

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 15 de septiembre de 2021

Aceptado: 4 de octubre de 2021

Publicado: 8 de octubre de 2021

LA FRAGILIDAD, UNA PERSPECTIVA A LO LARGO DEL TIEMPO**Leocadio Rodríguez Mañas [MD, PhD] (1,2)**

(1) Jefe de Servicio de Geriátrica. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

(2) Director Científico del CIBERFES. Madrid. España.

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

Los cambios demográficos vividos a lo largo del siglo XX no solo han condicionado una serie de modificaciones en la estructura de las poblaciones, sino que se han visto acompañados de un cambio en los perfiles epidemiológicos de la población que han tenido como una de sus consecuencias principales el cambio en el foco principal de las organizaciones responsables de la salud y de la propia ciudadanía. Al objetivo principal de retrasar la muerte se ha añadido el de evitar la discapacidad, principal factor relacionado con la salud asociado a una mala calidad de vida. En este empeño, la fragilidad, una entidad nosológica con menos de 25 años de historia, ha ido adquiriendo una relevancia y un protagonismo crecientes. A lo largo de este artículo se revisa, desde una perspectiva histórica, cómo han ido definiéndose y delimitándose sus marcos conceptuales, los problemas que plantea su detección, cuáles han ido apareciendo como factores primordiales en el trabajo diagnóstico, una vez que la fragilidad es diagnosticada, cómo manejar la entidad tanto desde un punto de vista de prevención, tratamiento individual y adecuación de la organización de los sistemas de salud y sociales, los esfuerzos que diferentes organismos nacionales y supranacionales están realizando para abordar el problema, finalizando con la descripción de los retos asistenciales y de investigación que la fragilidad ha venido a plantear.

Palabras clave: Fragilidad, Evolución histórica, Concepto, Abordaje, Salud Pública.

ABSTRACT**Frailty, a perspective along the time**

The demographic changes experienced throughout the 20th century have not only conditioned a series of modifications in the structure of the populations, but have also been accompanied by a change in the epidemiological profiles of the population, which have had as one of their main consequences the change in the main focus of the organizations responsible for health and of the citizens themselves. The main objective of delaying death has been added to avoid disability, the main factor related to health associated with a poor quality of life. In this endeavor, frailty, a nosological entity with less than 25 years of history, has been acquiring increasing relevance and prominence. Throughout this article, it is reviewed, from a historical perspective, how its conceptual frameworks have been defined and delimited, the problems posed by its detection, which have appeared as primary factors in diagnostic work once frailty is diagnosed, how to manage the entity from a point of view of prevention, individual treatment and adaptation of the organization of the health and social systems and the efforts that different national and supranational organizations are making to address the problem, ending with the description of the challenges care and research that frailty has come to pose.

Key words: Frailty, Historical evolution, Concept, Approach, Public Health.

Correspondencia:

Leocadio Rodríguez Mañas (MD, PhD)
Hospital Universitario de Getafe
Carretera de Toledo, km. 12,500
28905 Getafe (Madrid), España
leocadio.rodriguez@salud.madrid.org

Cita sugerida: Rodríguez Mañas L. La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 8 de octubre e202110164.

La atención específica a las personas mayores ha venido adquiriendo mayor protagonismo desde mediados del siglo pasado. Hasta entonces, los aspectos diferenciales de la enfermedad en las personas mayores, sus necesidades específicas de atención y la organización de la misma no dejaban de ser aspectos anecdóticos dentro del problema general de afrontamiento de las necesidades de salud en una población que aún se caracterizaba por una gran natalidad, una enorme mortalidad infantil y una prevalencia destacada de las enfermedades infecciosas como causa principal de muerte. En consecuencia, el reto fundamental era la enfermedad aguda y evitar la muerte, teniendo la enfermedad crónica y la discapacidad una importancia puramente marginal en las preocupaciones de la población, de los planificadores de salud y de los propios profesionales de la salud, desde gestores a personal sanitario. Solo algunos pioneros, auténticos visionarios de lo que en pocas décadas se iba a convertir en el principal reto asistencial y de salud pública, empezaron a entrever a principios del siglo pasado su importancia y las características que diferenciaban la atención a las personas mayores de las prestadas a otros grupos de población. Marjorie Warren en el Reino Unido, que sienta las bases de la atención geriátrica en el Middlessex Hospital de Londres⁽¹⁾, Ignatz Leo Nascher en Estados Unidos quien acuña el término de “*geriatria*”⁽²⁾ o el Prof. Beltrán Báguena en España⁽³⁾, que crea la primera cátedra de geriatría de nuestro país, no son sino excepciones dentro de la regla. Han de pasar muchos años y algunas cosas para que el foco principal cambie⁽⁴⁾. La primera de ellas, una transición demográfica que ha modificado las pirámides poblacionales de todo el mundo y que asegura que prácticamente 4 de cada 5 personas alcancen la vejez en el mundo y que ésta dure mucho más. La segunda, la mejora de la nutrición y de las condiciones de higiene, junto a la llegada de los antibióticos, reduce a la enfermedad infecciosa en una causa no principal de muerte, sin que esto suponga

que crisis epidémicas como la que aún estamos sufriendo puedan torcer temporalmente esta tendencia. Y acompañando a esa disminución de la mortalidad por causas no transmisibles surgen de manera poderosa las causas no transmisibles de muerte, la enfermedad crónica, a la cabeza de las cuales se encuentran la enfermedad cardiovascular y el cáncer y que van a suponer un reto en el modo de proveer la atención sanitaria y de hacer su prevención en función de dos características: una favorable, y es que se han identificado sus factores de riesgo y se pueden prevenir, la segunda no tan favorable, y es su prolongada duración, que obliga a los servicios de salud a reorganizarse para atender a pacientes que lo son durante años y décadas. Pero hay otra característica que finalmente se hace patente hace unos 30-40 años, cuando las tasas de envejecimiento poblacional empiezan a acercarse al 12%-15% y es la tendencia a la agrupación de estas enfermedades crónicas en el mismo individuo conforme éste envejece y, lo más importante, la aparición del deterioro funcional como principal manifestación clínica de estas enfermedades, especialmente cuando se agrupan en un mismo sujeto, cuando se presentan en forma de comorbilidad⁽⁵⁾. Y junto a este fenómeno, el papel que cada uno de ellos (edad, enfermedad, función) juega en el desencadenamiento de resultados adversos en salud para las personas mayores⁽⁶⁾.

Todo ello acaba conduciendo a que el mantenimiento de la autonomía funcional se convierta en el principal objetivo de la atención a las personas mayores, tal y como reconoce la propia Organización Mundial de la Salud (OMS) al definir el envejecimiento saludable como el proceso que permite mantener una vida autónoma y funcional durante dicho proceso⁽⁴⁾. Esta definición viene a cambiar el paradigma sobre el que hasta ahora se ha sostenido el objetivo prioritario de las organizaciones de salud. Al poner el foco en la función y no en la enfermedad, que ni siquiera se menciona en la citada definición,

la autoridad sanitaria mundial está mandando un mensaje sobre la transformación de las organizaciones sanitarias, hasta ahora centradas en la enfermedad, para que se centren en el mantenimiento de la autonomía funcional de los individuos, al menos en aquellos que son mayores o se encuentran en edades próximas a la vejez.

Cuando uno se acerca a este paradigma, surge rápidamente la cuestión de cómo hacerlo. Si asumimos que el proceso de envejecimiento se acompaña de una pérdida progresiva de la función y de la capacidad intrínseca (aquello que podemos hacer en función de nuestras capacidades físicas, cognitivas y psicológicas), y que este proceso se produce de manera pausada y paulatina (lo que se ha venido en denominar incapacitación no catastrófica), es posible seleccionar el momento en que nuestra detección e intervención sean más eficientes. Más aún si tenemos en consideración que este proceso de pérdida de la capacidad intrínseca se acompaña de una pérdida de la reserva funcional con dos importantes consecuencias: nuestra resiliencia ante agentes estresantes va a ser cada vez menor y por tanto noxas causales cada vez más débiles van a ser capaces de llevarnos a la discapacidad o incrementar la pre-existente y, en segundo lugar, nuestra capacidad de recuperación, que depende críticamente de nuestra reserva funcional, va a ser cada vez más limitada. La primera consecuencia de estos hechos es que no podemos esperar a que la discapacidad haya aparecido y se haya cronicado para detectar la situación, ya que su tratamiento no podrá más que centrarse en lo que algunos hemos denominado “*medicina protésica*” basada en la suplementación de algunas de las funciones perdidas, pero no en su recuperación, al estar agotada la reserva funcional. La segunda, que habrá que determinar cuál es el momento apropiado para detectar esa pérdida de función. No tendría sentido su detección en edades tempranas de la vida, donde la capacidad intrínseca se encuentra aún muy lejos de la línea que marca la alta probabilidad de presentar discapacidad y

cuando además la reserva funcional es enorme, lo que haría poco prácticos cualquier sistema de detección clínicamente abordable. Parece pues que ese momento ideal es aquel en el que aún no hemos traspasado la frontera de la discapacidad, pero estamos en alto riesgo de hacerlo ante estresantes de baja intensidad y en la que aún conservamos cierta reserva funcional que nos permitirá recuperar función si, una vez detectada la situación, ponemos en marcha las intervenciones pertinentes. Ese momento, esa etapa en la ruta que nos lleva de la capacidad funcional suficiente (lo que los sajones denominan “*robustez*”) a la discapacidad absoluta incompatible con la vida, y que se ha definido intuitivamente en este párrafo no es otra cosa que la fragilidad⁽⁷⁾.

Según esta idea, no compartida por toda la comunidad científica, la fragilidad, término acuñado desde finales del siglo XX, es pues un estado de prediscapacidad dentro del continuum funcional que va desde la máxima capacidad intrínseca posible hasta la dependencia absoluta para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). La primera definición de fragilidad de la que se dispone es la de Campbell y Buchner⁽⁸⁾ que en 1997 la consideraron “*un síndrome biológico de disminución de la reserva funcional y de la resistencia a los estresores, debido al declive acumulado de múltiples sistemas fisiológicos que originan pérdida de la capacidad homeostática y vulnerabilidad a eventos adversos*”. Posteriormente, J.E. Morley⁽⁹⁾ en 2013 la definió como “*un síndrome médico de causas múltiples caracterizado por pérdida de fuerza y resistencia, y disminución de la función fisiológica, que aumenta la vulnerabilidad individual para desarrollar dependencia o fallecer*”, y más recientemente la Acción Conjunta de la Unión Europea 724099/ADVANTAGE⁽¹⁰⁾ ha definido la fragilidad como “*un estado caracterizado por un declinar progresivo de los sistemas fisiológicos relacionado con el envejecimiento, que resulta en una reducción de la capacidad*

intrínseca y que confiere una extrema vulnerabilidad a estresores, aumentando el riesgo de presentar diversos eventos adversos de salud". Todas estas definiciones se enmarcan en lo que se ha venido denominando "*fenotipo de fragilidad*", que la concibe como un síndrome biológico que marca una serie de riesgos concretos. Pero junto a este marco conceptual existe otro en el que la fragilidad se concibe como el efecto final de la acumulación de déficits que tiene que ver no solo con enfermedades sino también con algunas situaciones sociales y de dependencia, siendo la fragilidad un marcador de edad biológica del individuo⁽¹¹⁾. Estos dos modelos tienen en común no haber sido objeto de debate en las décadas de los 80 y 90 como lo fueron modelos y clasificaciones de condiciones de salud como la Clasificación Internacional de la Discapacidad, Deficiencias y Minusvalía (CIDDDM) (OMS, 1980)⁽¹²⁾, o la Clasificación Internacional de la funcionalidad, discapacidad y la salud publicada por la OMS veinte años después (OMS, 2001)⁽¹³⁾. Como resultado, existen algunas ambigüedades en lo que abarca el concepto de fragilidad, especialmente en lo relacionado con la discapacidad y la limitación funcional de los procesos de discapacidad⁽¹⁴⁾. De hecho, el modelo de Rockwood incluye entre sus componentes la discapacidad mientras que el fenotipo de fragilidad, descrito por Fried en 2001⁽¹⁵⁾, no incluye su presencia, aunque tampoco la excluye. Algo parecido pudiera decirse de cómo contemplan estos dos marcos teóricos la relación entre fragilidad y la enfermedad. Mientras que el fenotipo de fragilidad diferencia claramente la fragilidad de la enfermedad aislada o la comorbilidad, el modelo de la acumulación de déficits incluye explícitamente a la enfermedad. De modo que, tomados en su conjunto, mientras que el marco conceptual del déficit asume que tanto la discapacidad como la comorbilidad son partes sustanciales de la fragilidad, el fenotipo las distingue explícitamente de lo que es la fragilidad, aunque no rechaza la relación entre las tres entidades: enfermedad, discapacidad

y fragilidad. Asumiendo, de algún modo, que el propio proceso del envejecimiento puede llevar a una situación de pérdida de la función sobre la que la enfermedad actuaría como coadyuvante o desencadenante de algunas de las consecuencias de la fragilidad.

Independientemente del marco conceptual utilizado, ambos comparten algunas características, entre las que pueden destacarse su condición sindrómica, que responde a múltiples etiologías, que es heterogéneo, que está relacionado biológicamente con el envejecimiento, que puede presentar múltiples trayectorias, que puede ser fluctuante y reversible y que hay una multiplicidad de posibilidades de interacción con factores extrínsecos (desde enfermedades hasta procesos asistenciales como la hospitalización) que funcionarían como factores precipitantes de las consecuencias de la fragilidad: mortalidad, discapacidad, ingreso en residencias o caídas⁽⁷⁾. Su patogenia se fundamenta en la afectación sincrónica de varios sistemas, aunque los más destacados sean la inflamación de bajo grado, el sistema endocrino (hormonas sexuales, sensibilidad a insulina, GH), vitamina D, el sistema cardiovascular y el osteomuscular⁽⁷⁾. El papel del sistema nervioso central, aunque poco conocido y que incluso ha dado lugar al acuñamiento del término "*fragilidad cognitiva*", parece relevante, y algunos recientes estudios sugieren la participación de determinadas zonas cerebrales relacionadas con las funciones ejecutivas en la generación del síndrome⁽¹⁶⁾.

Hasta muy recientemente no existían datos de prevalencia de fragilidad en España y había que trabajar sobre datos internacionales. La mayoría de los datos disponibles se han obtenido utilizando el modelo del fenotipo de fragilidad, incluidos los datos nacionales de los que ya disponemos. No obstante, algunos estudios han utilizado el abordaje del Índice de Fragilidad derivado del marco teórico del déficit acumulado, obteniendo por lo general

prevalencias más elevadas. También hay que considerar que la prevalencia varía ampliamente según las poblaciones y ámbitos seleccionados. Así la prevalencia aumenta de manera exponencial a medida que se envejece y es más frecuente en mujeres que en hombres, con un ratio aproximado de 2:1. Una revisión sistemática realizada por Collard *et al*, con datos de 21 estudios en mayores de 65 años, resultó en una prevalencia global del 10,7%, 9,9% en hombres y 13,6% en mujeres en la comunidad⁽¹⁷⁾. Si tenemos en cuenta los datos de los estudios longitudinales realizados en España empleando el fenotipo de fragilidad, ETES (*Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable*) en Toledo, PEÑAGRANDE en Madrid, FRADEA (*Fragilidad y Dependencia en Albacete*) en Albacete, LEGANÉS en Madrid, FRALLE (*Fragilidad en Lleida*) en Lleida y OCTABAIX en Barcelona, la prevalencia en la franja de 70-75 años es de un 2,5%-6%, entre los 75 a 80 años es del 6,5%-12%, entre los 80-85 años del 15% al 26%, y por encima de los 85 años del 18%-38%⁽⁷⁾. Aunque no todos los estudios citados han establecido la prevalencia de la prefragilidad, ésta se aproxima al 30%-35% de la población.

Siendo pues un síndrome de tan elevada prevalencia y de consecuencias potenciales tan relevantes, no solo en términos de calidad de vida individual sino de utilización de recursos tanto sanitarios como sociales de potencial impacto en la sostenibilidad de dichos sistemas (a modo orientativo, en España hay cálculos que muestran un coste cercano a los 2.500€ por sujeto y año, el doble del coste imputable a una persona mayor sin fragilidad, según datos del estudio FRADEA)⁽¹⁸⁾ cabría esperar que en estos casi 25 años transcurridos desde la descripción del Síndrome por Campbell y Buchner se hubieran producido significativos avances en su diagnóstico, su abordaje clínico, las intervenciones en salud pública (incluyendo el desarrollo de programas y acciones específicas) o el desarrollo de modelos asistenciales apropiados. A pesar

de que pueda parecer que quedan muchas cosas por hacer, teniendo en cuenta el corto espacio de tiempo transcurrido, puede afirmarse que el mundo de la salud se ha movido con presteza para abordar el problema. Me referiré a algunos de los hitos que se han ido desarrollando en cada uno de los cuatro apartados mencionados

Si bien es cierto que existen casi 100 herramientas para el diagnóstico de la fragilidad, también lo es que no llegan a la decena las que se utilizan de manera asidua. También es cierto que ya disponemos de estudios que han evaluado su potencial rendimiento como instrumentos de cribado y de diagnóstico. En este punto hay que aclarar que la gran mayoría de estos estudios se han hecho en cohortes poblacionales y que sin embargo faltan estudios en cohortes clínicas. ADVANTAGE⁽¹⁰⁾ recomienda el uso del FRAIL como herramienta de cribado y para el diagnóstico el fenotipo de Fried⁽¹⁵⁾, el Índice de Fragilidad de Rockwood⁽¹¹⁾ y el Rasgo de Fragilidad (FTS en sus siglas inglesas), una herramienta diagnóstica desarrollada en la cohorte de Toledo que ha mostrado algunas ventajas sobre las herramientas tradicionales⁽¹⁹⁾. Estas recomendaciones no afectan, sin embargo, a las cohortes clínicas a la luz de recientes hallazgos, algunos de ellos ya publicados y otros en vías de hacerlo, de dos estudios europeos liderados desde España (FRAILCLINIC y FRAILTOOLS)⁽²⁰⁾, donde se ha observado, junto a una escasa concordancia entre los instrumentos de diagnóstico, diferencias en su factibilidad y capacidad predictiva de eventos (muerte y discapacidad) a corto y medio plazo.

Otra cuestión que ha surgido más recientemente es si la fragilidad es una entidad uniforme o si presenta diferentes subtipos clínicos, con diferentes connotaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Sin entrar en la discusión sobre la pertinencia del concepto de fragilidad cognitiva y centrándonos en la fragilidad clásica, la que algunos autores denominan

ahora fragilidad física, datos recientes sugieren que la presencia de discapacidad asociada⁽²¹⁾ o de sarcopenia⁽²²⁾ supondrían formas clínicas diferentes, con biomarcadores y pronósticos distintos. Ello conllevaría la necesidad de establecer vías clínicas, una vez diagnosticada la fragilidad, a fin de caracterizar de qué subtipo de fragilidad se trata, con el objetivo de establecer pronósticos más ajustados e, hipotéticamente, indicaciones terapéuticas distintas.

Durante muchos años no teníamos intervenciones sobre la fragilidad científicamente contrastadas, lo que hacía su diagnóstico un ejercicio que, a lo sumo, conducía a una mejora en la precisión pronóstica, sin posibilidad de modificarlo. En los últimos años hemos asistido a la publicación de grandes estudios que, utilizando la metodología del ensayo clínico aleatorizado, y por tanto aportando información con el mayor grado de evidencia posible en investigación clínica, han demostrado que fundamentalmente las intervenciones basadas en programas de ejercicio físico son capaces de prevenir y tratar la fragilidad, tanto en pacientes externos^(23,24) como en aquellos hospitalizados⁽²⁵⁾, una población especialmente relevante teniendo en cuenta el enorme impacto que sobre la función tiene el proceso de hospitalización. Junto a los programas de ejercicio físico, es posible, aunque faltan aún datos “duros”, que la intervención nutricional y el ajuste de algunos tratamientos farmacológicos para algunas enfermedades, adaptándolos a los objetivos clínicos específicos para personas mayores, puedan también contribuir a la mejora de la fragilidad.

Los párrafos precedentes hacen énfasis en cómo prevenir la fragilidad, como detectarla y como manejarla desde un punto de vista individual. Pero resulta evidente que una entidad que afecta a tantas personas y que tiene tantas connotaciones económicas y sociales, ha de repercutir sobre la Salud Pública, así como sobre los sistemas de atención y prevención. Respecto al área

de la Salud Pública, la fragilidad reúne varios de los requisitos tradicionalmente asociados a entidades merecedoras de su atención: 1) la fragilidad es una entidad prevalente y se socia a eventos graves como la muerte y la discapacidad; 2) es prevenible y tratable; 3) plantea problemas respecto a la calidad de la atención que los actuales sistemas asistenciales le prestan, según destacaba un informe del Instituto de Medicina, quien la colocaba como una de las 20 prioridades (entre 100 evaluadas) respecto a la necesidad de mejora de la calidad asistencial (26); 4) según reconoce la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la presencia de fragilidad debiera modificar los objetivos del tratamiento de las enfermedades concomitantes así como la elección de los fármacos⁽²⁷⁾ y 5) la prevención y tratamiento de la fragilidad son acciones fundamentales en el reto de disminuir la discapacidad, una necesidad según reconocían la propia Unión Europea y su Comité de Política Económica en todos sus informes anuales sobre el envejecimiento desde hace años⁽²⁸⁾. A pesar de todo ello, y según se señalaba en un editorial de la revista *Journal of Epidemiology and Community Health* de hace unos años⁽²⁹⁾ la fragilidad era una cuestión que había sido prácticamente ignorada por la Salud Pública. Para explicar este hecho se aducían una serie de razones que habría que ir corrigiendo: mejora de la precisión diagnóstica, mejora de los instrumentos de cribado, falta de evidencias científicamente poderosas de los beneficios de su detección e intervención. Y si bien no eran estas causas todas las causas que explicaban el fenómeno, debe hacerse notar que conforme se han ido resolviendo haciendo que dispongamos de herramientas de cribado y diagnósticas bien asentadas y de evidencia sobre la efectividad (y también de la eficiencia en algunos casos) de los tratamientos de la fragilidad, la Salud Pública ha ido tomando progresivo protagonismo y responsabilidad en el abordaje de la fragilidad. Valgan dos muestras, una a nivel europeo y otra a nivel español. La primera, la creación del Partenariado sobre Envejecimiento Activo

(*European Innovation Partnership on Active Healthy Aging-EIPAHA*) y la subsiguiente realización de la Acción Conjunta (*Joint Action*) sobre fragilidad ADVANTAGE⁽¹⁰⁾. La segunda, la realización del *Documento de Consenso sobre Prevención de Fragilidad y Caídas en la Persona Mayor* como parte de la Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS, aprobado por el Consejo Interterritorial de Salud en 2014⁽³⁰⁾, y la posterior creación del Grupo de Trabajo de Fragilidad y Caídas en el Ministerio de Sanidad, que da continuidad a la iniciativa.

Otro tanto cabría decir en lo tocante a la organización asistencial. Los actuales sistemas de salud, no están adecuadamente diseñados para proveer los cuidados crónicos derivados de esta carga compleja de enfermedad y riesgo de deterioro funcional. Estas necesidades deben cubrirse desde el marco conceptual del cuidado continuo, abarcando desde la prevención a la detección, el diagnóstico temprano, el tratamiento, la rehabilitación, los cuidados a largo plazo y los cuidados paliativos. En muchos sitios los sistemas necesitarán cambiar su foco de atención, pasando de un foco centrado en el desarrollo de intervenciones curativas para un problema agudo particular a un foco centrado en un cuidado continuado y global y que se ocupe de las múltiples morbilidades de manera integrada. Tanto la Organización Mundial de la Salud como iniciativas europeas como ADVANTAGE propugnan un cambio sustancial en el modo en que se provee la atención a las personas mayores por parte de los sistemas de salud y servicios sociales. El concepto más novedoso a desarrollar es lo que la OMS denomina cuidados integrales (*Integrated Care for Older People-ICOPE*)⁽³¹⁾, que supone el abordaje global de las necesidades de cada paciente en riesgo de desarrollar fragilidad o de presentarla y, por supuesto, una vez que ha desarrollado discapacidad. Este modelo de organización precisa de dos factores esenciales, la coordinación entre agentes y niveles asistenciales y la

continuidad de cuidados a lo largo de esos niveles, dando cauce así a la cobertura de las necesidades cambiantes de los pacientes en procesos crónicos y potencialmente discapacitantes que requerirán de manera alternante atención en varios de los niveles asistenciales, tanto sociales como sanitarios.

Hemos venido repasando a lo largo de este artículo cómo se han ido sucediendo los acontecimientos relacionados con la fragilidad desde su aparición en la esfera del envejecimiento. Quizá ahora es el momento de dejar de mirar hacia atrás para mirar hacia delante y comentar algo sobre lo que debieran ser las prioridades de investigación clínico-epidemiológica y de Salud Pública en el área de la fragilidad a tenor de los retos aún por resolver. Un campo que algunos investigadores y organismos de investigación han tratado de acotar bajo la “*nueva disciplina integradora*” de la Gerociencia⁽³²⁾, pero que rebasa ampliamente las fronteras de ese término al abarcar otros aspectos, incluidos los clínicos y económicos, la ciudadanía, la salud, la organización de servicios y uso de tecnología, o la perspectiva de que la prevención del deterioro funcional y la discapacidad ofrece más oportunidades de éxito que intentar recuperar la autonomía perdida, aspectos a los que ya hemos hecho referencia en los párrafos precedentes. En conjunto, estos factores han hecho de la esperanza de vida autónoma, la vida en salud o, en términos de la OMS, el “*envejecimiento saludable*” el objetivo prioritario a perseguir en la investigación sobre el envejecimiento, y los avances en el conocimiento de la fragilidad la herramienta más importante y fiable para lograr ese objetivo.

Cuando se trabaja con cuestiones tan complejas como el envejecimiento y la fragilidad, los enfoques de investigación tradicionales a menudo fallan porque son demasiado simplistas. Solo desde el enfoque multidisciplinar, colaborativo y complementario podemos dar

respuesta a las preguntas de investigación más relevantes para la fragilidad y para los propios ancianos (tabla 1).

Dos desafíos principales surgen de los antecedentes de los conocimientos existentes y las necesidades de la población. El primer desafío se refiere al diagnóstico de fragilidad y al desarrollo de guías y vías clínicas. Debe mejorarse

la precisión diagnóstica y, una vez diagnosticado el paciente, proceder según pautas específicas y concretas para el abordaje diagnóstico y terapéutico. Esta tarea implica afinar los diagnósticos de fragilidad que, hasta el momento, utilizan herramientas que se caracterizan por una modesta sensibilidad y especificidad, y un valor predictivo positivo muy bajo⁽¹⁹⁾, lo que los hace de dudosa utilidad en la práctica clínica

Tabla 1
Retos de la investigación sobre fragilidad.

Mejoría de la precisión diagnóstica y generación de vías clínicas	Nosología: Subtipos clínicos de fragilidad
	Impacto de la fragilidad en diferentes subpoblaciones/fenotipos
	Impacto de la fragilidad en diferentes medios clínicos
	Riesgos diferenciales a lo largo del espectro de la fragilidad
	Asociación entre fragilidad y enfermedad aislada o <i>clusters</i> de enfermedades
	Biomarcadores de utilidad clínica. Fragilidad y geriatría personalizada
Mejoría de los abordajes terapéuticos y de los modelos de atención	Mejoría de la metodología para la validación de procedimientos (agencias reguladoras)
	Cambio en los <i>outcomes</i> de los ensayos clínicos randomizados, inclusión de <i>outcomes</i> funcionales y utilización de servicios
	Validación de tratamientos farmacológicos en población frágil
	Validación de tratamientos no-farmacológicos en población frágil (nutrición, ejercicio...)
	Validación de tratamientos en diferentes medios y modelos de cuidado
	Utilidad de las tecnologías, con especial énfasis en las de información y comunicación
	Economía de la salud: coste-efectividad, cambios en la estructura de costes

diaria. Además, teniendo en cuenta la baja concordancia entre ellos en varios entornos clínicos⁽²⁰⁾ más las diferentes características de los pacientes en esos entornos, necesitamos saber cuál (o qué grupo) de las herramientas de diagnóstico están indicadas en cada entorno. No solo para el diagnóstico, sino también para el cribado, si se van a diseñar e implementar intervenciones basadas en la población. Las herramientas deben adecuarse a las competencias de los profesionales implicados (de enfermería, medicina general o geriatría), haciéndolas útiles para insertarse en su práctica habitual. En este mismo esfuerzo, necesitamos establecer grados de gravedad que probablemente conferirán diferentes grados de riesgo para cada uno de los diferentes resultados de la fragilidad (muerte, discapacidad, hospitalización, caídas, etc.). También necesitamos generar conocimiento sobre el tema recientemente planteado de los diferentes subtipos clínicos de fragilidad, que ya se ha mencionado previamente. Estos diferentes subtipos de fragilidad también conciernen a las enfermedades acompañantes⁽³³⁾ ya que la fragilidad adquiere una relevancia pronóstica especial en una multiplicidad de enfermedades⁽³⁴⁾, lo que sugiere la máxima necesidad de investigación clínica que vincule la fragilidad con grupos específicos de enfermedades crónicas. La respuesta a estas preguntas es de crucial importancia, ya que de ellas dependerá el establecimiento de vías clínicas. Finalmente, en este mismo sentido, el papel de los biomarcadores de laboratorio y de imagen debe estar claramente definido y establecido.

El segundo desafío está relacionado con el manejo preventivo y terapéutico de la fragilidad. Para ello, debemos mejorar nuestra forma de evaluar la eficacia de esas intervenciones. La escasa participación de este grupo de edad en los ensayos explica la débil evidencia que sustenta muchas de las prácticas clínicas habituales en las personas mayores y su alto riesgo de efectos secundarios. Estos hechos no parecen haber

cambiado significativamente en los últimos años⁽³⁵⁾. Las personas mayores muestran algunas características particulares, como el mayor impacto de los desenlaces en salud y las intervenciones en la función, además de plantear cuestiones prioritarias como la polifarmacia, la necesidad de una mayor duración del tratamiento y el impacto de la comorbilidad en la susceptibilidad a los efectos secundarios. Por ello, extrapolar los resultados de estudios realizados en una población más joven es una destacable fuente de error. El diseño de la mayoría de los estudios clínicos no tiene en cuenta estos aspectos, incluida la selección de resultados de interés (p.ej., los estudios habitualmente siguen centrándose en la mortalidad, y no en los resultados funcionales)^(24,36). Para paliar este problema se ha puesto en marcha el estudio PREDICT (Incremento de la participación de las personas mayores en ensayos clínicos), con el objetivo de “*ayudar a identificar, tratar y resolver problemas relacionados con la exclusión de las personas mayores de los ensayos clínicos*”⁽³⁷⁾.

La atención a las personas mayores frágiles se brinda dentro de los sistemas de atención sanitaria y de los servicios sociales. Carecemos de información sustancial sobre el desempeño de estos sistemas de atención, por lo que necesitamos mejorar nuestro conocimiento sobre cómo brindar una atención integrada, continua y coordinada, cuáles son sus factores de éxito y cuáles sus barreras, incluyendo los aspectos transculturales. También es necesario evaluar los factores predictivos asociados al uso de los recursos sanitarios y sociales, incluidos los ingresos hospitalarios, las visitas a los servicios de urgencias o el ingreso en residencias de ancianos. También necesitamos evaluar la utilidad de la tecnología, sus indicaciones y su rentabilidad. En los últimos años, muchas agencias y organizaciones reguladoras han construido agendas tratando de organizar estas prioridades y se han propuesto varios enfoques^(38,39,40).

El pasado diciembre (2020), la Asamblea General de Naciones Unidas declaró la nueva década (2021-2030) la “*década del Envejecimiento Saludable*”, liderada por la Organización Mundial de la Salud, que ha pedido la colaboración de “*organismos internacionales y regionales, sociedad civil, sector privado, academia y medios de comunicación*”⁽⁴¹⁾. Así pues, nos encontramos en un momento que, con un poco de suerte, brindará iniciativas que apoyen nuevas vías para mejorar la atención que merecen las personas mayores, incluidas las más frágiles.

BIBLIOGRAFIA

1. Warren MW. Care of the chronic aged sick. *Lancet* 1946, 1: 841-843.
2. Nascher IL. Geriatrics. The diseases of the old age and their treatments. *NY Med J*, 1909, 90: 358-359.
3. Báguena Cervellera MJ. Manuel Beltrán Báguena (1895-1966), médico internista y geriatra. Ed: Fundación del Colegio de Médicos de Valencia, Valencia 2019.
4. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. 2015
5. Romero Rizos L, Abizanda Soler P, Luengo Márquez C. El proceso de enfermar en el anciano: la función como fundamento de una atención sanitaria especializada. En: Tratado de medicina geriátrica. Fundamentos de la atención sanitaria a los mayores (Eds: Pedro Abizanda Soler & Leocadio Rodríguez Mañas). Elsevier España, Barcelona 2020, pág: 9-17.
6. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging* 2014, 18: 622-627.
7. Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L. Fragilidad en el anciano. (Eds: Pedro Abizanda Soler & Leocadio Rodríguez Mañas). Elsevier España, Barcelona 2020, pág: 671-688.
8. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Aging* 1997, 26: 315-318.
9. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R *et al.* Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013, 14: 392-397.
10. Rodríguez-Laso A, Caballero Mora MA, García Sánchez I *et al.* State of the art report on the prevention and management of frailty. Joint Action ‘724099 / ADVANTAGE’. Accesible en: <http://www.advantageja.eu/images/State-of-the-Art-ADVANTAGE-JA.pdf>.
11. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007, 62: 722-727.
12. World Health Organization. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. A manual of classification relating to consequences of disease. World Health Organization, Geneva 1980.
13. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. World Health Organization, Geneva 2001.
14. Robine JM, Andrieu S. Introducción a la fragilidad y a su proceso dentro de los modelos de discapacidad. En: Libro blanco sobre la fragilidad (edición en español), (Eds: B. Vellas, M Cesari, Y Li, L Rodríguez Mañas y M Castro Rodríguez), IAGG-GRAN y SEMEG, 2016, pag: 32-34.
15. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001, 56: M146-156.
16. Suárez-Méndez I, Walter S, López-Sanz D, Pasquín N, Bernabé R, Castillo Gallo E *et al.* Ongoing oscillatory electrophysiological alterations in frail older adults: a MEG study. *Front Aging Neurosci.* 2021 Feb 18, 13: 609043. doi: 10.3389/fnagi.2021.609043
17. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older

- persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012, 60: 1487-1492.
18. García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of Health Resources and Healthcare Costs associated with Frailty: The FRADEA Study. *J Nutr Health Aging*. 2017,21(2):207-214.
19. García-García FJ, Carcaillon L, Fernandez-Tresguerres J, Alfaro A, Larrion JL, Castillo C *et al*. A new operational definition of frailty: the Frailty Trait Scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2014, 15: 371.e7-371.e13.
20. Oviedo-Briones M, Laso ÁR, Carnicero JA, Cesari M, Grodzicki T, Gryglewska B *et al*. A comparison of frailty assessment instruments in different clinical and social settings: the Frailtools project. *J Am Med Dir Assoc* 2021 Mar,22(3):607.e7-607.e12. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.024
21. Gomez-Cabrero D, Walter S, Abugessaisa I, Miñambres-Herraiz R, Palomares LB, Butcher L *et al*. A robust machine learning framework to identify signatures for frailty: a nested case-control study in four aging European cohorts. *Geroscience*. 2021, 43: 1317-1329.
22. Davies B, García F, Ara I, Artalejo FR, Rodríguez-Mañas L, Walter S. Relationship Between Sarcopenia and Frailty in the Toledo Study of Healthy Aging: A Population Based Cross-Sectional Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018, 19: 282-286.
23. Trombetti A, Hars M, Hsu FC, Reid KF, Church TS, Gill TM *et al*. Effect of Physical Activity on Frailty: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 6,168(5):309-316.
24. Rodríguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J *et al*. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019,10:721-733.
25. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Lucia A, Galbete A *et al*. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *AMA Intern Med*. 2019, 179: 28-36.
26. Adams K, Corrigan JM, eds. Priority areas for national action: transforming health care quality. Washington, DC: National Academies Press, 2003.
27. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population--the European Medicines Agency's geriatric medicines strategy. *N Engl J Med* 2012, 367: 1972-1974.
28. Joint Report prepared by the European Commission (DG ECFIN) and the Economic Policy Committee (AWG). The 2012 Ageing Report. Economic and budgetary projections for the 27 EU Member States (2010-2060). European Commission. Directorate-General for Economic and Financial Affairs, 2012. http://ec.europa.eu/economy_finance/publications/european_economy/2012/pdf/ee-2012-2_en.pdf (ultimo acceso: 14 septiembre 2021).
29. Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañas L. The frailty syndrome in the public health agenda. *J Epidemiol Community Health*. 201, 68: 703-704.
30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Documento de consenso sobre prevención de fragilidad y caídas en la persona mayor. Estrategia de Promoción de la Salud y Prevención en el SNS. 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prev-Promocion/Estrategia/docs/FragilidadyCaídas_personamayaor.pdf (ultimo acceso: 14 septiembre 2021).
31. World Health Organization. Integrated Care for Older People: guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. World Health Organization, Geneva, 2017.

32. Kaeberlein M. Translational geroscience: a new paradigm for 21st century medicine. *Transl Med Aging* 2017, 1: 1-4.
33. Pamoukdjian F, Laurent M, Martinez-Tapia C, Rolland Y, Paillaud E, Canoui-Poitrine F. Frailty parameters, morbidity and mortality in older adults with cancer: a structural equation modelling approach based on the Fried Phenotype. *J Clin Med.* 2020 Jun 11,9(6):1826. doi: 10.3390/jcm9061826
34. Mei F, Gao Q, Chen F, Zhao L, Shang Y, Hu K *et al.* Frailty as a Predictor of Negative Health Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2020 Nov 17, S1525-8610(20)30833-1.
35. Banzi R, Camaioni P, Tettamanti M, Bertele V, Lucca U. Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease. *Alzheimer Res Ther* 2016, 8: 32.
36. Morley JE, Sinclair A. Individualising treatment for older people with diabetes. *Lancet* 2013, 382: 378-380.
37. Crome P, Cherubini A, Oristrell J. The PREDICT (increasing the participation of the elderly in clinical trials) study: the charter and beyond. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014, 7: 457-468.
38. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuño R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet* 2019, 394: 1376-1386.
39. Rodríguez Mañas L, García-Sánchez I, Hendry A *et al* Key Messages for a Frailty Prevention and Management Policy in Europe from the ADVANTAGE JOINT ACTION Consortium. *J Nutr Health Aging.* 2018, 22: 892-897.
40. Bethell J, Puts MTE, Sattar S, Andrew MK, Choate AS, Clarke B *et al.* The Canadian Frailty Priority Setting Partnership: Research Priorities for Older Adults Living with Frailty. *Can Geriatr J.* 2019, 22: 23-33.
41. <https://www.who.int/news/item/14-12-2020-decade-of-healthy-ageing-a-new-un-wide-initiative>. (último acceso: 14 septiembre 2021).