

Síndrome de fragilidad, resumen de puntos claves para el médico no geriatra

FABIOLA SEPÚLVEDA ZARATE¹, DR. MATÍAS FUENTES BENAVIDES²

Abstract

Introduction: Aging is a heterogeneous process among older people; as the decline in organ function occurs, it progresses at different rates in the same individual. The demographic changes the world is experiencing make it necessary to understand the variability of this process. Frailty as a concept has had a dynamic behavior in the last decade. During the last years efforts have been made to obtain tools that allow approaching the diagnosis, understand its pathophysiology and seek treatments that allow early intervention of the diminution of this functional reserve. The consequences associated, have a negative impact on the quality and life expectancy of the elderly, increases the costs associated with healthcare and the caregivers' burden.

Keywords: Frailty, Aging, Elderly

1. Médico Especialista en Geriátrica y Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Talca.

2. Médico Cirujano, Residente Medicina Interna Universidad Católica Del Maule, Hospital Regional de Talca.

Correspondencia:

Matías Eduardo Fuentes Benavides, 19 sur 11 poniente #148, Talca, Región del Maule, Chile, Código postal 3471316.

E.mail: m.fuentesbenavides@gmail.com

Introducción

En Chile, según los resultados del censo 2017 la tasa de crecimiento del país mantiene una tendencia a la baja, registrando un 1% de crecimiento, lo que corresponde al resultado más bajo registrado históricamente desde 1952; junto al aumento de la esperanza de vida a largo plazo se prevé una duplicación de la población mayor de 65 años hasta un 25% del total en el año 2050, en comparación al 11,6% que en 2017 componía la población nacional. Actualmente habría 80,9 personas mayores de 60 años por cada 100 menores de 15 años.¹ El envejecimiento es un proceso extremadamente complejo, que puede ser definido desde varias perspectivas no necesariamente excluyentes entre ellas.²⁻³ De este modo podemos describirlo como un proceso de desarrollo y declive funcional,² o abarcando diversas áreas de un individuo (biológico, funcional, fisiológico, social y psicológico).

Dentro de estas podemos encontrar tasas de deterioro heterogéneas tanto interindividual como intraindividuo.³

El proceso de declive de las reservas fisiológicas condiciona una menor posibilidad de la persona para adaptarse a las perturbaciones de su entorno y eventos estresores, esto ocurre por una disminución de la eficiencia de los sistemas fisiológicos, proceso conocido como homeostenosis; normalmente estas reservas se utilizarían para enfrentar una noxa aguda y mantener la homeostasis.²

Las diferencias en la funcionalidad y reserva fisiológica de las personas mayores es considerado multifactorial, por este motivo la edad cronológica no es adecuada como indicador único para definir la capacidad de mantener la homeostasis o dicho de otra forma que tanta homeostenosis presenta un individuo. Como

ya se mencionó anteriormente, la velocidad de pérdida de las reservas funcionales de cada sistema de órganos es diferente dentro de un individuo, lo que resta aún más validez para el uso de un único criterio para definirla.⁴⁻⁶

Definición

En la medida que las personas envejecen, las células acumulan una serie de daño irreparable,⁷ producto de diversas noxas como, por ejemplo, la acumulación de moléculas no degradables (productos de desecho, proteínas modificadas, radicales libres), disfunción mitocondrial por radicales libres o las mutaciones somáticas de novo.⁷⁻⁸

En términos prácticos se puede definir la fragilidad como un estado de disminución de la reserva funcional con la que un organismo enfrenta un estrés. Esto se traduce en una mayor tasa de hospitalizaciones, riesgo de caída, discapacidad y mortalidad.⁴⁻⁵⁻⁷⁻⁹⁻¹¹⁻¹²⁻¹³ En ese sentido es fundamental destacar que no es lo mismo el término fragilidad que discapacidad o comorbilidad. Se entiende por discapacidad la limitación física o mental que dificulta realizar una actividad esencial de la vida diaria o que impacta negativamente en su desarrollo. Por otro lado, comorbilidad se define como la presencia de 2 o más patologías médicas diagnosticadas. Si bien existe una asociación entre estos 3 términos, la presencia de uno de ellos no implica necesariamente la existencia de algunos de los otros, sino que más bien se comportan como entidades superpuestas, cuya existencia en un paciente facilita la aparición o progresión de la fragilidad.⁵⁻⁹

En términos operacionales la definición de fragilidad ha tenido una evolución dinámica, siendo definida en sus inicios desde varios aspectos que abarcaban el ámbito médico del paciente (condiciones comórbidas, edad muy avanzada), condiciones socioeconómicas (fragilidad en redes de apoyo y monetaria) y condiciones funcionales (nivel de preservación

funcional en las actividades de la vida diaria). En la actualidad, existen 2 modelos que intentan describir este estado, ampliamente validados por evidencia a través de su capacidad de predicción de resultados negativos; un modelo fenotípico y un modelo matemático de acumulación de déficit o Frailty index (FI).⁷⁻⁹⁻¹³

El modelo de acercamiento fenotípico establece un método de diagnóstico clínico (también conocido como fenotipo de Linda Fried), elaborado a partir del seguimiento de pacientes mayores de 65 años de una cohorte de población estadounidense, con la participación de múltiples centros. El estudio incluía pacientes reclutados en 2 cohortes, una inicial que incluyó un número de 5201 personas y una segunda que incluye seguimiento para un grupo de 687 personas afroamericanas, por un periodo total de entre 4 a 7 años. De este modo se estableció en base a criterios estandarizados una definición operacional de fragilidad que considera 5 criterios clínicos: 1) Pérdida de peso significativa (10 libras o 5% del peso en 1 año). 2) Debilidad, definido a través de la fuerza de prensión ajustada según sexo. 3) Fatiga, autoreportada. 4) Disminución de la actividad física. 5) Disminución de la velocidad de marcha.

Así aquellos pacientes que no presentaban estos criterios eran considerados robustos, si tenían 1 o 2 de los anteriores se agruparon como prefrágiles y con 3 o más criterios eran definidos como frágiles. Al realizar el análisis covariable, tomando como línea de base o grupo control a los individuos que eran catalogados como robustos, el fenotipo de fragilidad es capaz de predecir un riesgo aumentado de presentar resultados negativos para los pacientes (caídas, hospitalización, pérdida de funcionalidad, muerte). Según los datos recabados, existen una modesta concordancia entre los pacientes con comorbilidad y discapacidad en la predicción de fragilidad, es por esto que se hace hincapié nuevamente a que el síndrome de fragilidad no necesariamente está presente

en las personas que presentan alguna de las 2 anteriores, del mismo modo que no es necesario tener una discapacidad o comorbilidad para ser catalogado como frágil.⁹

El modelo de aproximación a través de la acumulación de déficit corresponde al índice de fragilidad (Frailty index). Este considera que la fragilidad es un estado de disminución de las reservas funcionales de un individuo por lo tanto es posible acercarse al diagnóstico de este mismo mediante la cuantificación de los déficits que tiene esta reserva, intentando explicar a través de un modelo matemático una estimación del proceso de envejecimiento o “edad biológica” de acuerdo a los daños acumulados. Dada la naturaleza interdependiente de nuestros subsistemas de órganos, la aparición de un déficit o el deterioro de la función de uno de estos subsistemas afectará de forma directa o indirecta y además redundante, favoreciendo la aparición de nuevos déficits tanto en otros sistemas como en el sistema inicial.¹⁴ El cálculo de este medidor está basado en el cociente de la cantidad de déficits acumulados dividido por la cantidad de déficits posiblemente acumulados según el instrumento (cantidad de déficits que cuantifica). En general la evidencia sustenta que con un valor de FI > 0,2 – 0,3 cataloga al paciente como frágil y un FI > 0,7 sería el límite submaximo de déficit acumulable que un individuo podría tolerar antes de morir.¹²⁻¹⁵⁻¹⁶ Para establecer adecuadamente qué parámetros pueden ser considerados como déficits válidos para predecir fragilidad, Rockwood y sus colaboradores establecen que para incluirlos en un índice de fragilidad, este parámetro debe estar asociado a la edad, no debe estar saturado (tener una prevalencia cercana al 100% del grupo), debe estar asociada un evento adverso o resultado negativo futuro y además ser adquirido.¹⁷

El primer acercamiento de este modelo fue elaborado en el año 2001 a partir de datos de los componentes transversales y longitudinales del “Canadian Study of Health and Aging”.

Inicialmente estaba compuesto por 92 déficits que durante el seguimiento que se realizó de la cohorte se ajustaron a 70 y finalmente reducidos a 40 en el año 2008.¹¹

Epidemiología

En Chile se espera que para el año 2050 la población mayor del país haya aumentado considerablemente. Se proyecta que para el mundo entre el 2015 y 2050 el aumento de la población sea de un 74,7%, ampliamente superado por el 109,5% que se estima para Chile, con un aumento promedio esperable de 11,4 años en la esperanza de vida, correspondiendo al único de América del Sur que proyecta una población mayor de 60 años de más de un 30% para el 2050.¹⁸

La fragilidad es un síndrome altamente prevalente dentro de la población mayor especialmente entre las mujeres 9, se ha descrito además que el aumento del puntaje en los índices de fragilidad es de un 3% por año.¹²⁻¹⁴⁻¹⁹⁻²⁰ Estudios de corte longitudinal evidencian que durante el seguimiento el puntaje del FI se duplica en 12,6 a 20 años.¹⁶

Una revisión sistemática recientemente publicada sobre la prevalencia de fragilidad en el continente americano, reunió un número total de 118 estudios, todos utilizaron criterios validados para la búsqueda de fragilidad en la población tanto de la comunidad, como hospitalizados e institucionalizados, logrando una población de 53134 personas mayores con una media de edad de 80,1 años.²¹ La prevalencia media era de un 21,7% para la región, llegando a un 31,3% para Chile (el más alto del continente) y Colombia con un 10,6%, siendo el país con la prevalencia más baja. Para la prefragilidad la prevalencia media fue de un 46,8% (de 23,0% en Ecuador a 55,9% en Perú), para Chile la media fue de un 54,3%. La prevalencia de fragilidad y prefragilidad en América del Sur supera ampliamente los porcentajes manejados para el

continente europeo y Japón (12,0% y 7,4% respectivamente).¹⁶⁻²¹⁻²²

El estudio por subgrupo etario indica un aumento importante de la incidencia y la prevalencia de fragilidad con relación a la edad, se estima que a los 65 años un 10% del grupo son frágiles y esta cifra aumenta a 25 – 50% en los mayores de 85 años.¹³

Fisiopatología

Si bien no existe un fenómeno en particular que explique por completo el síndrome de fragilidad, la degeneración del sistema músculo esquelético parece ser uno de los principales factores iniciadores y contribuyentes a la progresión del proceso.¹⁶ La sarcopenia es un estado caracterizado por la disminución de la masa de músculo estriado que inicia alrededor de la tercera a cuarta década de la vida a una velocidad que varía entre 1 a 3% por año de vida y que a los 80 años ya ha producido cerca de un 30 a 50% de pérdida, afecta predominantemente a las mujeres y su progresión está influenciada por factores genéticos, neurohumorales, endocrinos, inmunes, inflamatorios, nutricionales y ambientales.⁵ La función muscular tiene una directa relación con el trofismo del sistema óseo a través del estímulo mecánico que produce el primero sobre el segundo, las fuerzas de tensión son convertidas en señales bioquímicas a las que responden osteoblastos y osteoclastos,²⁴ de modo que la disminución de la masa muscular y su estímulo trófico sobre el hueso es un factor contribuyente a la aparición de osteoporosis.⁵ El deterioro acelerado que experimentan las personas mayores con la inactividad y la menor tasa de producción de masa muscular está favorecido por una serie de elementos que también repercuten en el avance de la fragilidad.⁵⁻¹⁵

El aumento de citoquinas proinflamatorias (como IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva) participa tanto indirecta como directamente en el proceso fisiopato-

lógico. De forma indirecta se ha descrito influencia del aumento de estas citoquinas sobre el nivel de algunos factores de crecimiento, sobre los niveles de micronutrientes, niveles de proteínas como albúmina y hemoglobina, y por la repercusión funcional que se produce a nivel de otros sistemas.⁵ De forma directa, se ha descrito como las citoquinas proinflamatorias producen disfunción de la contractibilidad muscular.

Además, se describe un proceso de inflamación crónica secundaria al avance de la edad llamado “inflammaging” y un fenómeno asociado a la inactividad “Inflamm-inactivity”.²⁴ De esta misma manera la acumulación de tejido graso da sustrato para la infiltración grasa de los músculos, favoreciendo la aparición de fenómenos proinflamatorios locales producido por las adipoquinas que estimulan de manera paracrina al músculo para producir mioquinas, éstas de forma autocrina inhiben la miogénesis y favorecen otros fenómenos patológicos. Una de las mioquinas más estudiadas es la miostatina, que participa en la reducción de la tolerancia a los ejercicios de resistencia, a través de fenómenos como la disminución de la proliferación de células madre miogénicas y de la velocidad de proliferación de los miocitos.⁵⁻¹⁵⁻¹⁷⁻²⁴

Datos observacionales sobre los niveles de citoquinas proinflamatorias de pacientes frágiles y robustos, muestran que, a concentraciones similares, los primeros presentan alteración desde el punto de vista inmune, haciendo pensar que este tiene una influencia independiente de la inflamación en el proceso.⁵ Aumento del conteo de glóbulos blancos sin sobrepasar el límite superior normal se ha observado en pacientes frágiles del ambiente comunitario. La evidencia muestra una asociación significativa entre fragilidad el conteo de neutrófilos y monocitos independientemente de los niveles de interleucina 6 (IL-6).⁵⁻²⁵

En el año 2009 un estudio de corte de Cappola y colaboradores, estudió la relación del nivel

total en sangre de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), dihidroepiandrosterona (DHEAS) y testosterona libre en relación a la clasificación de fragilidad en 494 mujeres de 70 a 79 años. El déficit en particular de cada tipo de hormona no demostró significancia estadística para la relación con fragilidad, pero la acumulación de déficits (más de 1 déficit hormonal) sí se relacionó a una mayor probabilidad OR 2.79 IC 95% (1.06 – 7.32), esto sugiere que la relación entre el sistema endocrino y la fragilidad es probablemente una disfunción generalizada de varios ejes hormonales, más que la deficiencia de una hormona en particular.²⁶

Algunos de los cambios asociados al envejecimiento que ocurren a nivel del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, como el aumento crónico en las concentraciones basales de cortisol, se ha asociado a incremento del catabolismo muscular y reducción de síntesis de proteínas, procesos que favorecen la incidencia de sarcopenia. La resistencia del sistema a la supresión con hormona adrenocorticotropa (ACTH) sugiere una disfunción de los receptores centrales que producen la retroalimentación negativa. El aumento de la secreción basal de glucocorticoides mantiene una respuesta inflamatoria local y sistémica que además predispone a alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, obesidad centrípeta) que de forma redundante contribuyen favoreciendo también la activación de procesos inflamatorios de forma sistémica y local, infiltración grasa del músculo y aumento de la inactividad. La disfunción del control central sobre la secreción de esteroides promueve además el deterioro de las funciones cerebrales posiblemente causado por la inflamación crónica que incrementa el daño celular.²⁶

La somatopausia es el proceso de disminución de los niveles circulante de hormona del crecimiento, ésta predispone a pérdida de masa magra y desregulación del control de algunas vías inflamatorias, autofágicas y tróficas del

músculo que son regulados por los factores similares a la insulina (IGF).²⁶

La participación de los andrógenos también se ha descrito, existiendo interacción entre testosterona y el sistema del IGF-1, así como estimulación directa sobre receptores androgénicos para aumentar la masa muscular. El rol de la deficiencia de andrógenos en el síndrome de fragilidad parece ser una expresión de la disfunción del sistema endocrino más que un evento iniciador, ya que los estudios intervencionales no han logrado establecer un beneficio de la suplementación en términos de sarcopenia.²⁶

El déficit de vitamina D, altamente frecuente en la población, tiene un rol importante en la mantención de la homeostasis del calcio y el hueso. Múltiples estudios de corte transversal han identificado asociación entre su déficit y fragilidad, sin embargo, los estudios intervencionales solo han demostrado mejoría en la fuerza muscular y no así en el nivel de masa magra. No se ha relacionado los cambios de hormona tiroestimulante (TSH y tiroxina (T4) libre con fragilidad, así como tampoco el hipotiroidismo subclínico.²⁶

Consecuencias

Existe evidencia significativa sobre la relación de la fragilidad con el riesgo de diversos eventos adversos. Se describe un aumento del riesgo de caída a 3 años HR 1.23 IC 95% (1.0 a 1.68), incidencia de delirium OR 8.9 IC 95% (4.8-14.8), institucionalización OR 2.6 IC 95% (1.36-4.96), hospitalización HR 1.27 IC 95% (1.11-1.46), mortalidad OR 3.69 IC 95% (2.26-6.02)¹³.

Tratamiento e intervención

Se ha descrito en metaanálisis la posibilidad de transición entre las categorías del síndrome de fragilidad, mostrando importante tendencia al deterioro. Sin embargo, es necesario

destacar la posibilidad de mejoría del estado funcional, con mejoría desde estados de mayor fragilidad hacia prefragilidad e incluso logrando llegar a ser robustos⁶⁻²⁷ por lo que es posible considerarlo como un estado patológico al menos parcialmente reversible, haciendo que el diagnóstico precoz sea fundamental para intervenir dirigidamente en el ciclo de deterioro funcional.¹⁶

La malnutrición y la inflamación crónica que conllevan a la sarcopenia son dianas importantes para el manejo. Las intervenciones de rehabilitación física guiada con énfasis en la fuerza muscular y el balance han demostrado ser útiles en la mejora de la función muscular. El uso de terapias farmacológicas aún no ha demostrado beneficio como intervención para modificar la evolución de este síndrome.²³

Es necesario que las estrategias de intervención sean apoyadas por políticas de salud pública que permitan el acceso a equipos con carácter multidisciplinarios.²⁸ Además, es fundamental establecer un sistema de cuidados que se enfoque en una evaluación global y que trabaje de forma coordinada para realizar intervenciones frecuentes y continuas con el objetivo de mejorar el estado nutricional y la capacidad física, así como también que aseguren el acceso al soporte nutricional mínimo necesario; las intervenciones fraccionadas y descoordinadas en este grupo de personas no acarrearán beneficios y por lo tanto no son una estrategia costo-efectiva.²¹

Los programas de ejercicio y entrenamiento basado en la rehabilitación de algunas actividades básicas de la vida diaria, como cocinar o vestirse pueden mejorar la funcionalidad y promover la independencia en las actividades de la vida diaria (intervenciones conductuales sobre la adaptación psicológica de los pacientes a sus discapacidades), así como la promoción de la integración con la comunidad y la participación social funcionan como factores protectores para evitar la transición hacia estados de mayor fragilidad. La paradoja del gé-

nero hace referencia a que las mujeres a pesar de presentar mayor prevalencia de fragilidad con respecto a los hombres, toleran mejor sus déficits debido a que mantienen una vida socialmente más activa. La interacción con los vecinos tiene un OR = 0.67, 95% CI: (0.51 ~ 0.87) para deterioro en los pacientes robustos, la interacción social frecuente tiene un OR = 2.14, 95% CI: (1.08 ~ 4.24) para mejoría de los pacientes frágiles.²⁹

Las modificaciones conductuales son un punto a explorar sobre el manejo de la progresión de la fragilidad y su mejoría. Al analizar las medidas sobre el área de movilidad (Life space) en las que se desenvuelven las personas (ajustado por discapacidad y comorbilidad) se evidencia cómo el comportamiento adaptativo en términos de soporte social, uso de ayudas técnicas y manejo ambiental para evitar barreras arquitectónicas le permite a algunas personas mayores mantener el mismo nivel de funcionalidad a pesar del deterioro progresivo o la aparición de una discapacidad puntual.⁴

Si bien es cierto que es posible revertir el estado de fragilidad, la evidencia muestra que los grupos inicialmente robustos tienen menor riesgo de transición hacia deterioro¹⁶, la prevención del deterioro funcional (interviniendo en los puntos clave del ciclo fisiopatológico de la fragilidad) es probablemente la estrategia más eficiente.⁵

Finalmente, para aquellos pacientes en que posiblemente el estado de fragilidad no sea reversible, las intervenciones deben estar dirigidas hacia la prevención de las complicaciones.⁵

Conclusiones

Los cambios demográficos que se evidencian en el mundo actual como consecuencia del aumento en la esperanza de vida, el mejor manejo nutricional y de las comorbilidades por el desarrollo de mejores terapias y el mejor acceso a salud, han visibilizado la elevada he-

terogeneidad del proceso del envejecimiento. El aumento de forma significativa de la población de personas mayores requiere que los sistemas de salud adopten un enfoque orientado a la promoción de un envejecimiento exitoso con estrategias que promuevan los estilos de vida saludables y el control adecuado de los factores de riesgo desde edades tempranas, como también motivación a mantener las actividades de integración comunitaria por su rol protector.

En la actualidad existe evidencia significativa sobre los factores de riesgo y los factores protectores involucrados en la heterogeneidad del proceso de envejecimiento.

Entender la fragilidad como un proceso patológico reversible y multicausal, es un paso importante para la reparación desde la sociedad y el sistema de salud, de los prejuicios y estereotipos asociados a la vejez. Identificar el deterioro funcional que se produce por el ciclo de la fragilidad, como un proceso patológico intervenible y no como la evolución normal y natural asociada a la edad cronológica, permite que los equipos de salud realicen intervenciones concretas y no adopten una actitud pasiva que permita mayor deterioro.

Referencias

1. <https://www.censo2017.cl/> Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país “Metodología y Principales Resultados”. 2018 Instituto Nacional de Estadística.
2. Soler PA, Mañas Leocadio Rodríguez. Concepto de envejecimiento. In: Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. Barcelona, España: Elsevier; 2015. p. 96.
3. Hom Nath Chalise. Aging: Basic Concept. Am J Biomed Sci & Res. 2019 - 1(1). AJBSR. MS.ID.000503 p. 1.
4. Xue Q-L. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. Clinics in Geriatric Medicine. 2011Feb1;27(1):1.
5. Chen, Xujiao & Mao, Genxiang & Leng, Sean. (2014). Frailty syndrome: An overview. Clinical interventions in aging. 9. 433-441. 10.2147/CIA.S45300.
6. Clegg A, Young J. The frailty syndrome. Clin Med 2011;11:72–5
7. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. Clin Geriatr Med. 2011 Feb;27(1):17-26. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.008. PMID: 21093719.
8. Soler PA, Mañas Leocadio Rodríguez. Concepto de envejecimiento. In: Tratado de medicina geriátrica: fundamentos de la atención sanitaria a los mayores. Barcelona, España: Elsevier; 2015. p. 101-104.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146. PMID: 11253156.
10. P, C. T., Valdivia-Rojas, Y., V, H. V., G, A. C., M, V. I., & C, M. J. (2015). Indicadores de fragilidad en adultos mayores del sistema público de salud de la ciudad de Antofagasta. Revista Médica De Chile, 143(4), 459-466. doi:10.4067/s0034-98872015000400007
11. Amblàs-Novellas J, et al. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo xxi: a propósito de los índices de fragilidad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.07.005>
12. Rockwood, K., & Mitnitski, A. (2006). Limits to deficit accumulation in elderly people. Mechanisms of Ageing and Development, 127(5), 494–496. doi:10.1016/j.mad.2006.01.002
13. Clegg, A., & Hassan-Smith, Z. 2018. Frailty and the endocrine system. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 6(9), 743-752. doi:10.1016/s2213-8587(18)30110-4

14. Kenneth Rockwood, Arnold B Mitnitski and Chris MacKnight 2002. Some mathematical models of frailty and their clinical implications. *Reviews in Clinical Gerontology*, 12, pp 109-117 doi:10.1017/ S0959259802012236
15. Daniel A J, Jennifer K H, Todd C. Clinical Definition and Pathophysiology of Frailty: A Brief Review. *Sch J Psychol & Behav Sci.* 1(4)-2018. SJPBS MS.ID.000119. DOI: 10.32474/SJPBS.2018.01.000119
16. O'Caioimh R, et al; Work Package 5 of the Joint Action ADVANTAGE. Transitions and trajectories in frailty states over time: a systematic review of the European Joint Action Advantage. *Ann Ist Super Sanita.* 2018 Jul-Sep;54(3):246-252. doi: 10.4415/ANN_18_03_12. PMID: 30284552.
17. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:200-221. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.008. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27702700.
18. Leiva Ana María, et al . Personas mayores en Chile: el nuevo desafío social, económico y sanitario del Siglo XXI. *Rev. méd. Chile* 148(6): 799-809. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000600799>.
19. Lynn N Lansbury, et al. Use of the electronic Frailty Index to identify vulnerable patients: a pilot study in primary care, *British Journal of General Practice* 2017; 67 (664): e751-e756. DOI: 10.3399/bjgp17X693089
20. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
21. Coelho-Junior, H.J., Marzetti, E., Picca, A. et al. Prevalence of Prefrailty and Frailty in South America A Systematic Review of Observational Studies. *J Frailty Aging* 9, 197–213 (2020).
22. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(8):347–53
23. Nomura S, Takano-Yamamoto T. Molecular events caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol.* 2000 May;19(2):91-6. doi: 10.1016/s0945-053x(00)00050-0. PMID: 10842092.
24. Flynn MG, Markofski MM, Carrillo AE. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity?. *Aging Dis.* 2019;10(1):147-156. Published 2019 Feb 1. doi:10.14336/AD.2018.0326.
25. Bo Ye, et al. Changes in Frailty among Community-Dwelling Older Chinese Adults and its Predictors: Evidence from a Two-Year Longitudinal Study [+<https://doi.org/10.21203/rs.2.18814/v1>]
26. Ofori-Asenso R, et al. Natural Regression of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontologist.* 2020 May 15;60(4):e286-e298. doi: 10.1093/geront/gnz064. PMID: 31115434.
27. Hendry A, et al. Integrated Care Models for Managing and Preventing Frailty: A Systematic Review for the European Joint Action on Frailty Prevention (ADVANTAGE JA). *Transl Med UniSa.* 2019;19:5-10. Published 2019 Jan 6. J. L.
28. CONDE OLASAGASTI Vol. 22. Núm. 3. Junio 2002 páginas 0-302.