-frailty and frailty vs non-frailty (Hanlon et al., 2018). Finally, in the Sri Lankan study, the results concerning income did not reach significance, although an increasing trend was seen between higher frailty stage and lower income (Siriwardhana et al., 2019). In summary, an inverse association between income level and a higher frailty stage seems to be indicated. The final factor assessed was comorbidities, which were only evaluated in the UK and Colombia studies. The former showed that pre-frailty and, even more so, frailty are associated with multimorbidity (Hanlon et al., 2018), as in our study. However, the Columbia study only found differences in this aspect between the frail and the non-frail groups (Curcio, Henao & Gomez, 2014). This discrepancy may be because this study grouped the number of comorbidities in a binary form, establishing a cut point of ≥ 3 , which could result in lack of significance.

Those studies that just assessed trends (*Abizanda et al., 2011; Hoogendijk et al., 2016; Langholz et al., 2018; Jacobsen et al., 2019*) mainly used the Fried phenotype. Comparison of their results with the factors also used by us shows total concordance for age, female sex and the number of comorbidities. These studies also assessed various other factors, such as educational level, which may be related to income, obtaining a similar result to ours. However, other factors studied included clinical and social conditions (attending a healthcare center or hospital, feeling lonely, self-perceived health...), which are not comparable to the factors evaluated in our study (*Abizanda et al., 2011; Hoogendijk et al., 2016; Langholz et al., 2018; Jacobsen et al., 2019*).

Implications

This cross-sectional study found differences between non-frail, pre-frail and frail older adults in sex, age, number of disorders and income. This design opens up other research lines based on our results. The first practical implication concerns screening for frailty. As persons aged 60 years or over who have one or more factor found in this study have a higher risk of being frail (woman, older, a higher number of comorbidities and lower income), these persons should be assessed for frailty in primary care. This could enable it to be detected early or even reverse its stage (mainly from frail to pre-frail). Secondly, interventions could be considered based on preventive activities in older persons, focusing particularly on those persons who have some of the factors found here. The aim of these interventions would be to reduce the likelihood of frailty-associated complications (*Rockwood et al., 1994; Whitson, Purser & Cohen, 2007; Dent, Kowal & Hoogendijk, 2016*). Together, these two aspects would result in a better quality of life for older persons attending primary care centers and possibly reduce health care costs.

CONCLUSIONS

Among people aged 60 years and over who seek primary care, differences were found in sex, age, income and the number of comorbidities between pre-frail and frail individuals. There was more likelihood of being in the frail group if the individual was a woman, older, had a higher number of comorbidities and lower income. Consequently, it is of great importance to promote the detection of these conditions so as to prevent frailty early.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Maria Repice and Ian Johnstone for their help with the English version of the text.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

The authors received no funding for this work.

Competing Interests

Antonio Palazón-Bru is an Academic Editor for PeerJ.

Author Contributions

- Vanessa Aznar-Tortonda conceived and designed the experiments, performed the experiments, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Antonio Palazón-Bru conceived and designed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.
- Vicente Francisco Gil-Guillén conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The Clinical Research Ethics Committee of Sagunto Hospital and Elda University General Hospital approved the study on March 6, 2017.

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The data is available as a [Supplemental File](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.10380#supplemental-information>.

REFERENCES

- Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. 2014.** Evolución histórica del término Fragilidad. Realidad actual. In: Ramos Cordero P, ed. *Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Fragilidad y nutrición en el anciano*. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.
- Abizanda P, Sánchez-Jurado PM, Romero L, Paterna G, Martínez-Sánchez E, Atienzar-Núñez P. 2011.** Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the frailty and dependence in Albacete study. *Journal of the American Geriatrics Society* **59(7)**:1356–1359 DOI 10.1111/j.1532-5415.2011.03463.x.
- Carneiro JA, Cardoso RR, Durães MS, Guedes MCA, Santos FL, Costa FMD, Caldeira AP. 2017.** Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Revista Brasileira de Enfermagem* **70(4)**:747–752 DOI 10.1590/0034-7167-2016-0633.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. 2013.** Frailty in elderly people. *Lancet* **381(9868)**:752–762 DOI 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- Curcio CL, Henao GM, Gomez F. 2014.** Frailty among rural elderly adults. *BMC Geriatrics* **14(1)**:2 DOI 10.1186/1471-2318-14-2.
- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. 2016.** Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *European Journal of Internal Medicine* **31**:3–10 DOI 10.1016/j.ejim.2016.03.007.
- Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. 2019.** Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* **394(10206)**:1376–1386 DOI 10.1016/S0140-6736(19)31785-4.

- Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Nakakubo S, Kim MJ, Kurita S, Hotta R, Shimada H. 2018. Transitional status and modifiable risk of frailty in Japanese older adults: a prospective cohort study. *Geriatrics & Gerontology International* 18(11):1562–1566 DOI 10.1111/ggi.13525.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. 2004. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society* 52(4):625–634 DOI 10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x.
- 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. 2001. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology: Series A* 56:M146–M156.
- Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. 2018. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health* 3(7):e323–e332 DOI 10.1016/S2468-2667(18)30091-4.
- Herr M, Cesari M, Landre B, Ankri J, Vellas B, Andrieu S, MAPT/DSA Study Group. 2019. Factors associated with changes of the frailty status after age 70: findings in the MAPT study. *Annals of Epidemiology* 34:65–70.e1 DOI 10.1016/j.annepidem.2019.03.008.
- Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. 2019. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 394(10206):1365–1375 DOI 10.1016/S0140-6736(19)31786-6.
- Hoogendijk EO, Suanet B, Dent E, Deeg DJ, Aartsen MJ. 2016. Adverse effects of frailty on social functioning in older adults: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Maturitas* 83:45–50 DOI 10.1016/j.maturitas.2015.09.002.
- Jacobsen KK, Jepsen R, Lembeck MA, Nilsson C, Holm E. 2019. Associations between the SHARE frailty phenotype and common frailty characteristics: evidence from a large Danish population study. *BMJ Open* 9(10):e032597 DOI 10.1136/bmjopen-2019-032597.
- Kojima G. 2018. Frailty defined by FRAIL scale as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* 19(6):480–483 DOI 10.1016/j.jamda.2018.04.006.
- Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. 2019. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 50:81–88 DOI 10.1016/j.arr.2019.01.010.
- Langholz PL, Strand BH, Cook S, Hopstock LA. 2018. Frailty phenotype and its association with all-cause mortality in community-dwelling Norwegian women and men aged 70 years and older: the Tromsø study 2001–2016. *Geriatrics & Gerontology International* 18(8):1200–1205 DOI 10.1111/ggi.13447.
- Moons KG, De Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, Reitsma JB, Collins GS. 2014. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLOS Medicine* 11(10):e1001744 DOI 10.1371/journal.pmed.1001744.
- Rockwood K, Fox RA, Stolee P, Robertson D, Beattie L. 1994. Frailty in elderly people: an evolving concept. *CMAJ* 150:489–495.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. 2006. Validity and reliability of the Edmonton frail scale. *Age & Ageing* 35(5):526–529 DOI 10.1093/ageing/af1041.
- Siriwardhana DD, Weerasinghe MC, Rait G, Falcaro M, Scholes S, Walters KR. 2019. Prevalence of frailty in rural community-dwelling older adults in Kegalle district of

Sri Lanka: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* **9(1)**:e026314

[DOI 10.1136/bmjopen-2018-026314](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026314).

Van Kan GA, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. 2008. Frailty: toward a clinical definition. *Journal of the American Medical Directors Association* **9(2)**:71–72 [DOI 10.1016/j.jamda.2007.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2007.11.005).

Whitson HE, Purser JL, Cohen HJ. 2007. Frailty thy name is Phrailty? *Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences* **62(7)**:728–730 [DOI 10.1093/gerona/62.7.728](https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.728).

Ye B, Gao J, Fu H. 2018. Associations between lifestyle, physical and social environments and frailty among Chinese older people: a multilevel analysis. *BMC Geriatrics* **18(1)**:314 [DOI 10.1186/s12877-018-0982-1](https://doi.org/10.1186/s12877-018-0982-1).