

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO UFV  
DOCTORADO EN BIOTECNOLOGÍA, MEDICINA, Y CC. BIOSANITARIAS

# IMPACTO DE LA FRAGILIDAD EN LOS PACIENTES INGRESADOS EN UCI

TESIS DOCTORAL

**Rosario Molina Lobo**

Director

Dr. Federico N. Gordo Vidal

Madrid, 2024



Rosario Molina Lobo

[Rosario.molina@salud.madrid.org](mailto:Rosario.molina@salud.madrid.org)

[Rosmolinalobo@msn.com](mailto:Rosmolinalobo@msn.com)

## Agradecimientos

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de varias personas e instituciones a las que me gustaría mostrar mi sincero agradecimiento.

En primer lugar, al Dr. Federico Gordo, director de esta tesis y jefe del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital del Henares por su labor durante el desarrollo de este trabajo, no sólo compartiendo generosamente su extenso conocimiento en el ámbito de la investigación científica, sino también demostrando su apoyo personal por el que siempre le estaré agradecida.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de Lola Prieto López componente de la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria. Gracias a su indudable valía profesional, se ha podido profundizar en la laboriosa fase de análisis estadístico y obtener el máximo rendimiento de esta investigación.

Quiero agradecer a la Universidad Francisco de Vitoria y a la Escuela Internacional de Doctorado UFV el gran esfuerzo y apoyo que han invertido en el desarrollo y formación de doctores, cuyos logros revierten en la sociedad. En especial, al Dr. Cruz Santos Tejedor, director de la EIDUFV; al Dr. Roger Ruiz Moral, coordinador del Programa de Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias; y a María Monterde Cano, administrativa.

Por supuesto, este trabajo es fruto de la colaboración de un equipo formidable, del que formo parte, el equipo de Medicina Intensiva del Hospital del Henares. De vosotros aprendo día a día y agradezco que, durante este tiempo, hayáis colaborado de forma directa para que esta tesis sea una realidad y hayáis mostrado vuestro apoyo.

A mi familia a la que le debo todo lo que soy. A mi pareja por su empatía y cariño inagotable y a nuestro hijo por ser mi mayor motivación.

Finalmente, dedico este trabajo a todos los científicos que, con su esfuerzo, luchan por arrojar luz ante tanta incertidumbre. Sois la esperanza.

# TÍTULO

Impacto de la fragilidad en los pacientes ingresados en UCI

## RESUMEN

### Introducción

La fragilidad es un síndrome multidimensional caracterizado por una pérdida de la reserva fisiológica y una mayor vulnerabilidad a malos resultados ante factores estresantes. Considerada potencialmente prevenible o recuperable, su identificación permitiría promover el envejecimiento saludable.

En el paciente crítico este concepto ofrece varias aportaciones de interés derivadas de su potencial valor pronóstico. Su estudio podría mejorar la precisión de las herramientas de predicción de mortalidad aportando una información más próxima a la edad biológica frente a la cronológica y permitiendo identificar a un grupo de pacientes susceptible de peores resultados que podría beneficiarse de intervenciones preventivas, así como favorecer la planificación de las decisiones al final de la vida, minimizando el sufrimiento innecesario y adecuando el uso de recursos.

La incidencia de la fragilidad aumenta con la edad, por lo que, hasta hace poco, los datos obtenidos del estudio de este síndrome en el paciente crítico provienen en su mayoría de poblaciones de edad avanzada. En las Unidades de Cuidados Críticos (UCI), este factor se ha vinculado a peores resultados siendo el principal el riesgo aumentado de mortalidad a corto y largo plazo y una peor calidad de vida tras el alta de UCI.

Aunque en menor medida, la fragilidad, también aparece en personas jóvenes, quienes a menudo son excluidas de los estudios debido a la menor prevalencia de la fragilidad entre este grupo. Teniendo en cuenta la estrecha relación de la fragilidad con otras condiciones más comunes en edades avanzadas como las comorbilidades, la polifarmacia o las decisiones de limitación terapéutica, el papel pronóstico de la fragilidad podría variar según los diferentes rangos de edad. Por tanto, esclarecer el papel pronóstico de la fragilidad y prefragilidad en poblaciones sin límite de edad incluyendo a los jóvenes se muestra como un área de interés.

## Hipótesis

Según lo expuesto, a continuación, se formula la hipótesis de la presente tesis:

La fragilidad y prefragilidad ejerce un impacto negativo sobre la mortalidad hospitalaria y sobre los resultados clínicos de los pacientes ingresados en UCI independientemente de la edad, respecto a aquellos pacientes que son robustos.

## Diseño

Para la comprobación de la hipótesis presentada, se han desarrollado un estudio observacional de cohorte prospectivo en una UCI médico-quirúrgica en un hospital general (nivel II, España). Se incluyeron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva desde el 1 de octubre de 2016 al 1 de mayo del 2019 independientemente de la edad. Sólo se consideró el primer ingreso en UCI y fueron excluidos los pacientes en los que se perdió el seguimiento por traslado a otro centro o por ausencia de consentimiento informado firmado. Para la detección de la fragilidad se empleó la Escala de Fragilidad Clínica (CFS) desarrollada por Rockwood en 2005 y para el análisis de datos se categorizaron las puntuaciones en tres grupos: 1) robusto si la puntuación CFS es menor o igual a 3 puntos; 2) prefrágil cuando la puntuación CFS es igual a 4 puntos; y 3) frágil con una puntuación CFS mayor o igual a 5.

Tras la recogida de datos se ha aplicado el siguiente modelo de análisis:

- a) Estudio descriptivo del total de la cohorte
- b) Identificación de predictores de prefragilidad y fragilidad en pacientes ingresados en UCI sin límite de edad para lo que se ha categorizado la muestra en tres grupos: no frágiles, prefrágiles y frágiles.
- c) Identificación de los factores que condicionan un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes frágiles y prefrágiles
- d) Análisis el efecto de la edad sobre los resultados obtenidos de la prefragilidad y fragilidad en función de la edad (mayores o menores de 65 años).

## Resultados

Estudio de serie de 1534 pacientes siendo excluidos según el protocolo de investigación 72 pacientes (5%) por ser trasladados a otro centro con pérdida de seguimiento de los mismos o ausencia de consentimiento informado firmado. Se

analizaron los datos de 1462 pacientes desde octubre de 2016 hasta 1 de mayo de 2019.

Los pacientes incluidos presentaron un rango de edad de 15 a los 93 años, mediana de 66 años, rango intercuartílico (IQR) 55-74 años. Los factores que se asocian independientemente con la fragilidad y prefragilidad fueron ser mayor de 65 años, presentar comorbilidad respiratoria y renal, una estancia previa al ingreso en UCI mayor, así como ingresar en día festivo y en mayor estado de gravedad. Durante el ingreso en UCI, se ha determinado un mayor empleo ventilación mecánica no invasiva mayor presencia de colonización por bacterias multirresistentes y desarrollo de delirium en UCI, así como una estancia hospitalaria más prolongada. De todos los factores evaluados, el riesgo de mortalidad hospitalaria ha sido la asociación estadísticamente más fuerte.

Tras el análisis de los pacientes fallecidos que fueron prefrágiles y frágiles se han identificado los factores que se han relacionado con la mortalidad hospitalaria de este subgrupo. Estos factores fueron: el tiempo de ingreso previo al ingreso en ICU, la gravedad al ingreso el desarrollo de fracaso neurológico y el fracaso hematológico.

Al analizar el efecto de la edad sobre estos resultados, se ha objetivado que los pacientes ancianos frágiles y prefrágiles estaban más graves al ingreso en UCI que los más jóvenes.

## Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que. la implementación del cribado de la fragilidad mediante la Escala de Fragilidad Clínica en UCI y categorización en tres grupos (No frágil, Prefrágil y Frágil), nos ha permitido evaluar la prefragilidad de forma independiente observándose una prevalencia tres veces superior al de la fragilidad y objetivándose su valor pronóstico de mortalidad y de peores resultados haciendo de éste un factor de riesgo de interés en el paciente crítico. Factores como un mayor tiempo de estancia hospitalaria previa al ingreso en UCI, una mayor gravedad al ingreso y el desarrollo de fracasos orgánicos podrían explicar la mayor mortalidad encontrada en los pacientes prefrágiles y frágiles siendo estos factores posibles dianas de actuación.

## TITLE

Impact of frailty on patients admitted to the ICU

## ABSTRACT

### Introduction

Frailty is a multidimensional syndrome characterised by a loss of physiological reserve and increased vulnerability to poor outcomes in the face of stressors. Considering that it is potentially preventable or recoverable, its identification would promote healthy aging.

In critically ill patients, this concept offers several interesting contributions derived from its potential prognostic value. Its study could improve the accuracy of mortality prediction tools by providing information closer to biological age rather than chronological age and allowing the identification of a group of patients susceptible to poorer outcomes who could benefit from preventive interventions, as well as favouring the planning of end-of-life decisions, minimising unnecessary suffering and adapting the use of resources.

The incidence of frailty increases with age, which is why, until recently, the data obtained from studies of this syndrome in critically ill patients have come mostly from older populations. In Intensive Care Units (ICUs), this factor has been linked to poorer outcomes, the main of which are increased risk of short- and long-term mortality and poorer quality of life after ICU discharge.

However, to a lesser extent, frailty also occurs in younger people, who are often excluded from studies due to the lower prevalence of frailty among this group. Considering that frailty is closely related to other conditions, such as comorbidities, polypharmacy or therapeutic limitations, which are more common in older individuals, the prognostic value of frailty might vary according to age. Therefore, clarifying the prognostic role of frailty and prefrailty in populations with no age limit, including young people, is an area of interest.

## Hypothesis

Therefore, the hypothesis of the present thesis is formulated as follows:

Frailty and prefrailty exert a negative impact on hospital mortality and on the clinical outcomes of patients admitted to the ICU regardless of age with respect to those patients who are robust.

## Design

To test the hypothesis presented, a prospective observational cohort study was conducted in a medical-surgical ICU in a general hospital (level II, Spain). All patients admitted consecutively from 1 October 2016 to 1 May 2019 were included regardless of age. Only the first admission to the ICU was considered, and patients for whom follow-up was lost due to transfer to another centre or the absence of signed informed consent were excluded. The Clinical Frailty Scale (CFS) developed by Rockwood in 2005 was used to detect frailty, and for data analysis, scores were categorised into three groups: 1) robust if the CFS score was less than or equal to 3 points; 2) prefrail when the CFS score was equal to 4 points; and 3) frail if the CFS score was greater than or equal to 5.

Following the data collection, the following analysis model was applied:

- a) Descriptive study of the total cohort.
- b) To identify predictors of prefrailty and frailty in patients admitted to the ICU with no age limit, the sample was categorised into three groups: nonfrail, prefrail and frail.
- c) Identification of the factors associated with a greater risk of hospital mortality in frail and prefrail patients.
- d) Analysis of the effect of age on the results obtained for prefrailty and frailty according to age (over or under 65 years of age).

## Results

A series of 1534 patients were included according to the research protocol; 72 patients were excluded (5%) transferred to another centre due to loss to follow-up or the

absence of signed informed consent. Data from 1462 patients were analysed from October 2016 to 1 May 2019.

The included patients ranged in age from 15 to 93 years, with a median of 66 years and an interquartile range (IQR) of 55-74 years. Factors independently associated with frailty and prefrailty were being older than 65 years, having respiratory and renal comorbidities, having a longer pre-ICU stay, being admitted on a holiday or weekend shift, and being in a higher acuity state. During admission to the ICU, greater use of noninvasive mechanical ventilation, greater colonisation by multidrug-resistant bacteria and the development of delirium in the ICU, as well as a longer hospital stay, were observed. Of all the factors evaluated, the risk of in-hospital mortality had the strongest statistically significant association.

After analysis of the deceased patients who were prefrail or frail, the factors related to in-hospital mortality in this subgroup were identified. These factors were time of admission prior to ICU admission, severity on admission, development of neurological failure and hematological failure.

When analysing the effect of age on these outcomes, it was found that the symptoms of frail and prefrail elderly patients were more severe on admission to the ICU than those of younger patients.

## Conclusions

Our results suggest that the implementation of frailty screening using the Clinical Frailty Scale in the ICU and categorisation into three groups (nonfragile, prefragile and fragile) has allowed us to evaluate prefrailty independently, observing a prevalence three times greater than that of frailty and objectifying its prognostic value for mortality and worse outcomes, making it a risk factor for interest in critically ill patients. Factors such as a longer hospital stay prior to admission to the ICU, greater severity on admission and the development of organ failure could explain the higher mortality found in prefrail and frail patients; these factors are possible targets for action.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

APACHE II	Puntuación de la Evaluación de Salud Crónica y Fisiología Aguda II
AVD	Actividades de la vida diaria
BNM	Bloqueante neuromuscular
CAM-ICU	Método de evaluación de la confusión para Unidad de Cuidados Intensivos
CFS	Escala de Fragilidad Clínica ( <i>Clinical Frailty Scale</i> )
CHS	Índice de Estudio de Salud Cardiovascular
CSHA	Escala de Fragilidad Clínica (Canadian Study of Health and Aging)
CXC-10	Ligando de quimiocina 10
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
eFI	Índice Electrónico de Fragilidad
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EVn	Esperanza de vida al nacer
FO	Fracaso orgánico
FMO	Fracaso multiorgánico
FRA	Fracaso renal agudo
FP	Fenotipo de fragilidad
H	Horas
HDFVVC	Hemodafiltración veno-venosa continua
HFRS	<i>Hospital Frailty Risk Score</i>
HTA	Hipertensión arterial
HR	Hazard Ratio
HUH	Hospital Universitario del Henares
IC	Intervalo de confianza

IF-CD	Índice de Fragilidad de Acumulación de Déficits
IF	Índice de Fragilidad
IGF	Factor de crecimiento insulínico
INE	Instituto Nacional de Estadística
IL-6	Interlucina 6
IL-10	Interlucina 10
LTSV	Limitación de Terapias de Soporte Vital
Mm <sup>3</sup>	Milímetro cúbico
MmHg	Milímetro de mercurio
MMR	Microorganismo Multirresistente
Nº	Número
NPT	Nutrición parenteral
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Parada Cardiorrespiratoria
Q1	Cuartil 1
Q2	Cuartil 2
Q3	Cuartil 3
RIC	Rango Intercuartílico
RR	Riesgo Relativo
S	Segundo
SAPS 3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
SHARE-FI	Instrumento de Fragilidad para Atención Primaria de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa
SNC	Sistema Nervioso Central
SOFA	<i>Sequential Organ Function Assessment</i>

TDER	Técnica de Depuración Extrarrenal
TNF $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral alfa
UCI/UCIs	Unidad de Cuidados Intensivos
Vs	<i>Versus</i>
VM	Ventilación Mecánica
VMI	Ventilación Mecánica Invasiva
VMNI	Ventilación Mecánica No Invasiva

## INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1</i>	<i>Motivos de ingreso en UCI del total de la muestra</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 2</i>	<i>Frecuencia de las comorbilidades en el total de los pacientes</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 3</i>	<i>Frecuencia de los fracasos orgánicos en los pacientes del estudio</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 4</i>	<i>Frecuencia de las intervenciones necesarias en UCI</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 5</i>	<i>Frecuencia de las complicaciones registradas durante el ingreso en UCI</i>	<i>57</i>
<i>Tabla 6</i>	<i>Características al ingreso en UCI del total de la cohorte</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 7</i>	<i>Características al ingreso en UCI del total de la muestra</i>	<i>60</i>
<i>Tabla 8</i>	<i>Evolución y necesidades durante el ingreso en UCI</i>	<i>61</i>
<i>Tabla 9</i>	<i>Estancias y Mortalidades</i>	<i>62</i>
<i>Tabla 10</i>	<i>Análisis comparativo de las características basales de las tres categorías de fragilidad</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 11</i>	<i>Análisis de las tres categorías en la evolución clínica en UCI y soporte administrado</i>	<i>67</i>
<i>Tabla 12</i>	<i>Análisis comparando las estancias y reingresos según la categorización de fragilidad</i>	<i>68</i>
<i>Tabla 13</i>	<i>Análisis comparativo de la mortalidad en UCI y hospitalaria según las tres categorías</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 14</i>	<i>Modelo de regresión logística multinomial que explora los predictores de fragilidad</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 15</i>	<i>Análisis de la identificación de predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes CFS<math>\geq</math>4</i>	<i>73</i>
<i>Tabla 16</i>	<i>Resultados de análisis bivariado en pacientes CFS<math>\geq</math>4 según la categoría de edad</i>	<i>75</i>

## INDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1 Representación de la capacidad intrínseca según la OMS: 5 capacidades físicas y mentales .....</i>	<i>11</i>
<i>Ilustración 2. Escala de Fragilidad Clínica CSHA .....</i>	<i>30</i>
<i>Ilustración 3. Diagrama flujo de pacientes admitidos en UCI.....</i>	<i>49</i>
<i>Ilustración 4. Distribución de la edad en la población incluida. ....</i>	<i>50</i>
<i>Ilustración 6 Frecuencia del origen del ingreso de los pacientes incluidos .....</i>	<i>50</i>
<i>Ilustración 7 Frecuencia del tipo de ingreso en UCI .....</i>	<i>51</i>
<i>Ilustración 8. Frecuencias de los ingresos en UCI según los turnos de trabajo. ....</i>	<i>51</i>
<i>Ilustración 9 Distribución de la fragilidad de todos los pacientes ingresado en UCI independientemente de la edad.....</i>	<i>53</i>
<i>Ilustración 10 Distribución de la valoración SAPS 3 al ingreso en UCI.....</i>	<i>54</i>
<i>Ilustración 11 Distribución de la puntuación SOFA al ingreso en UCI .....</i>	<i>54</i>
<i>Ilustración 12 Distribución de días de ventilación mecánica.....</i>	<i>56</i>
<i>Ilustración 13 Distribución de los días de estancia en UCI y hospitalaria .....</i>	<i>58</i>
<i>Ilustración 14 Frecuencia de los pacientes ingresados en UCI según las tres categorías: No Frágil, Pre frágil y Frágil.....</i>	<i>63</i>
<i>Ilustración 15 Dispersión de las tres categorías según la edad.....</i>	<i>64</i>

# INDICE GENERAL

TÍTULO.....	I
RESUMEN.....	I
Introducción.....	I
Hipótesis .....	II
Diseño.....	II
Resultados .....	II
Conclusiones.....	III
TITLE.....	IV
ABSTRACT.....	IV
Introduction.....	IV
Hypothesis.....	V
Design .....	V
Results .....	V
Conclusions.....	VI
GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	VII
INDICE DE TABLAS .....	X
INDICE DE ILUSTRACIONES .....	XI
INDICE GENERAL.....	XII
1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Contexto demográfico y epidemiológico.....	1
1.1.1 Perspectiva demográfica y del envejecimiento. ....	1
1.1.2 Proyecciones en la evolución de la población mundial y en Europa.....	2
1.1.3 El envejecimiento del envejecimiento o aumento de la longevidad mundial y previsión de futuro .....	3
1.1.4 Posición política al envejecimiento mundial: Conferencias clave .....	4
1.2 Envejecimiento y fragilidad .....	4
1.2.1 Prevalencia de la fragilidad.....	6

1.2.2	La fragilidad como indicador de salud y modelos predictivos de la fragilidad.....	7
1.2.3	Impacto de la fragilidad en la salud.....	9
1.3	Caracterización y definición de fragilidad y conceptos relacionados .....	10
1.3.1	Fenotipos.....	14
1.3.2	Teoría causal biológica: Patogenia .....	15
1.3.3	El frágil sistema inmunológico.....	17
1.3.4	El frágil sistema endocrino .....	19
1.3.5	El sistema nervioso en la fragilidad.....	20
1.3.6	El sistema musculoesquelético en la fragilidad .....	20
1.3.7	Diagnóstico y métodos de medición.....	21
1.3.8	Biomarcadores .....	23
1.4	Aspectos bioéticos relacionados con la fragilidad .....	24
1.5	Decisión de ingreso en UCI ante el paciente frágil.....	25
1.5.1	Métodos de cribado de la fragilidad al ingreso en UCI .....	27
1.5.2	Fragilidad y resultados en UCI.....	31
1.5.3	La fragilidad en el paciente no anciano.....	35
1.6	Tratamiento y prevención de la fragilidad.....	36
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	38
3	HIPÓTESIS .....	38
4	OBJETIVOS .....	38
4.1	Objetivo general.....	38
4.2	Objetivos específicos .....	38
5	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	39
6	PACIENTES Y MÉTODO .....	40
6.1	Ámbito del estudio y tipos de estudio realizados.....	40
6.2	Criterios de inclusión.....	40
6.3	Criterios de exclusión.....	40
6.4	Metodología de reclutamiento de pacientes y recogida de datos .....	41

6.5	Descripción y definición de las variables.....	43
6.5.1	Demográficas .....	43
6.5.2	Variable independiente .....	44
6.5.3	Variables de resultado o dependientes .....	45
6.6	Análisis estadístico .....	47
7	RESULTADOS .....	49
7.1	Estudio descriptivo de los pacientes ingresados en UCI del Henares en el periodo seleccionado .....	49
7.2	Análisis comparativo .....	62
7.2.1	Análisis del impacto de las tres categorías (no frágil, prefrágil y frágil) en los pacientes ingresados en UCI .....	63
7.2.2	Análisis multivariable explicativo de la prefragilidad y fragilidad.....	69
7.2.3	Identificación de factores de riesgo de muerte hospitalaria en prefrágiles y frágiles .....	71
7.2.4	Análisis comparativo bivariado del grupo de CFS $\geq$ 4 según la edad (ancianos vs no ancianos). .....	74
8	DISCUSIÓN.....	76
8.1.1	Comparación con literatura previa .....	77
8.1.2	Características de la muestra .....	77
	Papel de la prefragilidad y fragilidad en el paciente ingresado en UCI.....	78
8.1.3	Análisis de la mortalidad en frágiles.....	84
8.1.4	Implicaciones futuras .....	85
8.1.5	Limitaciones.....	86
9	CONCLUSIONES .....	88
10	BIBLIOGRAFÍA.....	91
11	ANEXOS.....	111
11.1	Anexo I. Documento del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria.....	111
11.2	Anexo II Aprobación Hospitalaria de la Base de Datos .....	112

11.3	Anexo III Consentimiento Informado Participación en el Proyecto de Investigación denominado “Registro de Pacientes Ingresados en Cuidados Intensivos” .....	113
11.4	Anexo IV Formulario de Recogida de Datos .....	114
11.5	Anexo V <i>Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3)</i> .....	116
11.6	Anexo VI <i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i> .....	120

# 1 INTRODUCCIÓN

El origen de este trabajo surge de las consecuencias que estamos observando derivadas del crecimiento exponencial de la población mundial. Este crecimiento tiene un impacto en el planeta a diferentes niveles.

Esta investigación se basa en la necesidad de evaluar el impacto que dicho fenómeno causa en el sistema sanitario, específicamente en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario del Henares, que forma parte del sistema sanitario público de la Comunidad de Madrid.

En las últimas décadas se ha observado un incremento exponencial de la población total, caracterizado por un envejecimiento progresivo, lo que nos plantea nuevos retos que resolver en la actualidad, dirigidos a conservar la sostenibilidad del sistema de atención sanitaria en beneficio de la calidad en la atención al paciente.

## 1.1 Contexto demográfico y epidemiológico

### 1.1.1 Perspectiva demográfica y del envejecimiento.

Los datos históricos nos muestran que el progresivo crecimiento que ha sufrido la población mundial en las últimas décadas ha alcanzado un ritmo vertiginoso. Este fenómeno demográfico conlleva un mayor porcentaje de adultos que alcanzan una edad avanzada, y es consecuencia de los avances a nivel industrial, económico, social y sanitario que vienen sucediéndose desde el siglo XVIII disparándose desde entonces un crecimiento exponencial hasta el momento histórico en el que nos encontramos.

En la actualidad, el principal organismo responsable del estudio demográfico mundial es la Organización de las Naciones Unidas (ONU), al tratarse de la mayor organización internacional existente. Gracias a sus amplios estudios, sabemos que el 15 de noviembre de 2011 la población mundial alcanzó los 7000 millones de personas y que el 15 de noviembre de 2022 los 8000 millones (Día de los 8000 millones). Por ello, en doce años la población mundial ha pasado de 7000 a 8000 millones de habitantes, tres veces mayor que a mediados del siglo XX, a pesar del impacto ejercido por la pandemia del virus COVID-19 iniciada en noviembre de 2019.

Este crecimiento tan drástico se ha producido en gran medida por el aumento del número de personas que sobreviven hasta la edad reproductiva y por el incremento gradual de la esperanza de vida. La relación entre estos tres procesos demográficos (la fertilidad, la mortalidad y la migración) determina finalmente el tamaño y la composición por edades de una población.

### 1.1.2 Proyecciones en la evolución de la población mundial y en Europa

Tras aclarar las principales causas históricas del crecimiento poblacional mundial, cabe preguntarse: ¿cómo va a evolucionar?

Comprender los patrones potenciales de comportamiento en los diferentes niveles de población futuros es un punto crucial para anticipar y planificar las necesidades de recursos y de atención médica según las cambiantes estructuras por segmentos de edad. Para este objetivo los patrones de fecundidad futuros son un parámetro clave en la estimación del tamaño de la población futura, pero están rodeados de una sustancial incertidumbre explicadas por metodologías divergentes de estimación y pronóstico, lo que genera diferencias importantes en las proyecciones de población mundial. Estas diferencias de estimación sobre el futuro tamaño poblacional y de su estructura por edad puede tener profundas consecuencias económicas, sociales y geopolíticas.

A continuación, aunque existen otras (1), se expone la estimación más recientes y relevante elaborada en 2022 por la ONU(2)

Recientemente la División de Población de las Naciones Unidas del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales ha publicado un estudio sobre el futuro crecimiento de la población mundial en su trabajo titulado “*Perspectivas de la Población Mundial 2022*” siendo esta la más reciente y detallada edición de las estimaciones y proyecciones demográficas oficiales aportadas por este organismo(2). Dicha revisión de 2022 también expone proyecciones de población hasta el año 2100 que reflejan una variedad de resultados plausibles a nivel mundial, regional y nacional.

Según los datos emitidos por este extenso informe, se prevé que la población mundial alcance los 8500 millones en 2030, los 9700 millones en 2050 y los 10 400 millones en 2100. Como en todas las proyecciones, existe cierto margen de error en cuanto a estos últimos datos. Los resultados se basan en la variante media de la proyección de la fecundidad, que contempla un descenso de la fecundidad en los países donde aún

predominan las familias numerosas y un ligero aumento en los países en los que la media de fecundidad es inferior a dos hijos por mujer. También se prevé que mejoren las posibilidades de supervivencia en todos los países.

Los hallazgos de este informe sugieren que la tendencia futura será de crecimiento continuo de la población a pesar de la incertidumbre existente sobre los patrones de fecundidad futura, dato clave para la estimación del tamaño de la población.

### 1.1.3 El envejecimiento del envejecimiento o aumento de la longevidad mundial y previsión de futuro

Es destacable que paralelamente al aumento demográfico se observa un progresivo incremento de la longevidad mundial o envejecimiento demográfico.

El envejecimiento se puede definir demográficamente como la proporción de personas mayores de una edad, generalmente 65 años respecto a la población total, mientras que la longevidad informa del número de personas mayores de esa determinada edad. La evolución de la fecundidad y la mortalidad en una población deriva en el envejecimiento y la longevidad y el índice de envejecimiento es el indicador de estructura más sensible al envejecimiento de una población resultado del cociente entre la población mayor y la joven y está directamente afectado por los dos principales componentes de este proceso que son el descenso de la fecundidad y el descenso de la mortalidad.

En este escenario, se observa el aumento de los “mayores entre los mayores” (“oldest old” en la bibliografía) que supone un progresivo envejecimiento poblacional entre los mayores denominado por los expertos como la cuarta revolución demográfica y sanitaria y considerado un gran éxito de la sociedad. Los mayores de 65 años conforman un 30.6% de la población global y los octogenarios el 6.1% en 2020 con previsión de que estos datos aumenten más adelante.

Continuando con el estudio del envejecimiento poblacional, se considera que el indicador que mejor sintetiza en un solo valor el impacto de la mortalidad en una población es la esperanza de vida, que estima la cantidad media de años que podrá vivir un individuo a partir de una determinada edad si las condiciones de mortalidad observadas en esa población no varían. Según las estimaciones vertidas por la ONU(1), en general, se ha conseguido aumentar la esperanza de vida considerablemente en los últimos años. En concreto, la esperanza de vida al nacer

(EVn), es el indicador más utilizado para comparar la incidencia de mortalidad y las condiciones de salud y desarrollo entre distintas poblaciones y se estima que las mediciones de dicho indicador aumentarán, de manera global, de 72.8 años en 2019 a 77.2 en 2050. En España la EVn en 2020 es de 83.4 años, 80.5 en hombres y 85.5 en mujeres estando a la cabeza La Comunidad de Madrid junto a La Rioja y Castilla y León con 84.3 años.

Como resultado de lo expuesto hasta el momento es posible que las tasas de dependencia en personas mayores de 65 años aumenten hasta el 62% en Europa para 2050, con las consiguientes implicaciones futuras para lograr garantizar una adecuada asistencia sanitaria.

#### 1.1.4 Posición política al envejecimiento mundial: Conferencias clave

El envejecimiento de la población es, incuestionablemente, un éxito de la humanidad y un logro social. Este fenómeno ha suscitado un gran interés político, por lo que se han celebrado sucesivas reuniones a nivel mundial para estudiar este desafío y adoptar medidas específicas. La elaboración de los derechos de las personas mayores, publicados por la ONU es un ejemplo de este esfuerzo. En 1991, la Asamblea General de la ONU adoptó los Principios de las Naciones Unidas en favor de las Personas de Edad, que enumeraban 18 derechos de las personas mayores relativos a la independencia, la participación social, la atención, la realización personal y la dignidad.

En 2002 se celebró en Madrid la Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento en la que se adoptó una Declaración Política y el Plan de Acción Internacional sobre el Envejecimiento de Madrid con el objetivo de diseñar una política internacional sobre el envejecimiento. Desde dicha Asamblea, se aboga por un cambio de actitud, de políticas y de prácticas a todos los niveles para aprovechar el enorme potencial de las personas mayores y se lanzaron recomendaciones de acción específicas priorizando a las personas mayores que incluyen el desarrollo, la promoción de la salud, el bienestar en la vejez, y la protección de un entorno propicio y de apoyo para estas personas.

## 1.2 Envejecimiento y fragilidad

A medida que aumenta nuestra esperanza de vida, aparecen condiciones médicas específicas que suponen nuevos retos en términos de salud global(3). Nos

encontramos ante una transición epidemiológica mundial, en la que cada vez es más probable que la mortalidad se deba a enfermedades degenerativas relacionadas con la edad. La fragilidad, clásicamente entendida como un síndrome mórbido asociado a la edad, es considerada hoy en día, como un importante factor de riesgo de discapacidad, mortalidad y de mayor uso de servicios sanitarios. La fragilidad, la dependencia y las comorbilidades son entidades distintas, pero estrechamente relacionadas, estudiadas en su origen desde Geriátrica debido a su vinculación con las edades más avanzadas.

En fase avanzada establecida, la fragilidad es la causa última de muerte que limita nuestra esperanza de vida y deteriora la salud en una proporción cada vez mayor de la población mundial, fortaleciéndose la evidencia que posiciona a la fragilidad como uno de los problemas de salud más graves del mundo.

Habitualmente se desarrolla como consecuencia del declive relacionado con la edad en los diferentes sistemas fisiológicos, que resulta en cambios repentinos sobre el estado de salud debido a un mayor grado de vulnerabilidad ante eventos estresantes aparentemente menores que el esperado en pacientes de la misma franja de edad. Es considerada como la expresión más problemática del envejecimiento de la población(4). A su vez el creciente envejecimiento poblacional y el descenso de la mortalidad se consideran los principales responsables de la creciente prevalencia de la fragilidad en nuestra sociedad y del aumento de la morbilidad(5)

Hasta donde el conocimiento alcanza, en las personas mayores frágiles, la disminución de la reserva funcional se acelera y los mecanismos compensatorios comienzan a fallar, con un alto riesgo de alteración de la homeostasis y de resultados negativos para la salud. Esta condición es común en los adultos mayores y se estima que entre una cuarta parte y la mitad de las personas mayores de 85 años son frágiles. En consecuencia, su presencia se ha vinculado con un mayor uso de atención social y de los sistemas de salud debido a un riesgo sustancialmente mayor de caídas, discapacidad y muerte (6).

Aunque el envejecimiento implica una disminución progresiva de la reserva fisiológica y de la capacidad de compensación, es compatible con la autonomía a lo largo de toda la vida. Gracias a la elaboración y estudio de las trayectorias de salud y funcionamiento con la edad, conocemos que existe una variabilidad extrema entre diferentes individuos. Se ha observado que hasta tres cuartas partes de las personas mayores de 85 años podrían no ser frágiles, lo que genera preguntas sobre cómo se

desarrolla la fragilidad, cómo se puede prevenir y cómo se puede detectar de forma fiable(7).

En el otro extremo demográfico se encuentra la población no anciana, y aunque la fragilidad es más frecuente en adultos mayores puede darse en adultos de cualquier edad, especialmente en aquellos con enfermedades crónicas (8) estimándose en un reciente estudio una prevalencia del 10.8% entre las personas de 50 a 64 años (9). Por lo tanto, este concepto no debería estar intrínsecamente relacionado con la edad, ya que solo aporta una visión negativa y estereotipada del envejecimiento.

### 1.2.1 Prevalencia de la fragilidad

Sobre los datos de prevalencia comentados anteriormente, se necesita más información de carácter longitudinal sobre la incidencia, la prevalencia y sobre la progresión de la fragilidad y prefragilidad a nivel poblacional en los diferentes países para ser capaces de planificar las necesidades futuras de la población, así como en los diferentes grupos específicos de salud.

Se evidencia una amplia variabilidad en la prevalencia de la fragilidad justificada por las diferentes poblaciones a estudio, la definición adoptada, así como las herramientas de medición empleadas. De forma global la mayoría de estudios la sitúan entre el 10-15% en sujetos mayores de 65 años(10,11) y aumenta de forma exponencial según la edad especialmente en las mujeres respecto a los hombres observándose una brecha de género en su presentación.

En una amplia revisión sistemática publicada en 2012 que incluyó 21 estudios de cohortes basados en la comunidad, se identificaron 61 500 personas mayores de 65 años y se comunicaron tasas de fragilidad con una enorme variabilidad oscilando entre el 4.0 y el 59.1 % (12).

Considerando el género, se describe un fenómeno paradójico del estado de salud hombre-mujer universalmente conocido como "Los hombres mueren, las mujeres sufren". Aunque los hombres tienden a tener mejor salud en la vejez, las mujeres viven vidas más largas, pero con un mayor nivel de fragilidad(13,14). Este hallazgo es notable en mujeres mayores de 50 años en las que se espera menos años robustas y más años con una mayor proporción de condición prefrágil, frágil y con discapacidad, siendo más evidente esta diferencia según el nivel de ingresos(15) y el nivel social (14)

Otro factor determinante en la variabilidad de la prevalencia es la edad. Según los grupos de edad, se observa un aumento progresivo de dicha prevalencia en los grupos de mayor edad: de 65 a 69 años, el 4 %; de 70 a 74 años, el 7 %; de 75 a 79 años, el 9 %; de 80 a 84 años, el 16 %; y más de 85 años, el 26 % (16)

Sobre lo mencionado, es un hecho destacable que la mayoría de los modelos de fragilidad se desarrollaron en poblaciones blancas basados en criterios convencionales de detección de fragilidad estandarizado en cohortes predominantemente europeo-americanas. Por este motivo poblaciones étnicamente diversas pueden resultar en una estimación inexacta de la prevalencia de fragilidad especialmente en las minorías étnicas. En este sentido se ha observado que la prevalencia de la fragilidad podría ser mayor en personas que viven en el sur de Europa(17) y en personas mayores hispanas(18) y afroamericanas y, por tanto, se cuestiona la necesidad de aplicar diferentes puntos de corte para la identificación de la fragilidad en diferentes poblaciones.

En España, se ha desarrollado el estudio Toledo, publicado en 2011, de base poblacional en la provincia de Toledo en pacientes mayores de 65 años censados y aplicando el diagnóstico del síndrome de fragilidad según los criterios de Fried. El 41.8% eran prefrágiles y el 8.4% frágiles. La frecuencia de la fragilidad aumentó con la edad y fue mayor en aquellos con discapacidad, depresión, fractura de cadera y otras comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares y trastornos del sistema nervioso sin evidenciarse diferencias según sexo, nivel de educación, ocupación, estado civil o lugar de residencia. Reporta una prevalencia de fragilidad similar a la objetivada en otras poblaciones de la cuenca mediterránea.

Posteriormente el estudio Albacete(19) también realizado en España en pacientes frágiles (según criterios de Fried) institucionalizados mayores de 65 años determinó una prevalencia de fragilidad del 68.8%, del 28.4% en prefrágiles, y del 2.8% en no frágiles identificándose una brecha de sexo acusada, siendo el 77.1% de los sujetos frágiles mujeres frente al 22.9% varones.

### 1.2.2 La fragilidad como indicador de salud y modelos predictivos de la fragilidad

Idealmente, el envejecimiento demográfico debería ir acompañado de un envejecimiento saludable en términos de autonomía y función, de lo contrario podría pasar de ser de un activo social y laboral a una sobrecarga de los sistemas sanitarios

y sociales siendo este uno de los objetivos principales a futuro de la humanidad que conlleva la necesidad de replantear el manejo global de las políticas sanitarias y sociales.

Los indicadores a nivel demográficos asociados a la salud y función son la esperanza de vida libre de discapacidad y la salud auto percibida. La esperanza de vida sin discapacidad es el número de años que una persona puede esperar vivir en una condición saludable, y es útil para resumir tanto la duración como la calidad de vida mientras que la salud auto percibida es un buen predictor de mortalidad y del uso de los servicios sanitarios, y se elabora mediante preguntas sobre salud percibida y limitaciones de la vida.

En contraste con los dos anteriores, la fragilidad se considera un indicador útil a nivel individual capaz de identificar grupos de mayores en riesgo de eventos adversos de salud principalmente mortalidad y discapacidad y permite intervenir en la calidad de vida de los individuos con el fin de optimizar su estado de salud. A nivel individual la fragilidad es percibida como una carga, una alteración de la calidad de vida y soledad (20,21) abarcando dimensiones de salud física, funcional y mental.

Otro aspecto estudiado de la fragilidad como indicador de salud es la evolución del nivel de fragilidad en la población de mayor edad a lo largo del tiempo en todas las cohortes de edad (tendencias en la fragilidad) y cómo estas tendencias en fragilidad cambian es un factor todavía por determinar. En comparación con las tendencias en la mortalidad por causas específicas de muerte, morbilidad o niveles de indicadores de enfermedades crónicas, las tendencias en la fragilidad ofrecen una perspectiva más completa del envejecimiento, ya que la fragilidad se desarrolla como consecuencia de la disminución relacionada con la edad en múltiples sistemas fisiológicos, abarcando dimensiones físicas, funcionales y de salud mental (22)

Aunque la fragilidad se considera un indicador importante de la capacidad de un individuo para vivir independientemente y su riesgo de sufrir un evento adverso, solo unos pocos estudios han evaluado si existen efectos de cohorte de nacimiento sobre la fragilidad y los resultados son contradictorios (23,24). Hay escasa evidencia que sugiera que las personas mayores de hoy viven con mejor salud que sus predecesores a la misma edad. En consecuencia, la incógnita de si la prolongación de la esperanza de vida va acompañada de una esperanza de vida saludable más larga o más corta ha adquirido trascendencia debido a las consecuencias para el individuo, la sociedad y las políticas de atención de la salud.

En un estudio de cohortes de fragilidad en Inglaterra, observando las trayectorias específicas en la comunidad comprendida entre 50 y 70 años desde 2002 a 2010 y estratificando el análisis por riqueza y género e índice de fragilidad se observó que un factor clave de las diferencias de cohorte en la fragilidad es el aumento de la supervivencia de los individuos frágiles destacando que las condiciones sociales experimentadas a través de la distribución de la riqueza impactan en la tasa de acumulación de déficit en las poblaciones mayores y surgiéndose de este estudio, que las personas mayores más pobres en particular pasan años adicionales de vida en un estado frágil(25).

En general aunque los estudios publicados hasta el momento tiene periodos limitados en lo que a datos longitudinales se refiere, sugieren que la trayectoria longitudinal de la fragilidad pueden estar influenciada por factores socioculturales, ambientales y económicos que pueden afectar al total de la población, lo que nuevamente subraya la necesidad de desarrollar intervenciones sobre la fragilidad a nivel poblacional además de a nivel individual, cuyo eje se sustente en la detección precoz, con el fin de combatir las crecientes tasas de fragilidad y la mayor cantidad de años vividos en estadios de fragilidad avanzados.

### 1.2.3 Impacto de la fragilidad en la salud

A pesar de existir una amplia bibliografía sobre los costes derivados de la dependencia, los costes de la fragilidad han sido recientemente abordados de forma insuficiente. El interés de realizar esta diferenciación radica en que los costes asociados a la discapacidad son difícilmente modificables. Frente a la discapacidad, la fragilidad sí puede revertirse y en consecuencia los gastos derivados de ella serían evitables al menos parcialmente.

A continuación, se presentan las consecuencias de la fragilidad en la salud y sistema de salud de forma sintetizada:

- Mortalidad: varios metaanálisis poblacionales encontraron que los mayores frágiles presentaban un riesgo dos veces mayor que los robustos y los pre frágiles un 33% mayor que los no frágiles(26–28)
- Hospitalización: la fragilidad y la pre fragilidad se han asociado a un riesgo aumentado de hospitalización visto hasta tres años.
- Discapacidad e institucionalización: un una amplia revisión sistemática y posterior metaanálisis en el que se incluyeron 20 estudios identifica un mayor

riesgo de ancianos frágiles de presentar discapacidad frente a los robustos OR 2,76 (IC 95% 2.23 a 3.44) y de institucionalización (OR 5.58; IC 95% 2.94 a 10.60)(29)

- Fracturas y caídas: en los frágiles como en los pre frágiles se ha observado un mayor riesgo de fracturas que en los robustos(30), de caídas recurrentes(31) y del síndrome del miedo al caerse y peor recuperación(32).
- Calidad de vida: tanto en la fragilidad como en la prefragilidad se observa peores resultados en la esfera física y mental.
- Costes: aunque son pocos los estudios realizados, los resultados son congruentes, los costes en hospitalizaciones, y la utilización de los recursos sanitarios aumentan en relación con el estado de fragilidad, siendo el mayor componente de coste el derivado del ingreso hospitalario (33)
- Procesos específicos de enfermedad:
  - o Aumento de prevalencia en enfermedades crónicas como insuficiencia respiratoria por EPOC, insuficiencia cardíaca, pacientes renales, cáncer(34), deterioro cognitivo, demencia, Alzheimer y pacientes malnutridos(35).
  - o En cirugía electiva como urgente de cirugía cardíaca, oncológica, general, vascular, y fractura de cadera, los pacientes frágiles presentaron mayor mortalidad, estancia hospitalaria y necesidad de rehabilitación por discapacidad (36,37).

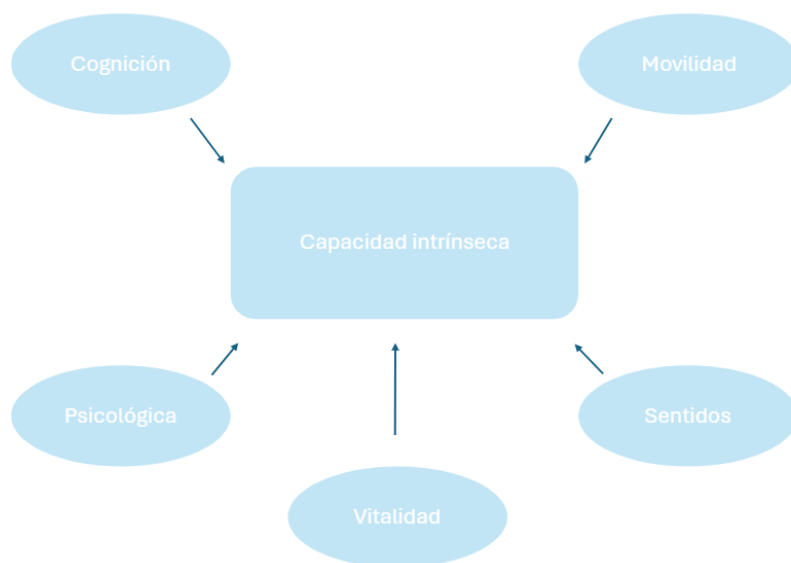
### 1.3 Caracterización y definición de fragilidad y conceptos relacionados

Aunque no existe una definición clínica única universalmente aceptada sobre el constructo de fragilidad, se ha consensuado que la fragilidad es una condición de salud clasificada como síndrome clínico común basado en la acumulación de disminuciones de funciones multisistémicas y el aumento de la susceptibilidad a los factores estresantes durante el envejecimiento o deterioro biológico. Se acompaña de un aumento de la vulnerabilidad a factores estresores que predispone finalmente a un aumento de la mortalidad, hospitalización, caídas y admisión a unidades de cuidados a largo plazo siendo considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad prematura en las personas mayores (38). Ocurre cuando el funcionamiento de múltiples sistemas fisiológicos decae, hasta el punto en el que los mecanismos de reparación celular del individuo no consiguen mantener la homeostasis del sistema.

Existen múltiples razones por las que resulta difícil delimitar la definición de la fragilidad, entre ellas su compleja fisiopatología y la dificultad inherente para distinguir la fragilidad del envejecimiento y de la discapacidad.

La fragilidad es un estado de pre discapacidad dentro del *continuum* funcional de la capacidad intrínseca. Ambos conceptos se desarrollan a continuación.

La capacidad intrínseca se define como la combinación de todas las capacidades físicas y mentales con las que cuenta una persona y las interacciones de las mismas con su entorno. La OMS ha establecido dicha capacidad en 5 dominios (Ilustración 1): la movilidad, la cognición, los sentidos, la capacidad psicológica y la vitalidad y cada una de ellas a su vez compuesta por diferentes atributos. La capacidad intrínseca es la medida a nivel biológico de lo que somos capaces de hacer siendo máxima sobre los 20 años y comenzando a disminuir a partir de los 30 de forma lenta siendo este el momento en el que comienzan a aparecer alteraciones en los sistemas fisiológicos que originan la vulnerabilidad a estresores y que son los responsables de la pérdida funcional.



*Ilustración 1 Representación de la capacidad intrínseca según la OMS: 5 capacidades físicas y mentales*

Cuando esta vulnerabilidad no es capaz de mantener la homeostasis, la persona pasa al estado frágil sin estar discapacitada. La incidencia de los agentes externos estresores sobre el sujeto vulnerable desencadena la progresión hacia el declinar de los sistemas y posibilitan el paso de fragilidad a discapacidad o incluso la muerte.

En una categoría superior dentro del *continuum* funcional, se encuentra la discapacidad como la relación entre la capacidad intrínseca, del individuo con las demandas de su entorno. De esta forma, el concepto de dependencia no siempre es absoluto y lo es en función de las tareas a realizar. La discapacidad es determinante de riesgo de hospitalizaciones y mortalidad de ingreso hospitalario.

Otro concepto de interés es el de “discapacidad asociada a la hospitalización” caracterizado por el desarrollo de una discapacidad respecto a la situación basal previa medida 15 días antes de una hospitalización a consecuencia del proceso de enfermedad concurrente y que no se explica completamente por la patología médica que motivó el ingreso ante procesos que teóricamente no son discapacitantes y en la que influyen otros factores como la iatrogenia farmacológica, la polifarmacia, la inmovilización, el desarrollo de *delirium*, y el tiempo de hospitalización. En contra de lo esperable, la severidad de la enfermedad y la edad no fueron predictores de discapacidad asociada a la hospitalización en el estudio Health Retirement Study lo que resalta el papel de la fragilidad, y el modelo de cuidados en este evento adverso.

Todas estas categorías son, además de un constructo epidemiológico, una ayuda para la práctica médica en lo que se refiere a la planificación de la atención sanitaria y pronóstico.

Como sucede con otros conceptos en investigación, el de fragilidad está en constante evolución en la literatura científica, y actualmente nos encontramos en pleno debate sobre cómo definir dicha condición y sus diferentes implicaciones(39) con la finalidad de ampliar los horizontes de conocimiento e intervenir sobre sus implicaciones en la práctica clínica, gestión, política e investigación. Debido a las numerosas dificultades reseñadas, varios grupos internacionales entre los que se encuentran, la OMS y la Asociación Internacional de Geriátrica y Gerontología (IAGG) están trabajando en una definición de fragilidad aceptada internacionalmente(40).

Los investigadores han aplicado diferentes enfoques conceptuales para intentar describir estos fenómenos. Diferentes conceptos y definiciones de fragilidad han incluido una variedad de dominios(41), que incluyen características y funciones físicas, funciones cognitivas, otras características psicológicas y factores psicosociales. Una cuestión conceptual planteada con respecto a la fragilidad es la relacionada con la utilidad de su definición como un síndrome único frente a las definiciones de fragilidad relacionadas con una amplia gama de rasgos clínicos asociados con el envejecimiento. Las diferentes definiciones de fragilidad como síndrome han incluido varias combinaciones de los siguientes factores: debilidad, fatiga, pérdida de peso,

disminución del equilibrio, bajos niveles de actividad física, rendimiento y procesamiento motor lento, retraimiento social, cambios cognitivos leves y mayor vulnerabilidad al estrés (6,42).

Frente a este enfoque de fragilidad como entidad única se presentan alternativas ya que el uso general de "fragilidad" suma una diversidad de vulnerabilidades, debilidades, inestabilidades y limitaciones que abarcan un rango considerablemente más diverso que los discutidos en los párrafos anteriores. Estos rasgos no siempre ocurren juntos, sino que se encuentran individualmente y en varias combinaciones. Solo disponemos de un conocimiento limitado sobre el grado en que estas limitaciones comparten causas o efectos comunes. Desde esta perspectiva, la utilidad atribuida a una definición de fragilidad como una sola entidad, frente a las definiciones de vulnerabilidades, debilidades, inestabilidades y limitaciones individuales o de varios grupos de tales rasgos, sigue sin estar clara a la espera de datos y análisis adicionales.

Se han publicado diferentes modificaciones de la definición de fragilidad desde la inicial en 1997 por Campbell y Buchner hasta la más reciente publicada por la Acción Conjunta de la Unión Europea que define la fragilidad como “un estado caracterizado por un declinar progresivo de los sistemas fisiológicos relacionados 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”(43)

Los enfoques expuestos, tienen varios atributos principales en común que caracterizan la fragilidad siendo estos:

- Es un síndrome complejo que se relaciona con el envejecimiento y con un curso fluctuante y reversible.
- Se origina por la disfunción de varios sistemas fisiológicos debido a factores intrínsecos y extrínsecos al individuo.
- Se han identificado precipitantes que suponen factores estresores para el organismo.
- Posiciona al sujeto en una situación de vulnerabilidad a eventos adversos de salud.

En este debate, más recientemente se plantea un nuevo abordaje teórico del concepto donde se han adoptado tres nuevos factores que se han mantenido constantes en las últimas décadas en la conceptualización de la fragilidad(44)

- Presenta un carácter multidimensional ya que afecta a tres dominios clave, físico, psicológico y sociales que participan en su desarrollo(45).
- Su presentación clínica puede ser dinámica, lo que significa que un individuo puede fluctuar entre diferentes estados de severidad de fragilidad a excepción de estadios establecidos próximos al fallecimiento. Dicha presentación fluctuante dentro de un mismo individuo puede motivar oscilaciones del grado de dependencia denominada como discapacidad inestable en vista de los cambios a menudo notables dentro de la capacidad funcional(46)
- Es potencialmente prevenible, hasta un punto probable sin retorno cuando se convierte en una fase previa a la muerte, destacando el potencial de las estrategias de prevención y retraso en la progresión de la fragilidad(47).

### 1.3.1 Fenotipos

Actualmente, coexisten dos enfoques para describir la fragilidad: el fenotípico (que entiende la fragilidad como un síndrome) y el modelo de déficit acumulativo (que ve la fragilidad como un estado)(38). Mientras el modelo de déficit acumulativo incluye la discapacidad en la definición de fragilidad (motivo por el que ha sido criticado), el modelo fenotípico considera a la fragilidad como un precursor de discapacidad y un factor de riesgo para la misma(48).

El enfoque fenotípico descrito por Fried(6) define tres categorías de fragilidad: no frágil o robusto, prefrágil y frágil(6) según si cumplen ningún, entre uno y dos, o entre tres y cinco criterios respectivamente. Los criterios son la pérdida de peso, la debilidad, la lentitud, el cansancio y la baja energía.

El abordaje basado en la acumulación de déficit fue promulgado por Rockwood(49). Se incluyeron múltiples ítems que recogen signos, síntomas, alteraciones funcionales y alteraciones analíticas de laboratorio. Se agruparon dichos déficits hasta crear una escala con siete niveles jerarquizados desde la robustez hasta la fragilidad. La principal crítica vertida a este modelo es la inclusión de ítems de discapacidad cuando se parte de la premisa de que la fragilidad es el estado previo a la discapacidad en algunos casos.

En cuanto al fenotipo de fragilidad, existen pocos instrumentos para la detección de adultos mayores a nivel comunitario. Uno de los recomendados(50) es el instrumento de fragilidad para atención primaria de la Encuesta de Salud Envejecimiento y

Jubilación en Europa (SHARE-FI)(51). SHARE-FI ha sido validado contra la discapacidad incidente y la mortalidad(52).

El índice de fragilidad representa la carga de los déficits de salud, expresada para un individuo como la proporción de déficits presentes, de 0 (sin déficit) a 1.0 (el máximo teórico, si se expresaran todos los déficits). El Índice de Fragilidad captura la vulnerabilidad física, cognitiva y psicológica, puede no incluir todos los factores que afectan la esperanza de vida en las personas mayores. El enfoque del Índice de Fragilidad identifica fácilmente a las personas frágiles en riesgo de muerte, presumiblemente debido a su uso de múltiples déficits de salud en dominios multidimensionales.

Ambos enfoques presentan diferencias que podrían ser complementarias siendo los dos útiles para fines diferentes.

### 1.3.2 Teoría causal biológica: Patogenia

En organismos resilientes, las vías fisiológicas habituales permiten una amplia variedad de respuestas adaptativas que se modifican cualitativa y cuantitativamente ante eventos específicos. Esta complejidad ayuda a mantener varios sistemas en equilibrio con fluctuaciones mínimas en el equilibrio homeostático.

La complejísima patogenia de este síndrome presenta rasgos comunes y otros diferenciados con el envejecimiento, aunque en su fisiopatología se incluyen las 9 marcas del envejecimiento(53) por lo que la fragilidad se ha convertido en un buen modelo para la Gerociencia o ciencia dedicada al estudio del envejecimiento.

En común con la biología del envejecimiento se encuentran los factores genéticos y epigenéticos y la inflamación crónica de bajo grado o “inflammaging”. Se han considerado responsables de esta inflamación crónica factores como la infiltración grasa de órganos, el estrés oxidativo, la senescencia celular, la disfunción mitocondrial, los cambios hormonales, factores nutricionales y del microbiota intestinal, las infecciones crónicas, la enfermedad crónica y el ambiente. Además, la inflamación de bajo grado también origina modificaciones epigenéticas, inmunosenescencia, glicación, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunción de células madre y acortamiento de telómeros, entre otros.

De forma esquemática:

- Cambios celulares y moleculares (54,55): dentro de los cambios genéticos se ha observado un estado de inestabilidad genética y aceleración del envejecimiento como son la disfunción mitocondrial, un estado de senescencia celular y agotamiento de las células madres y acortamiento de los telómeros. Se describen modificaciones epigenéticas y moleculares como el fallo en la proteostasis, desregulación de la detección de nutrientes, y alteración de las comunicaciones intercelulares bajo una base de estrés oxidativo y/inflamación crónica en su origen (56).
- La activación de los sistemas de respuesta al estrés de baja intensidad (inflammaging) (57) que da lugar a un estado de inmunosenescencia, cambios hormonales, una pérdida de la capacidad de regeneración y al deterioro de la inmunomodulación y de la homeostasis inmune. Esta es una de las ramas más investigadas actualmente (58)

Estas alteraciones genéticas y moleculares tienen entre las consecuencias conocidas:

- La caída del individuo en el conocido como “Ciclo de Fried”, que describe un ciclo de retroalimentación entre diferentes factores agravantes como son la anorexia, la disminución de ingesta calórica/proteica, el descenso del gasto metabólico total y basal y el descenso de la síntesis proteica muscular. La repercusión de este declive se hace visible en el desarrollo de sarcopenia, pérdida de fuerza, potencia y velocidad, aumento del cansancio y descenso de la actividad física, descenso del consumo de oxígeno, caídas y fracturas.
- La aparición o aumento de sensibilización a nutrientes o disbiosis intestinal que predisponen a cambios en la composición corporal como obesidad y/o malnutrición(59).
- Disminución de la capacidad de reparación de los tejidos, disfunción endotelial, predisposición a cáncer e infecciones (55)

Una perspectiva causal importante es considerar cómo el funcionamiento de estos complejos mecanismos decae afectando a varios sistemas fisiológicos y precipitan la disminución acumulativa y el agotamiento posterior de la capacidad de reserva de homeostasis y promoviendo la vulnerabilidad a eventos estresantes menores ocasionando cambios desproporcionados en el estado de salud del sujeto (55)

La cantidad precisa del daño celular necesario para causar deterioro de órganos es incierta, pero, lo que es más importante, muchos órganos o sistemas muestran una

redundancia que proporciona la reserva fisiológica necesaria para compensar los cambios relacionados con la edad y la enfermedad.

Por lo tanto, una pregunta clave es si existe en los diferentes sistemas fisiológicos un umbral crucial del declive acumulativo relacionado con la edad(60), más allá del cual la fragilidad se hace evidente.

El cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmunológico, y el músculo esquelético están intrínsecamente interrelacionados y son los sistemas de órganos que se han estudiado más ampliamente en el desarrollo de la fragilidad(61). Por otro lado, la fragilidad también ha sido asociada con la pérdida de la reserva fisiológica en el sistema respiratorio(62,63), cardiovascular(64,65) renal,(66) hematopoyético(67–69), sistemas de coagulación, así como en el estado nutricional que también pueden ser un factor mediador(70,71)

### 1.3.3 El frágil sistema inmunológico

La evidencia sugiere que la alteración del patrón inflamatorio tiene un papel importante en la fisiopatología de la fragilidad mediada por una inflamación anómala con bajo grado de respuesta y que es hipersensible a los estímulos persistiendo además durante un largo período tras el cese del estímulo inflamatorio inicial(72,73). Esta senescencia del sistema inmunitario podría funcionar adecuadamente en estado de reposo, pero en cambio responder de forma inadecuada ante el estrés que supone un estado de inflamación aguda(74,75).

Las alteraciones relacionadas con el envejecimiento en la respuesta inmune, tanto humoral como celular, que comprometen el proceso de generación de respuestas específicas a antígenos extraños y autogénicos se han definido como "inmunosenescencia"(76). Esta condición comprende un estado de inflamación crónica y sistémica de bajo grado en el envejecimiento, en ausencia de infección manifiesta (inflamación "estéril"), conocida como "inflammaging"(77).

Dicho estado anormal inflamatorio se ha asociado con anorexia, catabolismo del músculo esquelético(78) y del tejido adiposo, contribuyendo al compromiso nutricional(79), debilidad muscular y pérdida de peso vistas en la fragilidad(80). Además, la fragilidad también se ha relacionado con una respuesta de anticuerpos disminuida tras la vacunación como es el caso de la influenza(81) y el neumococo,

apoyando el hallazgo previamente visto en ancianos de una modesta eficacia clínica en respuesta a la vacunación(81)

El sistema inmunitario en la fragilidad se caracteriza por el agotamiento y reducción de las células madre, la inflamación crónica, el desequilibrio de la homeostasis inmune consistente en cambios en la producción de linfocitos T, atenuación de la respuesta de anticuerpos controlado por linfocitos B, y el descenso de la actividad fagocítica de los neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales(75).

A nivel molecular, varias citocinas inflamatorias se han asociado de forma independiente con la fragilidad, siendo las más estudiadas la interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y ligando de quimiocina 10 (CXC-10), un potente mediador proinflamatorio y disminuciones en la interleucina 10 (IL10). Estas modificaciones perjudican el mantenimiento de la homeostasis inmunológica(82).

Los productos finales de glicación avanzada son otro grupo de moléculas producidas por la glicación de proteínas, lípidos, y ácido nucleico que puede causar daño celular diseminado con aumento del estrés oxidativo por una regulación al alza de la inflamación y también se ha asociado con el envejecimiento, las enfermedades crónicas y la mortalidad, pudiendo tener un papel por las vías en común con la fragilidad (83,84).

En una reciente y amplia revisión bibliográfica y metaanálisis en el que se incluyeron 110 estudios, publicada en 2020 sobre la asociación entre mediadores inflamatorios y el estado de fragilidad en adultos mayores de 60 años se establecieron asociaciones fuertes y cuantitativas entre los biomarcadores inflamatorios de PCR e IL6 y la fragilidad en adultos mayores, una condición identificada homogéneamente por la herramienta más utilizada para la evaluación de la fragilidad (fenotipo de fragilidad de Fried)(85)

En otro reciente meta-análisis publicado en 2022, se sugiere que los linfocitos y los biomarcadores inflamatorios periféricos, IL-6, PCR y TNF- $\alpha$  están relacionados con el estado de fragilidad(86).

En cualquier caso, los hallazgos sobre estas relaciones no demuestran una asociación causal entre la inflamación crónica y la fragilidad, siendo necesario el desarrollo de estudios longitudinales adicionales y bien diseñados centrados en dicho objetivo.

#### 1.3.4 El frágil sistema endocrino

El sistema endocrino es junto con el sistema inmunológico uno de los más vinculados con la fragilidad a nivel bioquímico a través de su control del metabolismo y de la acción de una serie de hormonas homeostáticas(87). Se describe una disminución en la producción de tres hormonas circulantes principales que dan lugar a cambios en la señalización del factor de crecimiento insulínico (IGF), variaciones en la producción de hormonas sexuales y en la secreción de cortisol además de un descenso en la sensibilidad de los tejidos a la acción de dichas hormonas siendo en su conjunto un fenómeno que se ha puesto en relación con el desarrollo de la fragilidad (88) relacionada con el envejecimiento.

Los IGF en el adulto tienen un efecto a nivel metabólico mejorando la actividad anabólica celular y favoreciendo la plasticidad neuronal y el incremento de la fuerza del músculo esquelético(89). En la esfera sexual, en los estados de fragilidad se registran una reducción de estradiol y testosterona junto con un aumento en la liberación de la hormona luteinizante y de la hormona estimulante del folículo. Por último, a nivel adrenocortical disminuyen los precursores de esteroides sexuales mientras que se observa un aumento crónico de la liberación de cortisol(90). Estos cambios contribuyen al aumento del catabolismo, y a la sarcopenia observada en estos pacientes, la anorexia y la pérdida de peso(91)

Se ha hallado una asociación entre los niveles de IGF-I, la mortalidad(92), y la aparición de sarcopenia(93) pero con asociaciones inconsistentes en estudios observacionales(94). Respecto a la testosterona, se ha identificado una asociación entre su concentración, la fragilidad(95) y mortalidad(96), pudiendo ser útil como un marcador sensible, en lugar de un mecanismo patológico(97)

Aunque se ha evidenciado en varios estudios una asociación independiente entre un aumento diurno de forma crónica de los niveles de cortisol en la fragilidad(98,99) probablemente se trate de una disfunción del patrón de los niveles de cortisol con una reactividad reducida del cortisol por la mañana y por la noche y elevación diurna(100)

Basados en estas alteraciones bioquímicas halladas en los pacientes frágiles se han realizado posibles intervenciones farmacológicas correctivas (melatonina, hormonas y antioxidantes) con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los ancianos y promover la longevidad sin resultados favorables(101–103)

Se podría concluir que la fragilidad es un síndrome geriátrico multifactorial con una susceptibilidad genética sobre la que interactúan factores epigenéticos, moleculares y

celulares, modulados por la carga de enfermedad, los estilos de vida, los fármacos y el ambiente, para determinar una susceptibilidad a noxas externas que favorecen la aparición de declinar funcional, discapacidad, hospitalización, institucionalización y, en último lugar, el fallecimiento del individuo.

### 1.3.5 El sistema nervioso en la fragilidad

Se ha observado una asociación entre la presencia de fragilidad y el desarrollo de ciertas afectaciones del sistema nervioso central (SNC)(104). A continuación, se sintetizan las afecciones más relevantes y los hallazgos fisiopatológicos subyacentes encontrados.

Según las investigaciones en este campo, dentro de los cambios documentados en el cerebro a nivel celular, las neuronas que se ven principalmente afectadas por los cambios derivados de la fragilidad son aquellas que presentan una mayor demanda metabólica destacando la región del hipocampo. En esta región a nivel molecular se han identificado cambios en la función sináptica, transporte de proteínas y en la función mitocondrial en situaciones como el deterioro cognitivo y la demencia de Alzheimer(105). Además, esta región está involucrada en la detección de los niveles de glucocorticoides en sangre y en la respuesta al estrés(106).

Otra modificación a nivel celular que está en estudio, es la detectada en las células microgliales de origen inmunitario residentes del SNC en las que se ha vislumbrado una reactividad aumentada a pequeños estímulos que potencialmente podría causar daño neuronal(107) y que parece que juega un papel capital en las bases del *delirium*(108).

### 1.3.6 El sistema musculoesquelético en la fragilidad

La sarcopenia es una pieza clave dentro de las manifestaciones clínicas de la fragilidad entendida como la pérdida progresiva de la masa muscular, de la fuerza y de la potencia(109) siendo de estos más relevante la pérdida de fuerza y potencia frente a los cambios en la masa muscular. En un estado de homeostasis conservado, el equilibrio la formación de células musculares, hipertrofia y pérdida de proteínas se mantiene estable. Este equilibrio se encuentra bajo el control ejercido por el cerebro, el sistema endocrino, y el sistema inmunitario, pero se afecta por factores externos

siendo los principales el estilo nutricional y el grado de actividad física. Los componentes neurológicos endocrinos e inmunológicos adversos dados en la fragilidad tienen el potencial para romper este delicado equilibrio y promover el desarrollo de la sarcopenia. De ellos es conocido que, en el estado inflamatorio crónicamente alterado, las citocinas, (IL-6 y el TNF $\alpha$ ) activan la degradación muscular(110) conduciendo a la pérdida de masa muscular y fuerza, con una reducción asociada en capacidad funcional.

### 1.3.7 Diagnóstico y métodos de medición

Independientemente de que todavía no se ha alcanzado una visión completa de lo que se considera fragilidad, desde un punto de vista práctico esta debe definirse operativamente. Un gran avance en la medición de la fragilidad se produjo en la década de 1990, cuando se verificó que, al agrupar las manifestaciones de la fragilidad, en forma de puntajes combinados, la predicción de los resultados clínicos adversos era mejor que cuando se consideraban los componentes por separado (111). Desde entonces, se han utilizado sistemas de puntuación o escalas para definir operativamente la fragilidad.

En 2001, Fried y sus colegas propusieron su histórica medición del fenotipo de la fragilidad, que evalúa la fragilidad midiendo cinco de sus componentes físicos(6). Posteriormente, también en 2001, Rockwood y Mitnitski lanzaron su modelo de fragilidad de déficits acumulados, que consideraba no solo los componentes físicos de la fragilidad, sino también aspectos psicosociales(112). Ambos modelos son reconocidos y ampliamente extendidos.

A lo largo del tiempo, han ido proliferando diferentes instrumentos de evaluación de la fragilidad, destinados a diferentes entornos sanitarios y con diferentes propósitos de evaluación, en ausencia de consenso para la elección de cada una de ellos(113–115). En consecuencia, en un gran número de investigaciones se han desarrollado y validado diversas herramientas para cuantificar objetivamente la fragilidad, persistiendo todavía desacuerdos sobre el marco conceptual a medir y siendo este un claro aspecto a mejorar debido a que alcanzar la comparabilidad entre los estudios epidemiológicos y clínicos constituiría un importante avance en el conocimiento de esta materia.

Por lo tanto, no sólo no existe una única medida estándar internacional para la fragilidad si no que se acumulan en la literatura científica múltiples medidas de fragilidad, con diferentes niveles de evidencia.

Dichas medidas pueden utilizarse para la detección en la población o la evaluación clínica.

Las de uso más extendido son:

- Uno de los más empleados es el Fenotipo de Fragilidad de Fried a menudo conocido como Índice del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS) por el estudio al que se aplicó originalmente. El índice CHS considera la fragilidad por sus características físicas, o 'fenotipo', definiendo la condición como la presencia de tres o más de las siguientes: pérdida de peso involuntaria de 4.5 kg o más en el último año, debilidad (baja fuerza de prensión), agotamiento autoinformado, velocidad de marcha lenta y bajo nivel de actividad física. Clasifica a los individuos en robustos, pre frágiles o frágiles, según el número de componentes afectados, respectivamente, cero, uno o dos, y tres o más. Se ha aplicado a múltiples estudios epidemiológicos(116–121) en los que predice resultados clínicos adversos, incluida la mortalidad y cada uno de sus criterios presentan una sensibilidad y especificidad elevada.
- Los Índices de Fragilidad o de Acumulación de Déficit (IF-CD) (9). Propuesto por Rockwood y Mitnitski como una forma de incorporar la naturaleza multidimensional de la fragilidad en una definición operativa. Están basados en la suma de puntos en déficit en varias dimensiones habiéndose publicado posteriormente varias modificaciones. Recientemente se ha desarrollado y validado un índice electrónico de fragilidad (eFI) que obtiene la información de la historia clínica electrónica (122–126).
- La herramienta FRAIL (frágil en inglés) destaca por su facilidad de uso y su capacidad predictiva de mortalidad y combina el modelo fenotípico y el acumulativo de déficit. Evalúa 5 ítems como el cansancio, la incapacidad de subir un piso de escaleras y caminar una manzana, la presencia de más de 5 enfermedades y la pérdida de peso mayor al 5% en los últimos 6 meses.
- La escala SHARE-FI (“Instrumento de Fragilidad para la Atención Primaria de la Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa”) se basa en los criterios fenotípicos de Fried pero requiere del uso de dinamómetro. Es uno de los pocos instrumentos basados en el fenotipo de fragilidad para la detección

de adultos mayores a nivel comunitario y uno de los recomendados en este ámbito.

- PRISMA-7. Es un cuestionario breve en relación al género, autonomía, marcha, soporte social y medioambiente.

Recientemente, las pruebas de ejecución para la detección de la fragilidad están teniendo una buena aceptación, como el test de velocidad de la marcha.

Debido a la creciente prevalencia de la fragilidad anteriormente mencionada, unida a la posibilidad de intervenir sobre su evolución y sobre su prevención, existe una tendencia generalizada de los sistemas y organizaciones internacionales a aplicar estrategias de detección poblacional de forma organizada en Atención Primaria, dirigidas a mayores de 65 años, que constituyen la principal población diana.

La Sociedad Británica de Geriátría recomienda en sus guías de práctica clínica, que todos los puntos de contacto entre personal sanitario y las personas mayores en entornos comunitarios y ambulatorios incluyan una evaluación de la fragilidad y para dicho fin (cribado) se recomienda realizar un test de velocidad de la marcha  $< 0.8$  m/s, una prueba cronometrada “arriba y listo”  $> 10$  s, y una puntuación  $\geq 3$  en el cuestionario PRISMA 7.

Alternativamente, las presentaciones clínicas habituales de la fragilidad como caídas, *delirium*, inmovilidad súbita, también pueden usarse para indicar su posible presencia.

Una vez realizada la primera identificación, se recomienda una evaluación geriátrica integral realizada por un especialista en medicina geriátrica considerándose esta evaluación el mejor método para la determinación de la fragilidad, ya que aporta un mayor grado de información que permitiría diagnosticar enfermedades médicas, optimizar el tratamiento, y aplicar un intervención individualizada y adecuada al paciente y su entorno (127).

### 1.3.8 Biomarcadores

Aunque los intentos actuales de identificar a las personas mayores frágiles con fines clínicos están basados en medidas de movilidad y rendimiento motor, comienzan a surgir en la literatura estudios sobre posibles marcadores biológicos que podrían ser candidatos útiles para caracterizar el síndrome de fragilidad e incluso para plantear nuevos enfoques terapéuticos. Se sospecha que probablemente sean necesarios más

de un marcador o la combinación de varios, debido a la complejidad y carácter multisistémico de esta condición.

La variabilidad individual con la que envejecemos hace necesario el desarrollo de herramientas capaces de evaluar el ritmo al que envejecemos e identificar la edad biológica. Actualmente la combinación de la “edad de metilación” obtenida a través de la medida de grupos de metilación del ADN más índices de fragilidad han demostrado identificar poblaciones en riesgo de mortalidad(128)

Esta es un área de investigación que experimenta un desarrollo rápido y que además podría dar lugar a nuevas formas de definir los resultados de discapacidad en los estudios epidemiológicos.

Podríamos considerar los marcadores de inflamación como medidas sintéticas de desgaste vital combinadas con la tendencia genética a desarrollar un fenotipo inflamatorio. Tales biomarcadores son los predictores más poderosos de fragilidad y mortalidad en los ancianos disponibles en la actualidad(129)

Entre estos marcadores potenciales se incluyen, entre otros, mediadores solubles de la respuesta inflamatoria, hormonas, radicales libres, antioxidantes y macro y micronutrientes.

Hasta la fecha, múltiples campos de investigación han encontrado mecanismos que participan en esta condición de salud, pero para consumir un avance científico real, la ciencia necesitará investigar la fragilidad con un enfoque interdisciplinario y multidimensional en los que se incluya también la fragilidad desde un punto de vista comunitario(130)

#### 1.4 Aspectos bioéticos relacionados con la fragilidad

Los avances sociosanitarios han permitido la cronificación de enfermedades que antes eran letales logrando un aumento de la expectativa de vida entendiéndose por final de la vida, cada vez, un periodo más prolongado en el tiempo. Los principios bioéticos de la medicina deben protegerse en este delicado periodo, maximizando el beneficio del paciente, y limitando cualquier daño derivado de las medidas adoptadas teniendo presente que, todo lo técnicamente posible sea éticamente aceptable.

Dentro del entorno sanitario, la aproximación a la muerte en la mayor parte de las veces se produce a través de patologías crónicas avanzadas. El estado de vulnerabilidad en el que se encuentra inmerso el paciente no debe hacernos caer en el

error de descuidar la autonomía del paciente que es, en este momento, cuando cobra un papel capital. Ante situaciones en las que se prevé el final de la vida de la persona, el objetivo ético de la asistencia debe girar en torno a la dignidad del paciente, conociendo y respetando sus valores y sus preferencias.

La finalidad del tratamiento debe ser mejorar la calidad de vida del paciente lo que no siempre implica implementar las medidas invasivas y puede suponer en ocasiones la retirada de tratamientos que han dejado de aportar beneficios.

Para manejar las situaciones que son potencialmente letales se han desarrollado las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) y para las situaciones terminales las Unidades de Cuidados Paliativos dirigidas a preservar la calidad de vida del paciente.

En este escenario es una obligación ética consultar los documentos de Instrucciones Previas o en su defecto realizar una planificación anticipada de las decisiones a tomar con el propio paciente. Se trata de un ejercicio conjunto entre paciente y profesionales en el que se traza un plan de decisiones basados en una adecuada información y en las preferencias del paciente especialmente en los últimos momentos de la vida(131)

## 1.5 Decisión de ingreso en UCI ante el paciente frágil

Cuando un paciente frágil, generalmente anciano se encuentra en una situación crítica y se plantea como opción el ingreso en UCI se tienen en cuenta ciertas consideraciones fundadas en los principios de beneficencia, no maleficencia y autonomía, con el último objetivo de curar o mejorar el estado del paciente. Ante la ausencia de planificación previa, una dificultad reconocida es la necesidad de tener que decidir en un corto espacio de tiempo al tratarse de una cuestión de emergencia con el riesgo de socavar la autonomía del paciente(132).

Las consideraciones más relevantes vienen dadas por:

El pronóstico vital del paciente dado en parte por el motivo de ingreso en UCI (quirúrgico vs médico), la prioridad del ingreso (programado vs urgente), la gravedad de la enfermedad que condiciona el ingreso en UCI, la edad y la comorbilidad.

Aunque existen múltiples escalas que estiman la gravedad y pronóstico teórico de los pacientes críticos y que sirven de herramientas de apoyo para la toma de decisiones terapéuticas como el inicio o no y la retirada de medidas de soporte vital, se considera que en los pacientes mayores estas herramientas no son tan aplicables ya que pierden

poder de discriminación en base a que en ellas no se incluye el estado funcional que se sabe, tiene un papel relevante en el pronóstico vital global de los ancianos (133)

Desde otro punto de vista complementario, las medidas de soporte vital son consideradas extraordinarias debido a su limitada disponibilidad y elevado coste. Se trata de medidas que son invasivas por lo que suponen un riesgo para el paciente, y requieren de un soporte tecnológico avanzado por lo que se hace indispensable la aplicación de estas medidas bajo una estrecha monitorización en unidades pensadas para este fin.

A lo expuesto anteriormente, se suman en el paciente, las consecuencias derivadas de un ingreso con estancia prolongada en UCI con a menudo repercusión en el estado físico y mental. Las más estudiadas y reconocidas son el desarrollo de debilidad adquirida en UCI, la aparición de *delirium*, la necesidad de ventilación mecánica prolongada y traqueotomía. Supone un ejercicio en la práctica habitual la compleja evaluación global de la necesidad de la retirada de las medidas de soporte vital cuando la situación se considera irreversible o vaya en contra de la voluntad del paciente.

La alta mortalidad de esta población junto con las posibles secuelas físicas y mentales, se traduce en sufrimiento en el paciente y en sus familiares(134). Haciendo mención al propio Rockwood, *"No estoy del todo en desacuerdo con la idea de no centrarse demasiado en la predicción de la mortalidad"*. Existen para muchas personas, resultados peores que morir como la discapacidad catastrófica, por lo que mejorar la predicción de resultados adversos puede ser más importante que la predicción de la muerte(135).

Por ello es de suma importancia mejorar la capacidad de triaje al ingreso en UCI en el grupo de pacientes de edad avanzada identificando a aquellos con una buena expectativa al alta y posterior aceptable calidad de vida(136). A causa de estos hechos, en la especialidad de Medicina Intensiva hay una creciente necesidad de evidencia y directrices para facilitar el proceso de toma de decisiones dirigidas a la admisión del anciano en la UCI que incluya el triaje al ingreso(137), bajo el respaldo de la mejor evidencia científica disponible además de optimizar la calidad de la información, más fidedigna, sobre el pronóstico al paciente y familiares y favoreciendo así la autonomía del paciente.

Investigaciones previas apuntan a que la edad y la gravedad de la enfermedad al ingreso solo explican en parte la posibilidad de supervivencia de pacientes de edad

avanzada y que los sistemas de puntuación pronóstica tradicional a menudo son inexactos (138).

En el mismo paciente de edad avanzada la capacidad de hacer frente a estresores graves como es la enfermedad crítica parece estar más relacionada con síndromes geriátricos como la fragilidad (139), el deterioro cognitivo (140,141) o una reducción en la escala de rendimiento en la actividad de la vida diaria (AVD) además de la comorbilidad que la edad de forma aislada.

Sin embargo, el impacto y la relación de este funcionamiento premórbido en el resultado sobre pacientes ingresados en la UCI sigue sin estar claramente establecido (140,141).

### 1.5.1 Métodos de cribado de la fragilidad al ingreso en UCI

El aumento progresivo de la prevalencia de la población anciana en los Servicios de Medicina Intensiva Europeos (142) conlleva una mayor presencia entre los pacientes ingresados de los principales síndromes geriátricos: fragilidad, deterioro cognitivo y discapacidad(143). Dichos síndromes con frecuencia se asocian a otras condiciones que suman complejidad como es la comorbilidad y la polifarmacia.

Teniendo en cuenta la resiliencia disminuida y vulnerabilidad descrita en los pacientes frágiles, es lógico conjeturar en este grupo, una peor evolución en UCI con mayor disfunción de órganos(144), tiempos más prolongados de las terapias de soporte vital(145,146), y peores resultados al alta tanto a corto, como a largo plazo, así como a consecuencia de los pobres resultados, un incremento de la aplicación de medidas de Cuidados Paliativos en las UCIs(147)

Por lo previo y debido a las implicaciones anteriormente mencionadas, y con el objetivo principal de mejorar la atención al paciente mediante una adecuada planificación terapéutica centrada en los beneficios y en las posibles consecuencias hacia el paciente y su entorno, se hace útil realizar un cribado del nivel de fragilidad al ingreso en UCI, especialmente de los pacientes ancianos debido al aumento de la incidencia conocida en este segmento.

Para el abordaje diagnóstico, se referencia en la literatura decenas de instrumentos con validez demostrada para la valoración de la fragilidad dependiendo del ámbito de asistencia y la intención deseada. Aunque fuera de las UCIs, las dos medidas de uso más extendido son el Fenotipo de Fried y el Índice de Fragilidad de Rockwood y Mitnitski como herramientas de pronóstico (115), las características que rodean a un

ingreso en UCI hacen que en lo que se refiere al cribado de la fragilidad previa al ingreso en UCI, se dificulte la aplicabilidad de la mayoría de las escalas descritas. Una amplia revisión sistemática de 57 artículos (253 376 pacientes) analiza los diferentes métodos de diagnóstico de fragilidad más frecuentemente empleados en las unidades de cuidados intensivos (148). Se incluyeron 19 métodos diferentes para evaluar la fragilidad en UCI y se determinó que las escalas empleadas con mayor frecuencia fueron: la Escala de Fragilidad Clínica (CFS) (n = 35, 60.3 %), seguida del Fenotipo de Fragilidad de Fried (FP) (n = 6, 10.3 %) y en último lugar del Índice de Fragilidad (IF) (n = 5, 8.6 %).

Aunque entre estas tres herramientas de medición de fragilidad (CFS, FP y IF) existe una buena correlación entre sí (113) los autores de esta revisión también reseñaron que la evaluación de la fragilidad en la UCI fue heterogénea en cuanto a métodos, puntos de corte y puntos temporales.

A continuación, se presentan de menor a mayor frecuencia en su uso, dichos instrumentos con sus particularidades más reseñables:

- Índice de fragilidad (IF, FI-CD) (149)

Basado en el enfoque de acumulación de déficit, muestra que al envejecer se acumulan déficits de salud. Más déficits confieren mayor riesgo y que no todas las personas de la misma edad tienen el mismo número de déficits.

Este índice clasifica el riesgo sin necesidad de instrumentación especial. Consta de 30-70 componentes que cubren el historial de enfermedades crónicas, el uso de medicamentos, el funcionamiento físico y cognitivo, el bienestar psicológico y los síntomas geriátricos. El grado de fragilidad se calcula como la proporción del número de déficits de un individuo con respecto al número total máximo de déficits de la lista. Se define frágil si el IF > 0.2. Como ventaja, realiza una evaluación geriátrica integral que incluye la cognición, el estado funcional y las enfermedades comórbidas. En su contra, la gran cantidad de elementos incluidos puede ser un desafío para su uso rutinario, lo que lo hace de difícil aplicación en pacientes que requieren de ingreso en cuidados intensivos.

Tiene una fuerte asociación con la mortalidad hospitalaria(150,151), está bien validado y se ha aplicado a múltiples conjuntos de datos, incluido el estudio de la Encuesta sobre Salud, Envejecimiento y Jubilación (SHARE) en Europa, denominada SHARE-FI pensado y validado, con el fin de proporcionar a los médicos de atención primaria una herramienta fácil, confiable y de libre acceso para la evaluación y el seguimiento de la fragilidad en adultos en la comunidad mayores de 50 años(51).

Se ha informado que es la puntuación total de FI-CD, en lugar del tipo de déficit de salud incluido en el FI-CD, lo que aporta más valor predictivo de resultados adversos(152). Rockwood informó de un posible límite superior para el FI-CD alrededor de 0.67, más allá del cual la supervivencia es poco probable(153).

- Fenotipo de fragilidad de Fried (FP):

Se trata de una herramienta de fragilidad basada en la presencia de rasgos fenotípicos físicos y se calcula según la presencia del número de las siguientes características fenotípicas: debilidad, lentitud, actividad física, pérdida de peso, agotamiento. Se considera frágil ante la presencia de más de dos de las mismas ( $FP > 2$ ). Se centra en criterios objetivos y auto informados para la función física, pero sin evaluación de la cognición(6) ni componentes psicosociales. A pesar de su uso generalizado fuera de la UCI, un factor importante que limita la generalización de su uso, es la necesidad de mediciones que no se utilizan habitualmente como es la fuerza de prensión.

- Escala de Fragilidad Clínica CSHA (Canadian Study of Health and Aging) o Clinical Frailty Scale (CFS)

La Clinical Frailty Scale (CFS) es una medida de fragilidad creada por Rockwood en la Universidad de Dalhousie en Canadá(22) con el propósito de conseguir una herramienta predictiva y fácil de usar. Según la literatura, es la escala más utilizada en las UCIs. Está compuesta por un panel de nueve puntos basados en la evaluación subjetiva del estado funcional, complementada con un cuadro visual para ayudar con la clasificación de la fragilidad. Dicho panel visual puntuado presenta un rango que abarca desde muy en forma ( $CFS = 1$ ), hasta enfermo terminal ( $CFS = 9$ ). Se considera frágil cuando  $CFS \geq 5$  y prefrágil la categoría previa  $CFS 4$ .

El CFS se puede calcular a partir de los datos obtenidos de la historia clínica y ha sido validada como predictor de resultados adversos en personas mayores hospitalizadas(154,155) La gran ventaja que presenta y para lo que fue diseñada, es por la facilidad de aplicación por parte de una variedad de profesionales de la salud(22). Se correlaciona adecuadamente con el Índice de Fragilidad ( $r = 0.80$ ). En el estudio de referencia, por cada incremento de una categoría de la escala aumenta significativamente el riesgo de muerte (21.2% en 70 meses, (IC 95% 12.5% - 30.6%)) y de ingreso a una institución (23.9%, (IC 95% 8.8% - 41.2%)) (22).

En la siguiente representación se muestra la Escala de Fragilidad Clínica CSHA

## ESCALA DE FRAGILIDAD CLINICA

### CLASE 1: En forma

Gente robusta, activa, con energía y motivación. Realiza ejercicios de forma regular. Son los más aptos físicamente para su edad.



### CLASE 2: Bien de salud

Gente que no tiene enfermedad aguda, ni síntomas de enfermedades crónicas pero que realiza menos actividad física. Ocasionalmente hace ejercicio físico, adecuado, por ejemplo, dependiendo de la temporada.



### CLASE 3: Adecuado manejo

Gente cuyos problemas médicos están controlados pero que no realiza actividad física salvo dar paseos.



### CLASE 4: Fragilidad muy leve

Marca la transición temprana desde la independencia completa. No es dependiente para las actividades diarias, pero frecuentemente presenta síntomas que limita su actividad. Una queja habitual es presentar enlentecimiento o estar cansado.



### CLASE 5: Levemente frágil

Gente que habitualmente presenta una evidente marcha lenta, y necesita ayuda con actividades instrumentales de la vida diaria (finanzas, transporte, trabajo pesado), progresivamente necesitan ayuda para compras, salir solos, y actividades de la vida doméstica.



### CLASE 6: Moderadamente frágil

Gente que necesita ayuda para todas las actividades fuera del domicilio y del cuidado del hogar. Habitualmente necesitan ayuda para subir escaleras o ducharse. Precisan ayuda mínima o supervisión para vestirse.



### CLASE 7: Gravemente frágil

Completamente dependiente de un cuidador por limitación física o cognitiva. Se encuentran estable y sin alto riesgo de mortalidad a los 6 meses.



### CLASE 8: Muy gravemente frágil

Gravemente dependiente y que se acerca el final de su vida. Dificilmente recuperable ante una enfermedad menor.



### CLASE 9: Estado terminal

Se aproxima al final de su vida. Personas con esperanza de vida menor a 6 meses que de otro modo no viven con fragilidad severa (pacientes terminales que pueden todavía realizar ejercicio muy cerca de su muerte).



Figura bajo elaboración propia Escala de Fragilidad Clínica 2005-2020 Rockwood, Versión 2.0 (español) Adaptación del artículo "A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people" Kenneth Rockwood, Xiaowei Song, Chris MacKnight, Howard Bergman, David B. Hogan, Ian McDowell y Arnold Mitnitski CMAJ 30 de agosto de 2005 173 (5) 489-495; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>

Ilustración 2. Escala de Fragilidad Clínica CSHA

Las tres escalas expuestas, fueron validadas para correlacionar la fragilidad con el riesgo de eventos adversos, resultados adversos de intervenciones médicas, necesidad de hospitalización, necesidad de institucionalización y muerte en poblaciones fuera de la UCI. En el ámbito hospitalario FRAIL y CFS predijeron de forma independiente la mortalidad hospitalaria ajustada por edad, sexo y gravedad de la enfermedad dentro de paciente ingresados en Geriátrica, son medidas simples de fragilidad que pueden identificar a los adultos mayores en el riesgo más elevado de presentar resultados adversos de la hospitalización(136)

Para las decisiones de triaje de ingreso en UCI en pacientes mayores, según los datos obtenidos de la bibliografía, se emplea regularmente la puntuación de la Clinical Frailty Scale (CFS)(156–158) que se han relacionado con peores resultados como se ha comentado previamente.

### 1.5.2 Fragilidad y resultados en UCI

Aunque el estudio de la fragilidad nace y ha sido reconocido durante mucho tiempo por la medicina geriátrica debido a su mayor presencia en edades avanzadas, solo recientemente se ha identificado como un determinante importante del pronóstico para pacientes en estado crítico(159). Esta condición está ganando atención internacional a medida que la población de adultos mayores aumenta a nivel mundial y actualmente es considerada como un reto sanitario dentro de la comunidad de Medicina Intensiva (160) Estos pacientes conforman un tercio de los pacientes ingresados en las UCIs de Europa(139), tratándose en su mayoría de mayores frágiles que generan un consumo elevado de parte del presupuesto sanitario con una mortalidad consistentemente mayor a la objetivada en pacientes jóvenes(161) y por lo tanto con el consiguiente coste ético tanto para el paciente, como para su entorno y el personal sanitario lo que dificulta las decisiones de ingreso y de intensidad de tratamiento.

Los estudios publicados sobre pacientes frágiles en UCI son escasos y mayoritariamente observacionales. En ellos se determina en general un mayor riesgo de malos resultados al igual que el visto previamente en otros entornos y después de las intervenciones de atención médica(162).

Las posibles causas atribuidas a los malos resultados observados en este grupo de pacientes frágiles en estado crítico han sido explicadas en base a la fisiopatología subyacente de debilidad neuromuscular, sarcopenia, disminución de la utilización de oxígeno, inflamación e inmunosenescencia que son el reflejo de una amplia gama de déficits moleculares y celulares relacionados con la edad(163). Estos factores pueden

aumentar la susceptibilidad a los insultos inflamatorios e infecciones nosocomiales comunes en enfermedades críticas.

Basándonos en la naturaleza multisistémica de la fragilidad se podría esperar un aumento de la necesidad de soporte orgánico, así como de los efectos adversos derivados de los tratamientos y de dichas medidas de soporte como son el tiempo de inmovilización, tiempo de sedación, polifarmacia, instrumentación, ventilación mecánica.

Además, la resiliencia reducida de los pacientes frágiles y la mayor probabilidad de condiciones comórbidas pueden hacer que su recuperación sea más difícil y prolongada con una menor probabilidad de volver a la línea de base, lo que aumenta las posibilidades de institucionalización como algunos estudios parecen indicar(159,164,165).

Dentro de estos resultados, cabe destacar la diferencia observada entre los casos ingresados de forma urgente respecto a los admitidos de forma programada, evidenciándose peores resultados en el primer grupo. En dos amplios estudios prospectivos multicéntricos coordinados por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y publicados en 2017 y 2020 sobre pacientes ingresados en UCI mayores de 80 años se observó una mortalidad global a 30 días en los casos ingresados de forma urgente aproximadamente del 40% (139,156) mientras que se observó una mortalidad del 7% en los ingresos programados.

Como ya se ha mencionado, la herramienta más habitualmente utilizada para la evaluación de la fragilidad en el ámbito de los pacientes críticos es la Escala de Fragilidad Clínica visual (CFS)(22,148) que debe ser determinada considerando la situación del paciente antes del ingreso en el hospital previo a la afectación del proceso agudo. La escala CFS ha demostrado su relación con la mortalidad en amplios estudios multicéntricos(139,156) en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos incluyendo a pacientes afectados por COVID-19(166).

Recientemente un estudio multicéntrico realizado en Nueva Zelanda, apunta a una moderada capacidad predictora de mortalidad a largo plazo, de hasta un año, en los pacientes dados de alta de UCI (167)

La capacidad predictiva de mortalidad detectada por la escala CFS no ha sido superada por la de la edad, u otros síndromes geriátricos como la comorbilidad o la polifarmacia (156,168).

Destaca la aplicabilidad de la misma ya que la información para ejecutarla puede ser aportada por los familiares, el médico al cargo del paciente, o de la historia clínica sin que sea necesaria la participación del paciente de forma rápida y sencilla y con una buena confiabilidad entre observadores ( $kappa = 0.85$ ) evaluado en el estudio

VIP2(156), lo que la convierte en una herramienta robusta y fácil de aplicar, características que han resultado de particular interés entre los clínicos y que han hecho posible la expansión de su uso(169,170).

A pesar de los resultados presentados sobre la escala CFS existe actualmente, el debate sobre cuál es la mejor medida de fragilidad, especialmente en pacientes críticos previo al ingreso en UCI que pudiese mejorar la predicción de ingreso en UCI. Se ha presentado como alternativa hospitalaria la escala Hospital Frailty Risk Score (HFRS) que podría capturar aspectos de la decisión de ingreso en UCI, pero hasta el momento no ha sido superada por los resultados de la CFS y no ha sido validada para pacientes críticos(171).

Existe menos datos sobre el impacto de la fragilidad en la fisiología del paciente crítico y en el soporte administrado y sus consecuencias en las Unidades de Cuidados Intensivos como se discute en un metaanálisis y revisión sistemática publicado por Rockwood en 2017(172) donde se pone de manifiesto un déficit de información en las publicaciones previas, sobre datos implicados en la atención al final de la vida o las limitaciones de la atención influenciadas por el estado de fragilidad y las prácticas de alta. En este trabajo, la capacidad de agrupar los datos para obtener conclusiones fue limitada debido a la heterogeneidad de los informes previos y a que los estudios pudieron haber sido propensos al sesgo de selección, confirmación y supervivencia en el cual los pacientes frágiles pueden haber muerto antes que los no frágiles y esto pudo estar asociado con una estancia en UCI reducida, así como con una menor duración del soporte de órganos.

Entre las conclusiones de mayor interés destacan un mayor riesgo de no ser dados de alta en los pacientes frágiles sin que se acompañase de diferencias significativas en la estancia en UCI, aunque sí un aumento de la estancia hospitalaria no estadísticamente significativo. Sólo un estudio(173) informó de la duración de la ventilación mecánica sin encontrar diferencias entre pacientes frágiles y no frágiles en contra del resultado esperado basado en la sarcopenia observada en estos pacientes. Con este fin existen estudios de calidad científica en su mayoría publicados posteriormente donde se refleja la importancia de la fragilidad como determinante del resultado y planteándose la duda del beneficio de ingreso en UCI de estos pacientes y la necesidad de guías o de la combinación de factores pronósticos que nos ayuden a identificar a aquellos pacientes beneficiarios de ingreso en UCI.

En estos estudios se controlaron la edad y otros factores de confusión, incluida la gravedad de la enfermedad, describiéndose que la fragilidad se asoció de forma independiente con resultados adversos. Sin embargo, estos datos están limitados por tamaños muestrales modestos, diferentes escalas de medición de la fragilidad debido

a la ausencia de una escala específica para UCI, poblaciones de origen heterogéneo (planificados, urgentes, quirúrgicos, médicos) y por la inclusión de solo una pequeña parte del espectro de tratamientos y terapias de soporte vital en la UCI.

En la mayoría de los estudios hubo una relación entre el aumento de fragilidad con resultados cada vez peores, aunque sigue siendo necesario un enfoque más sistemático para objetivar las necesidades de soporte en UCI y los resultados de los pacientes críticamente enfermos asociados a la mortalidad donde se aclaren el impacto de la atención al final de la vida o las limitaciones de la atención influenciadas por el estado de fragilidad.

Actualmente surge una creciente línea de investigación tratando de vincular la fragilidad con el *delirium* siendo necesario más estudios para poder relacionar estos dos factores en la supervivencia de UCI (174).

Los resultados de estos estudios parecen indicar una posible asociación entre la presencia de delirio con mayores niveles de fragilidad por lo que la identificación de pacientes frágiles puede ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo de *delirium* con un posible impacto en la supervivencia ante la presencia combinada de *delirium* y fragilidad en pacientes hospitalizados, así como en ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (175).

Aunque existe algún estudio que no encuentra asociación entre *delirium*, gravedad del paciente en UCI y edad (176) en un posterior metaanálisis sobre diferentes tipos de pacientes hospitalizados donde se investigó la relación entre *delirium* y fragilidad se obtuvieron diversos valores de OR para desarrollo de *delirium* según el subgrupo de paciente siendo los de mayor riesgo los pacientes frágiles críticos seguido de los pacientes quirúrgicos urgentes, pacientes médicos y en último lugar los pacientes quirúrgicos electivos(177). El análisis de subgrupos basado en el instrumento de puntuación de fragilidad mostró que la asociación aún existía cuando se utilizaba la Escala de Fragilidad Clínica (OR 4.07, IC 95 % 2.71-6.11), la Escala FRAIL (OR 2.83, IC 95 % 1.56-5.13), el Índice de Fragilidad (OR 6.15, IC 95% 3.75-10.07), fenotipo de fragilidad (OR 2.30, IC 95% 1.35-5.66) o Puntuación de fragilidad Erasmus (OR 2.79, IC 95% 1.63-4.77). Sin embargo, no se observó una asociación entre fragilidad y *delirium* cuando se utilizó la Escala Frágil de Edmonton (OR 1.45, IC 95% 0.91-2.30).

Varios estudios señalan a una asociación en los pacientes post operados entre el nivel de fragilidad y el desarrollo de *delirium* (178–181)

Estos hallazgos subrayan la necesidad de una detección temprana de la fragilidad y una prevención integral del *delirium*, así como la necesidad de futuras investigaciones que profundicen en este aspecto.

Retomando la fisiopatología de la fragilidad, cabría esperar en estos pacientes en UCI un mayor riesgo de infecciones, como resultado del estado de inmunosenescencia conocida en ellos, con una recuperación más prolongada de las infecciones, incluidas las adquiridas nosocomiales, tasas mayores de necesidad de soporte invasivo con tiempos de recuperación más prolongados dentro de los supervivientes con un mayor grado de efectos adversos de dichas terapias así como un mayor número de limitaciones del esfuerzo terapéutico por lo que estos datos deberían describirse en futuros estudios centrados en la fragilidad en entornos de UCI teniendo en cuenta los diferentes subgrupos poblacionales ingresados en UCI lo que podría hacer variar dichos resultados.

### 1.5.3 La fragilidad en el paciente no anciano

Más escasa es aún, la información existente sobre el comportamiento de los pacientes frágiles en la población no anciana, encontrándose mayoritariamente descrita en pacientes de más de 65 años.

Pocos estudios han evaluado la fragilidad en pacientes no ancianos con enfermedades críticas. En un estudio prospectivo de 6 UCIs canadienses, en el que se incluyeron 197 pacientes críticos, se describió la prevalencia, las correlaciones y los resultados asociados con la fragilidad evaluada mediante escala CFS entre los pacientes críticos más jóvenes (50-64.9 años) con un total de 55 pacientes frágiles (182)

Los factores que resultaron asociados de forma independiente con la fragilidad incluyeron: no ser completamente independiente (OR ajustado [ORa] 4.4, IC 95 % 1.8-11.1), enfermedad del tejido conectivo (ORa 6.0, IC 95 % 2.1-17.0) y hospitalización en el año anterior (ORa 3.3, IC del 95 %: 1.3-8.1). No hubo diferencias significativas entre los pacientes frágiles y no frágiles en el motivo de la admisión, la puntuación de la Evaluación de Salud Crónica y Fisiología Aguda II (APACHE II), la preferencia por el soporte vital o la intensidad del tratamiento. Los pacientes frágiles más jóvenes no tuvieron una estancia hospitalaria significativamente más larga, pero tuvieron mayores tasas de hospitalización al año (61 % vs. 40 %;  $p = 0.02$ ) y mayor mortalidad al año (33 % vs. 20 %; HR ajustado 1.8, IC 95 % 1.0-3.3;  $p = 0.039$ ). Los autores concluyeron que la fragilidad pre hospitalaria es común entre los pacientes críticos más jóvenes y

en este estudio se asoció con tasas más altas de mortalidad al año y con hospitalización.

Otro estudio de interés es el estudio COMET(183) publicado en 2021 en el que se incluyeron 2434 pacientes (con una edad mediana de 68 años), en el que se analizó el impacto de la fragilidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se realizó un análisis del subgrupo de pacientes menores de 65 años según la clasificación CFS. Se determinó que, entre los pacientes menores de 65 años, los pacientes frágiles tuvieron una mayor incidencia de ingreso en Cuidados Intensivos OR 2.96 (IC 95% 1.98-4.43,  $p < 0.0001$ ), mientras que los pacientes levemente frágiles no tuvieron diferencias significativas en la incidencia en comparación con los pacientes en forma o robustos (CFS 4-5 vs CFS 1-3 OR 0.93 (0.63-1.38),  $p = 0.72$ ). Esto podría indicar que a los pacientes menores de 65 años no se les impidió la admisión a cuidados intensivos basándose únicamente en su puntaje de CFS. Los autores concluyen que la puntuación del CFS es un marcador de riesgo adecuado de mortalidad hospitalaria en pacientes adultos con COVID-19 pero que las decisiones de tratamiento basadas en el CFS en pacientes menores de 65 años deben tomarse con precaución.

Los escasos datos sugieren que la fragilidad debe considerarse en los adultos más jóvenes ingresados en la UCI, no sólo en los ancianos siendo necesaria más investigación para caracterizar el efecto de la fragilidad en pacientes críticos jóvenes, junto con los instrumentos ideales para su identificación especialmente en pacientes críticos. Aunque en la práctica clínica se emplea la CFS para discriminar ingresos en UCI, en jóvenes no hay suficientes datos como para su uso, ya que el concepto de fragilidad debe aplicarse con precaución a los pacientes más jóvenes. Debido a la escasez de evidencia científica para el uso de la CFS en pacientes menores de 65 años, las decisiones clínicas críticas no deben basarse únicamente en la puntuación CFS en estos pacientes. Se requiere una mayor comprensión de las implicaciones de un fenotipo frágil en diferentes edades y en una variedad de condiciones a largo plazo.

## 1.6 Tratamiento y prevención de la fragilidad

Tanto la prevención de su aparición, como la detección precoz y el tratamiento para evitar la progresión y en última instancia la adopción de medidas preventivas de eventos adversos asociados son una prioridad para la salud pública.

En lo que se refiere a la política de atención, en una reunión de expertos europeos se presentaron los puntos que se consideran clave en el camino hacia un modelo de

atención global e integrado de la fragilidad. Se recomienda el empleo de herramientas de cribado de fragilidad aplicables a todos los niveles asistenciales, la presencia de equipos multidisciplinares encargados de la intervención sobre la fragilidad, el manejo de los casos y la coordinación de la atención entre los diferentes servicios o equipos implicados. Es crucial lograr un manejo efectivo de las transiciones entre los diferentes niveles de atención, la incorporación de tecnologías de la información y comunicación y la claridad y transparencia acerca de las políticas para la elección de servicios, procedimientos y procesos. En primera instancia se enfatiza en la importancia de la prevención o en el retraso de su aparición.

Se plantean como medidas más útiles, el fomento de la actividad física acompañado de un estilo de vida saludable más la inclusión y soporte social.

Respecto a la detección precoz se recomienda el cribado poblacional con el fin de identificar a los adultos que necesitan acceso prioritario a los recursos especializados.

En las fases iniciales, el objetivo es prevenir el desarrollo de la fragilidad, siendo deseable centrarnos en la búsqueda de las manifestaciones tempranas, como la debilidad o la lentitud. Es conocido que el “cansancio” es el síntoma más precoz que predice la evolución hacia la fragilidad por ejemplo mediante la medición de la velocidad de la marcha, mientras que la pérdida de peso se encuentra al final del proceso de fragilidad, siendo junto con el agotamiento los puntos de inflexión para volverse frágiles.

Se ha recomendado que todas las personas mayores de 70 años y todas las personas con una pérdida de peso significativa (> 5 %) debido a una enfermedad crónica deben someterse a una prueba de detección de fragilidad.

Respecto al tratamiento, en general, debe ser individualizado mediante el desarrollo de un plan personalizado, multidimensional y mantenido en el tiempo y deben incluir medidas para monitorizar la adherencia al mismo e implicar al entorno del paciente (127).

Entre las medidas específicas se encuentra el ajuste del tratamiento de las enfermedades concomitantes, programas de ejercicio físico, valoración del estado nutricional y la dieta, evitar el riesgo de medicación potencialmente inadecuada, la promoción de la autonomía e independencia en el domicilio. Los suplementos de proteínas y calorías, así como de vitamina D y la reducción de la polifarmacia son otras de las medidas específicas recomendadas (184)

## 2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Según los datos obtenidos de la bibliografía, la fragilidad se presenta como un indicador de gravedad novedoso y relevante en los pacientes hospitalizados y en el paciente crítico, con implicaciones pronósticas, económicas y éticas. Clásicamente se ha relacionado con los pacientes ancianos (mayores de 65 años) y muy ancianos (mayores de 80 años). Por lo expuesto, parece de interés científico estudiar el impacto de dicho factor en nuestros pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos, independientemente de la edad, y no solo en los pacientes ancianos.

## 3 HIPÓTESIS

Según lo expuesto en el apartado anterior, se plantean las siguientes hipótesis:

1. La fragilidad medida en todos los pacientes independientemente de su edad, al ingreso en la UCI mediante la puntuación CFS, aporta información pronóstica sobre la mortalidad hospitalaria.
2. La presencia de fragilidad ejerce un impacto negativo en los resultados relacionados con el curso clínico de los pacientes respecto a los individuos robustos con independencia de la edad.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

Analizar el impacto de la fragilidad y prefragilidad identificada al ingreso en UCI sobre la mortalidad hospitalaria de todos los pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Intensiva independientemente de la edad.

### 4.2 Objetivos específicos

- 1) Análisis descriptivo de la cohorte total en el que se muestran las características basales al ingreso, el registro de la puntuación CFS, la cuantificación de la gravedad al ingreso en la UCI, las principales medidas de tratamiento aplicadas en la UCI, así como las complicaciones desarrolladas en esta unidad y los datos de desenlace en cuanto a tiempos de estancia y mortalidad en la UCI y hospitalaria.
2. Análisis comparativo de los diferentes niveles de fragilidad categorizada en tres grupos (no frágil, pre frágil, frágil) sobre los datos de interés clínicos registrados en el análisis descriptivo y de desenlace para evaluar el efecto de la fragilidad y la prefragilidad en estos pacientes.
3. Análisis comparativo de los factores de riesgo de muerte hospitalaria en los pacientes prefrágiles y frágiles, con el fin de determinar las variables predictoras de mortalidad hospitalaria en este grupo de la muestra.
4. Análisis comparativo de los pacientes frágiles y prefrágiles, categorizados en dos grupos (mayores o iguales y menores de 65 años), y evaluación del efecto de la edad sobre los resultados de la prefragilidad y fragilidad obtenidos en el análisis anterior.

## 5 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio ha sido evaluado y aprobado por parte del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria siendo registrado con el número 44/2018 y titulado: “Registro de actividad clínica de pacientes críticos”. Dirigido por Federico Gordo Vidal y con resolución favorable como así dictamina el Presidente del Comité Alberto López Rosado, el 21 de noviembre de 2.018 tras evaluación del mismo en sus aspectos metodológicos, éticos y legales (Anexo I).

La extracción de datos y descargas de los mismos mediante la realización de una base de datos por parte de la Unidad de Cuidados Intensivos y con finalidad de uso de la información para estudios epidemiológicos, estadísticos y evaluación de resultados fue aprobada por parte de la Dirección Médica del Hospital del Henares el 17/07/2018 (Anexo II).

El Consentimiento Informado para el tratamiento de datos de la Historia Clínica en estudios de investigación y docencia del proyecto de investigación denominado “Registro de Pacientes Ingresados en Cuidados Intensivos” se encuentra bajo el Real Decreto legislativo 1/2015 de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios sin perjuicio de lo previsto en el artículo 9.2 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre,

reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y demás legislación vigente en la materia (Anexo III).

## 6 PACIENTES Y MÉTODO

### 6.1 Ámbito del estudio y tipos de estudio realizados

El presente estudio ha sido diseñado y realizado por parte del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario del Henares. Se trata de un hospital general público situado en la Comunidad de Madrid que presenta una zona de influencia que abarca (Coslada, Velilla de San Antonio, Loeches, San Fernando de Henares y Mejorada del Campo) con una población estimada: 170 000 habitantes (INE 2017) y una dotación menor de 500 camas. La UCI es una unidad dirigida por médicos intensivistas donde se forma a residentes en la especialidad y que recibe ingresos de tipo urgente o programado de patología coronaria, médica y quirúrgica, sin cirugía cardíaca ni neurocirugía. Dispone de una Unidad de Cuidados Intermedios dentro de las camas asignadas y de actividad de servicio de UCI extendido durante los siete días de la semana.

### 6.2 Criterios de inclusión

Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes ingresados en la UCI, independientemente de su edad, del motivo de ingreso y del tipo de planificación, en el periodo de estudio comprendido entre el 1 de octubre de 2016 y el 1 de mayo de 2019.

### 6.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes en los que no se ha podido realizar un seguimiento completo hasta el alta hospitalaria, por traslado a otro centro o por ausencia de consentimiento informado firmado.

## 6.4 Metodología de reclutamiento de pacientes y recogida de datos

Previamente al inicio de la recogida de datos, se impartió una sesión formativa por parte de un especialista en Medicina Intensiva dirigida a todo el personal de la unidad, en la que se revisó la evidencia científica existente hasta el momento sobre la fragilidad en pacientes críticos, se presentó la escala escogida para cuantificarla y se detallaron las condiciones y el propósito del diseño del estudio que se iba a realizar. Además, se proporcionó material informativo en forma de carteles donde se pudo consultar la escala de fragilidad CFS.

Para la evaluación de la fragilidad, a cada paciente le ha sido aplicada de la Escala de Fragilidad Clínica CFS al ingreso en UCI teniendo en cuenta el nivel de fragilidad previo al evento que le ha condicionado el ingreso en UCI. Para ello se ha consultado la historia clínica electrónica del paciente, se ha realizado una primera entrevista con el paciente y/o con sus familiares según la disponibilidad de cada caso. El investigador tras la entrevista con el paciente o familiar y la constatación en la historia clínica de la situación del paciente, asigna una puntuación en el formulario de ingreso del paciente (formulario de recogida de datos intra-UCI) asignando la puntuación de fragilidad que mejor describa el nivel de función previo al ingreso en la UCI (situación premórbida). La Escala de Fragilidad Clínica se aplicó a todos los pacientes ingresados en UCI independientemente de la edad y ha sido obtenida por Intensivistas.

A continuación, se define dicha herramienta:

Escala de Fragilidad Clínica (CFS): herramienta análoga visual acompañada de una descripción escrita en cada nivel de fragilidad. La puntuación es consecutiva en grado creciente desde la menor puntuación (1) a la máxima puntuación (9). El número 1 representa una función muy activa y ejercitada, y el 9, el estado terminal de la enfermedad. La fragilidad se define como una puntuación superior a 4, que se considera nivel de prefragilidad o fragilidad muy leve, y equivale a una persona con una dependencia limitada de los demás para las actividades de la vida diaria. Los pacientes frágiles se subdividen clásicamente en levemente frágiles (puntuaciones de 5 a 6) y severamente frágiles (puntuaciones  $\geq 7$ ).

La puntuación final CFS, así como el resto de datos de interés incluidos en el diseño del estudio fueron registrados en un mismo formulario intra-UCI (Anexo IV) por cada paciente ingresado, a continuación, se esquematizan dichas variables que posteriormente serán detalladas en el apartado de "Descripción y definición de las variables":

- Características basales:
  - Generales: edad, sexo, fecha de ingreso hospitalaria, fecha de ingreso en UCI, tipo de paciente (médico, cirugía urgente, cirugía programada), momento de ingreso (mañana, tarde, noche, festivo o fin de semana), origen de ingreso (planta, urgencias, quirófano, otro hospital) y motivo de ingreso clasificado (insuficiencia respiratoria, sepsis o shock séptico, parada cardiorrespiratoria, coma o intoxicación, shock otros, patología cardíaca, cardiopatía isquémica, otros).
  - Comorbilidades previas a la admisión en UCI: cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, hematológica u oncológica, neurológica, diabetes, obesidad e inmunosupresión.
  - Puntuación CFS estimada de al menos 15 días previas al ingreso en UCI.
  - Gravedad del proceso mórbido, se aplica al ingreso la escala de gravedad para pacientes críticos SAPS 3 y la escala de disfunción orgánica SOFA evaluando cada disfunción orgánica de forma independiente.
- Datos clínicos durante el ingreso en UCI:
  - Técnicas y soporte: ventilación mecánica invasiva/no invasiva, técnica de depuración extrarrenal (TDER), nutrición parenteral (NPT).
  - Respiratorio: ventilación mecánica mayor a 24 horas, días de ventilación mecánica invasiva, traqueostomía, pronación, relajación.
  - Infeccioso: Aislamiento preventivo infeccioso confirmado, aislamiento definitivo frente a microorganismos multirresistentes (MMR).
  - Complicaciones derivadas de los tratamientos: debilidad adquirida en UCI, *delirium* adquirido en UCI.
  - Desarrollo de disfunciones orgánicas durante el ingreso en UCI mediante la escala SOFA.
- Al alta finalizar el ingreso hospitalario se determina:
  - El resultado del ingreso en UCI: vivo/muerto.
  - La fecha de alta de UCI y fecha de alta hospitalaria.
  - El resultado del ingreso hospitalario: vivo/muerto.

En la gestión de los datos, toda la información registrada ha sido revisada por dos investigadores para descartar posibles inconsistencias o duplicidades, así como para verificar los datos y codificarlos correctamente.

## 6.5 Descripción y definición de las variables

A continuación, se describe la tipología de las variables introducidas, así como las definiciones operativas empleadas.

### 6.5.1 Demográficas

- Estancia hospitalaria previa al ingreso en UCI o estancia pre UCI: periodo de tiempo expresado en días transcurrido desde la fecha de ingreso en el hospital hasta la fecha de ingreso en UCI.
- Edad: registrado como número de años cumplidos según los datos administrativos de la historia clínica electrónica del hospital. Variable discreta.
- Sexo: género registrado en la historia clínica electrónica hospitalaria del paciente. Variable cualitativa (femenino/masculino).
- Tipo de admisión: procedencia del paciente previo el ingreso en UCI. Variable cualitativa (Médico/Cirugía Urgente/Cirugía Programada).
- Comorbilidades al ingreso: enfermedades o trastornos coexistentes o adicionales en relación al diagnóstico inicial que motiva el ingreso en UCI, documentado previamente en la historia clínica electrónica del paciente. Variables cualitativas de tipo nominal dicotómica (SI/NO), definidas de la siguiente forma:
  - o Cardiovascular: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, antecedente de cualquier tipo de arritmia, u otra patología cardíaca grave.
  - o Respiratoria: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, enfermedad intersticial pulmonar o necesidad de ventilación mecánica no invasiva u oxígeno domiciliario crónico.

- Renal: enfermedad renal crónica con o sin necesidad de cualquier tipo de diálisis.
  - Hepática: cirrosis.
  - Hematológica u Oncológica: cualquier enfermedad hematológica u oncológica en curso, no se incluyen antecedentes oncológicos con diagnóstico de curación definitiva.
  - Endocrina: Diabetes mellitus, dislipemia, obesidad mórbida
  - Neurológica: antecedente de cualquier enfermedad neurológica crónica que traduzca gravedad como epilepsia, demencia, ictus.
- Diagnósticos al ingreso: variable cualitativa nominal relacionadas con el motivo principal de ingreso en UCI, se asigna uno de los siguientes a cada paciente:
- Arritmia/Bloqueo auriculoventricular (BAV).
  - Cardiopatía isquémica.
  - Insuficiencia cardiaca/shock cardiogénico.
  - Insuficiencia renal/metabólico.
  - Insuficiencia respiratoria.
  - PCR resucitada.
  - Postoperatorio.
  - Sepsis.
  - Shock hipovolémico.
  - Trauma.
  - Otros.

### 6.5.2 Variable independiente

Puntuación obtenida mediante la ejecución de la escala de fragilidad clínica CFS en cada paciente, tomada al ingreso en UCI. La clasificación CFS(185) es una escala categórica de 9 puntos basada en el enfoque de acumulación de déficit. Consta de las siguientes clases: 1, muy en forma; 2, bien de salud; 3, adecuado manejo; 4, prefrágil o muy levemente frágil; 5, fragilidad leve, 6, moderadamente frágil; 7, gravemente frágil; y 8, muy gravemente frágil; 9 estado terminal.

### 6.5.3 Variables de resultado o dependientes

#### 6.5.3.1 Estancias

- **Estancia en UCI:** Periodo de tiempo definido en días transcurridos desde la fecha de ingreso en UCI hasta la fecha de alta de UCI.
- **Estancia Hospitalaria post UCI:** Periodo de tiempo en número de días transcurridos desde la fecha de alta de UCI hasta la fecha de alta del hospital.

#### 6.5.3.2 Reingreso en UCI:

Número de pacientes que durante una misma estancia hospitalaria se readmiten en UCI una o más de una vez en relación al mismo proceso asistencial.

#### 6.5.3.3 Mortalidad:

- **Mortalidad hospitalaria:** Todo evento de mortalidad por cualquier causa que se presente durante el periodo de hospitalización.
- **Mortalidad en UCI:** todo evento de mortalidad por cualquier causa que se presente durante el periodo comprendido desde la fecha de ingreso en UCI hasta la fecha de alta de UCI o periodo de ingreso en UCI.

#### 6.5.3.4 Relacionadas con el curso clínico en UCI

##### 6.5.3.4.1 Escalas de gravedad (Anexos V-VI)

- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (186)
- Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3)(187,188)

##### 6.5.3.4.2 Intensidad del Soporte en UCI:

Variables cualitativas de tipo nominal dicotómica (SI/NO). Selección múltiple.

- Ventilación mecánica invasiva (VMI) (SI/NO).

- Duración de VMI mayor de 24 horas (SI/NO).
- “F Inicio VMI” fecha (fecha dd/mm/aaaa inicio VM).
- “F Fin VMI” (fecha fin VM dd/mm/aaaa).
- Días VMI número de días totales bajo el tratamiento de VMI.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) (SI/NO).
- “Prono”: necesidad de maniobra de pronación durante ventilación mecánica invasiva (SI/NO).
- Relajación muscular continua: necesidad de relajación neuromuscular durante VM (SI/NO)
- Traqueostomía: (SI/NO): necesidad de intervención de traqueostomía para ventilación mecánica
- TDER: instauración de técnica de depuración extrarrenal en cualquier momento del ingreso en UCI (SI/NO)
- N.P.T: uso de nutrición parenteral intravenosa (SI/NO) durante el ingreso en UCI
- Aislamiento preventivo (SI/NO): paciente bajo aislamiento preventivo debido a presentar factores de riesgo de ser portador de bacterias multirresistentes
- Aislamiento confirmado: (SI/NO) confirmación microbiológica de ser portador de bacteria multirresistente.
- Desarrollo de fracaso/s orgánicos durante el ingreso en UCI (diferente al medido con SOFA y SAPS 3 al ingreso en UCI):
  - Suma FO: suma total del número de fracasos orgánicos desarrollados durante el ingreso, con un descenso de 2 puntos del score SOFA por órgano. Se asigna 1 punto si corresponde a Sí y 0 puntos si es NO a cada uno de los siguientes fracasos: fracaso cardiovascular (aminas a cualquier dosis), fracaso respiratorio ( $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg), fracaso renal (creatinina  $\geq 2,0$  mg/dl), fracaso hepático (bilirrubina  $\geq 2,0$  mg/dl), fracaso hematológico (plaquetas  $\leq 100\ 000/mm^3$ ), fracaso neurológico (GCS  $\leq 12$ ).

#### 6.5.3.4.3 Complicaciones en UCI

Variables cualitativas dicotómicas (SI/NO)

- Re intubación: (SI/NO), necesidad de ventilación mecánica invasiva e intubación orotraqueal tras 48 horas de la extubación.

- Debilidad adquirida en UCI (SI/NO): desarrollo de debilidad adquirida durante el ingreso en UCI o agravamiento de la previa tras evaluación por especialista en Medicina Rehabilitadora.
- *Delirium* (SI/NO): desarrollo de *delirium* en UCI identificado mediante la aplicación de la escala CAM-ICU(189) cada ocho horas (turno de enfermería).

## 6.6 Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medianas y rango intercuartílico (RIC) o medias y desviación estándar para las variables continuas.

Se crearon tres categorías de fragilidad según los resultados de las puntuaciones CFS: pacientes no frágiles (puntuaciones de 1 a 3), pacientes prefrágiles (puntuación de 4) y pacientes frágiles (puntuaciones de 5 a 9). Las diferencias se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba t de Student o su alternativa no paramétrica, la prueba de Mann-Whitney, para las variables numéricas. Realizamos un modelo de regresión logística multinomial (grupo no frágil como referencia) utilizando las variables con valores de p inferiores a 0.05 en el análisis univariable.

Además, investigamos los factores asociados con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes frágiles y pre frágiles. Primero, realizamos regresiones logísticas univariadas con todos los posibles predictores de mortalidad hospitalaria. Los factores con valores de p inferiores a 0.05 se incluyeron en un modelo multivariable posterior. Utilizamos el mejor método de selección de subconjuntos junto con la métrica R<sup>2</sup> para seleccionar los factores del modelo. Tomamos en cuenta la presencia de homocedasticidad y multicolinealidad en el modelo final con valores del factor de inflación de varianza >5. Además, calculamos los puntos de corte óptimos asociados con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria para SAPS 3 y días previos a la estancia en UCI utilizando el método más cercano, que encuentra el punto con perfecta sensibilidad y especificidad en la curva de características operativas del receptor (curva ROC). El punto de corte estimado se determinó mediante bootstrapping (100 repeticiones) para estimar los intervalos de confianza.

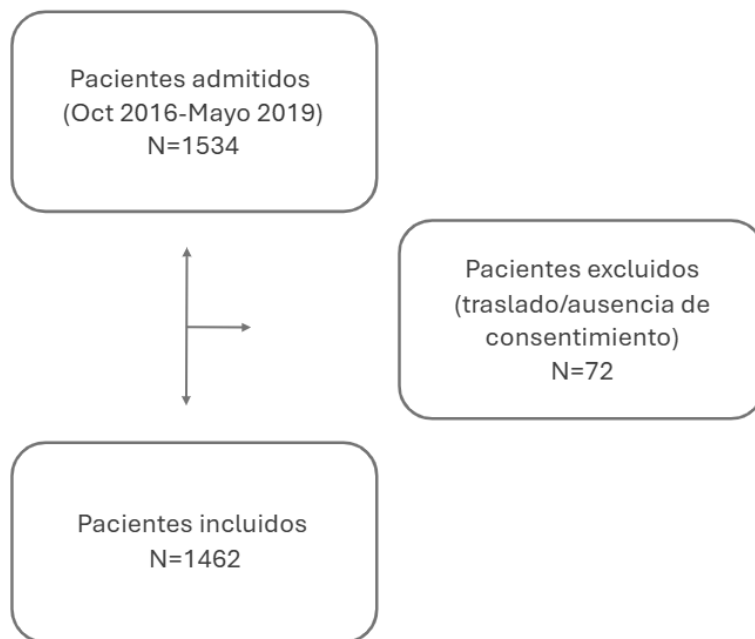
Finalmente, presentamos las diferencias entre los grupos de pacientes frágiles menores y mayores de 65 años según días de hospitalización, mortalidad hospitalaria,

necesidad de reingreso, presencia de *delirium* y uso de terapias de soporte. Las diferencias se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba t de Student o su alternativa no paramétrica, la prueba de Mann-Whitney, para variables numéricas.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R 3.6 (Proyecto R para Computación Estadística) y STATA 15.0 (Stata Corporation, College Station, TX, EE. UU.). Todos los valores de p fueron bilaterales; se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## 7 RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes ingresados en UCI durante el período del estudio de forma consecutiva un total de 1534 pacientes. Fueron excluidos según el protocolo de investigación 72 pacientes por ser trasladados a otro centro con pérdida de seguimiento de los mismos o ausencia de consentimiento informado firmado. Se analizaron los datos de 1462 pacientes para el estudio (Ilustración 3).



*Ilustración 3. Diagrama flujo de pacientes admitidos en UCI*

### 7.1 Estudio descriptivo de los pacientes ingresados en UCI del Henares en el periodo seleccionado

La edad de los pacientes incluidos tuvo una mediana de 66 años con un rango de 15 años a 93 años, siendo el rango intercuartílico (RIC) entre Q1 55 años y Q3 74 años. Media de 63 años, con una desviación estándar (DE) 14.9. De ellos fueron menor de 65 años el 45% (n= 665) y mayor o igual a 65 años el 55% (n= 797).

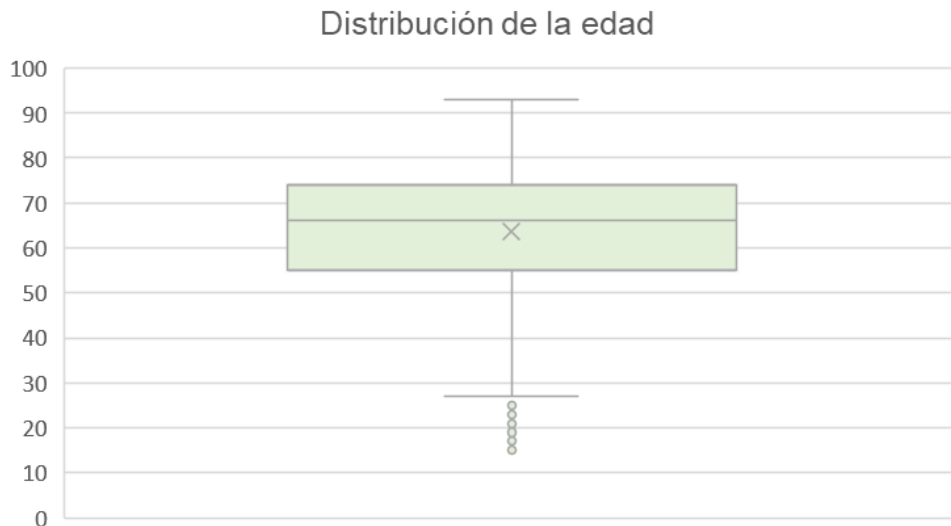


Ilustración 4. Distribución de la edad en la población incluida.

La frecuencia del sexo en los pacientes fue masculina en el 58% de los casos (n= 848) y 42% mujeres (n= 614).

Las diferentes causas del origen del ingreso se muestran en la Ilustración 5 siendo las causas más frecuentes el ingreso procedente del área de Quirófano o la Unidad de Reanimación en 664 casos (45.4%) y aquellos procedentes de Urgencias con 616 casos (42.13%), planta 9% (n= 137) y trasladados desde otro centro 3% (n= 45).

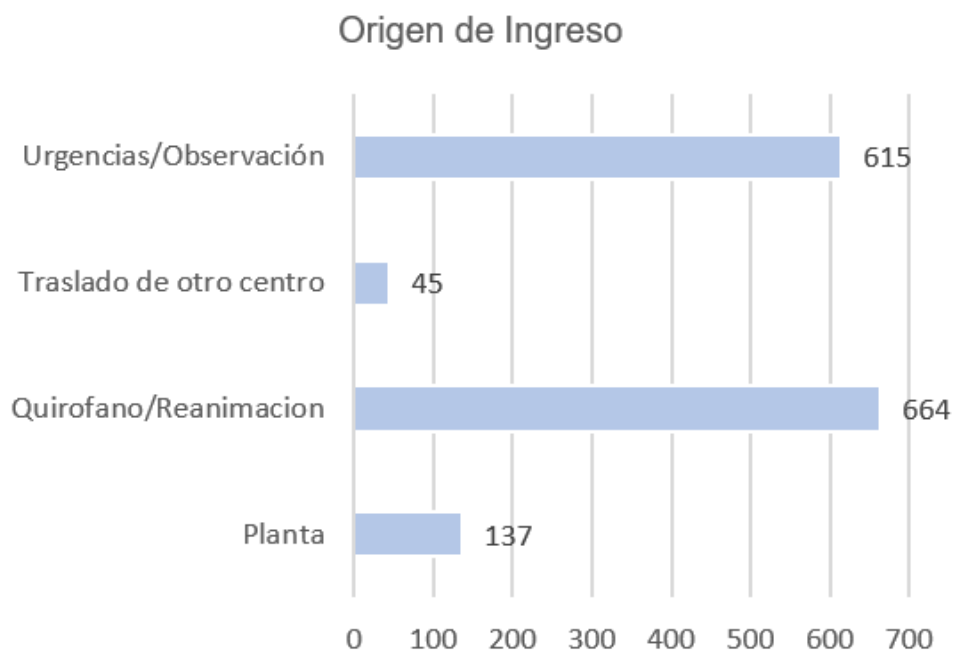


Ilustración 5 Frecuencia del origen del ingreso de los pacientes incluidos

La distribución del tipo de admisión o procedencia del paciente previo el ingreso en UCI se describe en la Ilustración 6, siendo la más frecuente el paciente médico en el 54.4% (n= 797), seguido de cirugía programada en el 31.1% (n= 455) y cirugía urgente en el 14.3% (n= 210).

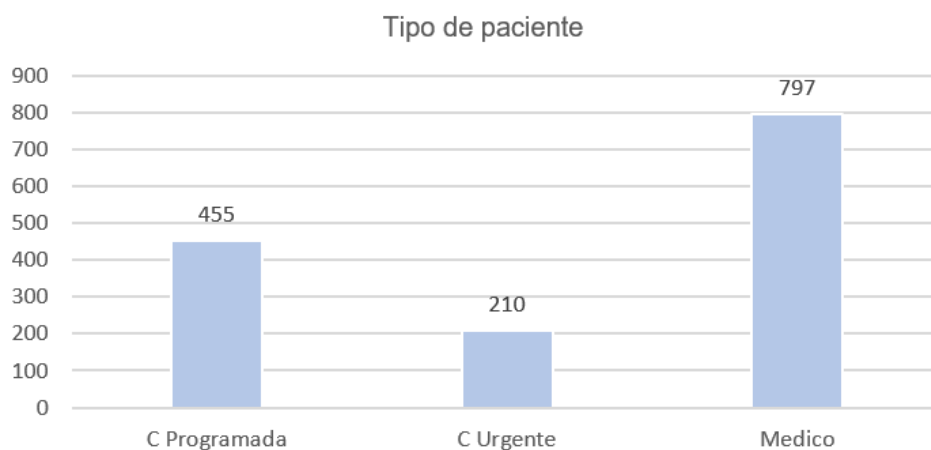


Ilustración 6 Frecuencia del tipo de ingreso en UCI

Atendiendo a las frecuencias de los turnos en los que se produjo el ingreso, tuvo predominancia el turno de mañana en el 42.6% (n= 623), el turno de tarde en el 36.1% (n= 528) y, por último, el turno de noche el 21.3% (n= 311). Se muestran las frecuencias de éstos en la Ilustración 7. Fueron en días laborables el 78.04% y en días festivos/ fin de semana el 21.96%.

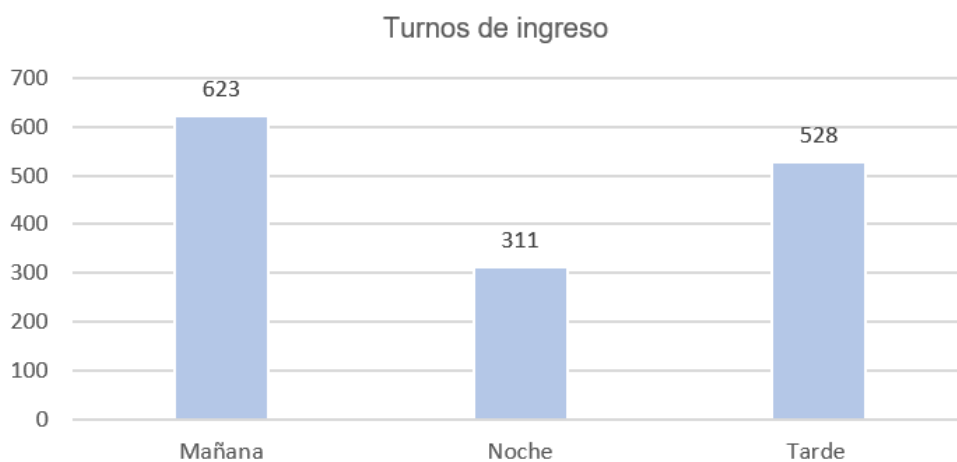


Ilustración 7. Frecuencias de los ingresos en UCI según los turnos de trabajo.

El diagnóstico al ingreso o motivo principal de ingreso en UCI tuvo múltiples causas (Tabla 1), siendo de éstas las más frecuentes el postoperatorio en el 39.6% (579 pacientes), la cardiopatía isquémica en el 14.2% (207 pacientes), insuficiencia respiratoria 11.6% (170 pacientes) y sepsis/shock séptico en un 11.6% (169 pacientes).

*Tabla 1 Motivos de ingreso en UCI del total de la muestra*

<b>Motivo de ingreso UCI, N= 1462</b>	<b>n (%)</b>
Postoperatorio/procedimiento	581 (40%)
Cardiopatía isquémica	207 (13%)
Insuficiencia respiratoria	170 (12%)
Sepsis/shock séptico	169 (12%)
Patología Cardíaca	96 (7%)
Shock otros	66 (4%)
Coma/intoxicación	51 (3)
PCR	23 (2%)
Otros	99 (7%)

**Notas:** n (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos. PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Por orden de frecuencia, la comorbilidad más frecuente fue la cardiovascular 53% ( $n= 779$ ), endocrina en 39.9% ( $n= 584$ ), hemato/oncológica 35.2% ( $n= 515$ ), respiratoria 24.3% ( $n= 355$ ), hepática 16.1% ( $n= 235$ ), renal 12.1% ( $n= 177$ ). Se muestran en la Tabla 2.

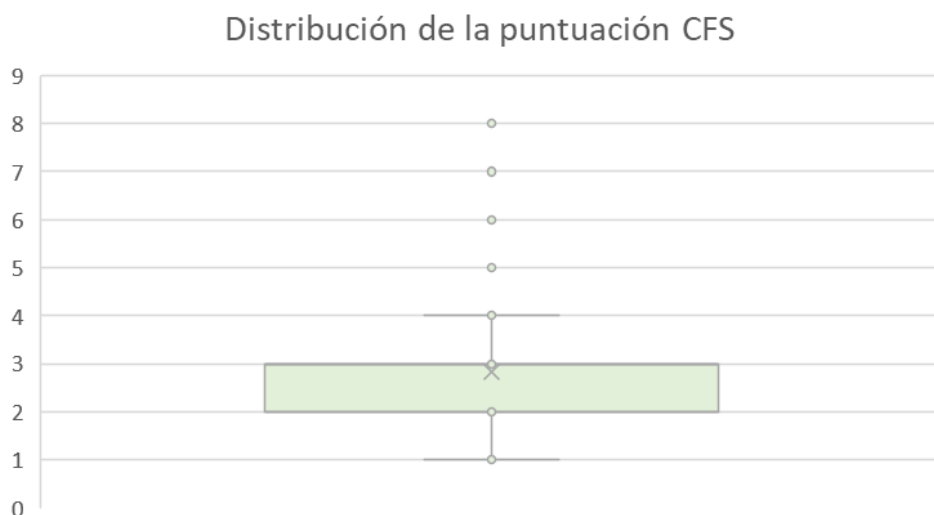
*Tabla 2 Frecuencia de las comorbilidades en el total de los pacientes*

<b>Comorbilidades al ingreso N= 1462</b>	<b>n (%)</b>
Cardiovascular	779 (53.3%)
Endocrina	584 (39.9%)
Hemato-oncológica	515 (35.2%)
Respiratoria	355 (24.3%)
Hepática	235 (16.1%)
Renal	177 (12.1%)

**Notas:** n (%): datos mostrados en el porcentaje relativo al total de la muestra y en el número de casos

El nivel de fragilidad obtenido mediante la puntuación de la escala CFS tuvo una mediana de 3, rango de 8 puntos (0-8), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 2 puntos y Q3, 3 puntos. Puntuación CFS media de 2.8 y desviación estándar de 1.2 puntos.

Se muestran en la Ilustración 8.



*Ilustración 8 Distribución de la fragilidad de todos los pacientes ingresado en UCI independientemente de la edad*

Dentro de la valoración de la gravedad del paciente al ingreso en UCI se realizó un registro de la escala SAPS 3 en los pacientes del estudio obteniendo una mediana de 46 puntos, rango de 101 puntos (16 puntos-117 puntos), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 38 puntos y Q3, 56 puntos, media 48 puntos DE 14.5 (Ilustración 9).

Distribución de la puntuación SAPS 3

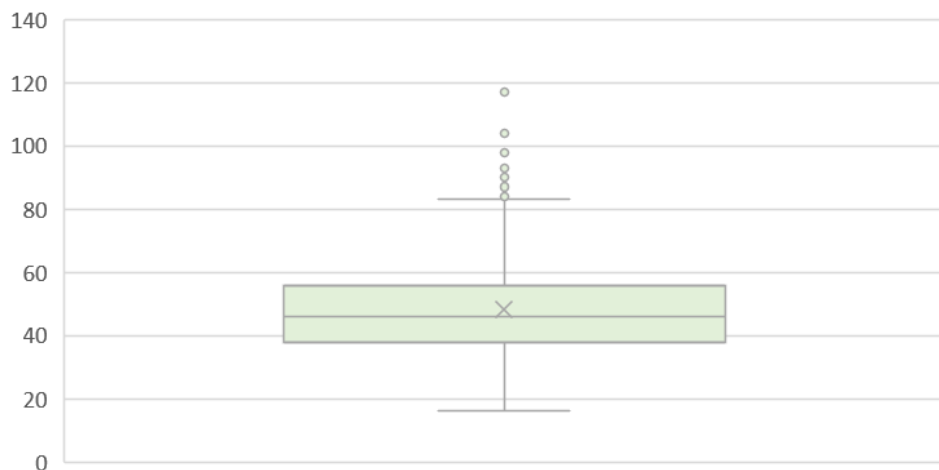


Ilustración 5 Distribución de la valoración SAPS 3 al ingreso en UCI

También se aplicó la puntuación SOFA al ingreso en UCI de los pacientes del estudio obteniéndose una mediana de 2 puntos, rango de 18 puntos (0 puntos-18 puntos), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 0 puntos y Q3, 4 puntos, media de 2.8 DE 3.2 (Ilustración 10).

Distribución puntuación SOFA

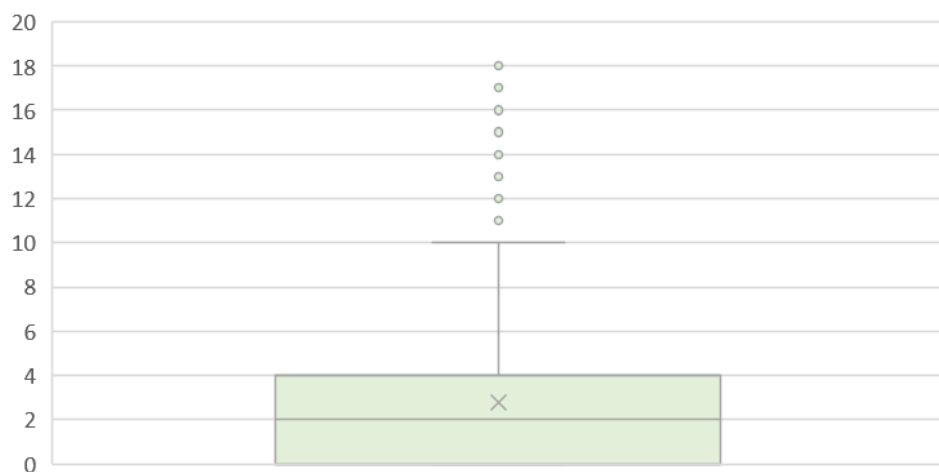


Ilustración 60 Distribución de la puntuación SOFA al ingreso en UCI

Los fracasos orgánicos que desarrollaron los pacientes durante el ingreso en UCI se muestran sus frecuencias en la Tabla 3, siendo el más frecuente el fracaso respiratorio en el 36.8% de los casos seguido del fracaso cardiovascular en el 33.8% de los casos.

Tabla 3 Frecuencia de los fracasos orgánicos en los pacientes del estudio

<b>Fracasos orgánicos <sup>a</sup> en UCI N= 1462</b>	<b>n (%) / media (DE) mediana (RIC)</b>
Respiratorio	538 (36.8%)
Cardiovascular	494 (33.8%)
Renal	384 (26.3%)
Neurológico	162 (11.1%)
Hemato-oncológico	115 (7.9%)
Hepático	81 (5.5%)
<b>N ° de FO/paciente <sup>b</sup></b>	<b>1.2 (1.5) / 1 (0-2)</b>

**Notas:**

n %: datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos; media, DE: desviación estándar; mediana, RIC: rango intercuartílico

<sup>a</sup> Definido como un descenso de dos puntos según la escala SOFA

<sup>b</sup> N ° de FO/paciente: número de fracaso de órganos con un descenso de dos puntos SOFA por paciente

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Se ha evaluado la suma de los fallos orgánicos encontrados en los pacientes obteniéndose una mediana de 1 fallo, rango de 6 (0-6), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 0 fallos y Q3, 2 fallos. Media 1, DE 1.5.

Las frecuencias de las diferentes intervenciones en la UCI en los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 4.

Por orden de mayor a menor frecuencia, fue necesaria la aplicación de ventilación mecánica invasiva en 409 (28.0%) casos, el uso de ventilación mecánica menor a 24h en 241 (16.5%), aislamiento preventivo en 226 (15.5%), nutrición parenteral en 105 (7.2%), uso de ventilación mecánica no invasiva en 93 (6.7 %), aislamiento confirmado en 72 casos (4.9%), hemofiltración en 69 casos (4.7%), la realización de maniobras de pronación en 12 (0.8%) y relajación muscular continua 11 (0.8%).

Tabla 4 Frecuencia de las intervenciones necesarias en UCI

Intervenciones en UCI N= 1464	n (%)
VMI	409 (28.0%)
VMI menor a 24h	241 (16.5%)
VMNI	93 (6.7%)
Aislamiento preventivo	226 (15.5%)
Nutrición parenteral	105 (7.2%)
Aislamiento confirmado MMR	72 (4.9%)
TDER	69 (4.7%)
Pronación	12 (0.8%)
BNM	11 (0.8%)

**Notas:** n %: datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos

BNM: bloqueo neuromuscular continuo; H: horas; TDER: terapia de depuración extrarrenal; MMR: microorganismo multirresistente VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Respecto al tiempo de la terapia de ventilación mecánica invasiva dentro del grupo de pacientes que la recibieron tuvo una mediana de 2 días, rango de 65 días (1 día a 66 días), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 1 día y Q3, 6 días. Se muestra en la siguiente Ilustración 11.

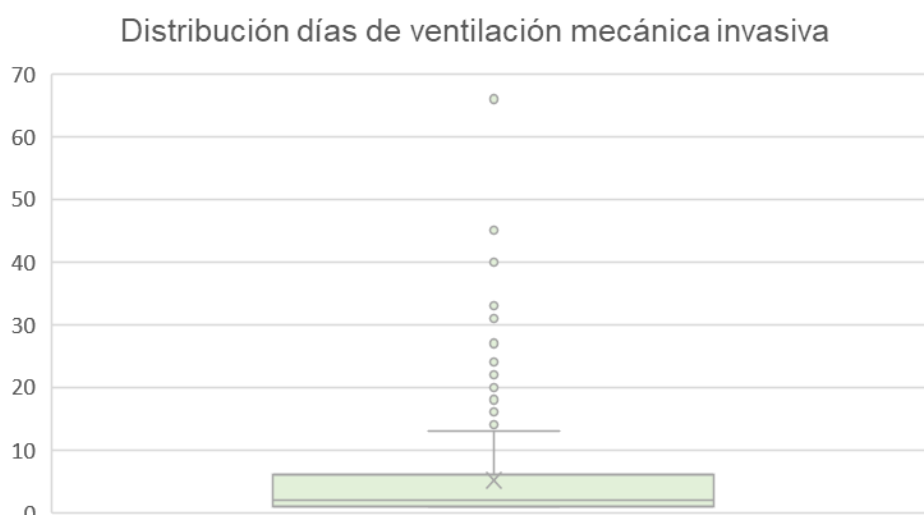


Ilustración 71 Distribución de días de ventilación mecánica

La complicación más frecuentemente registrada durante la estancia en UCI fue el desarrollo de *delirium* 6.4% (n= 93), con una mayor incidencia a partir de los 74 años (8.6%), seguido de debilidad adquirida en UCI 4.5% (n= 66), traqueostomía 2.6% (n= 38). Se representa en la Tabla 5.

*Tabla 5 Frecuencia de las complicaciones registradas durante el ingreso en UCI*

<b>Complicaciones en UCI N= 1462</b>	<b>n, (%)</b>
Debilidad adquirida en UCI	66 (4.5%)
<i>Delirium</i>	93 (6.4%)
Traqueostomía	38 (2.6%)

**Notas:** n, %: datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

La estancia hospitalaria pre-UCI (días) fue mayor a 1 día en 497 pacientes, con un rango de 48 días (1 día a 49 días) y rango intercuartílico 1-4. Se ha estimado como estancia previa a UCI prolongada aquellos pacientes que estuvieron por encima del percentil 75 siendo este valor de 4 o más días en 142 pacientes, el 29% de este grupo.

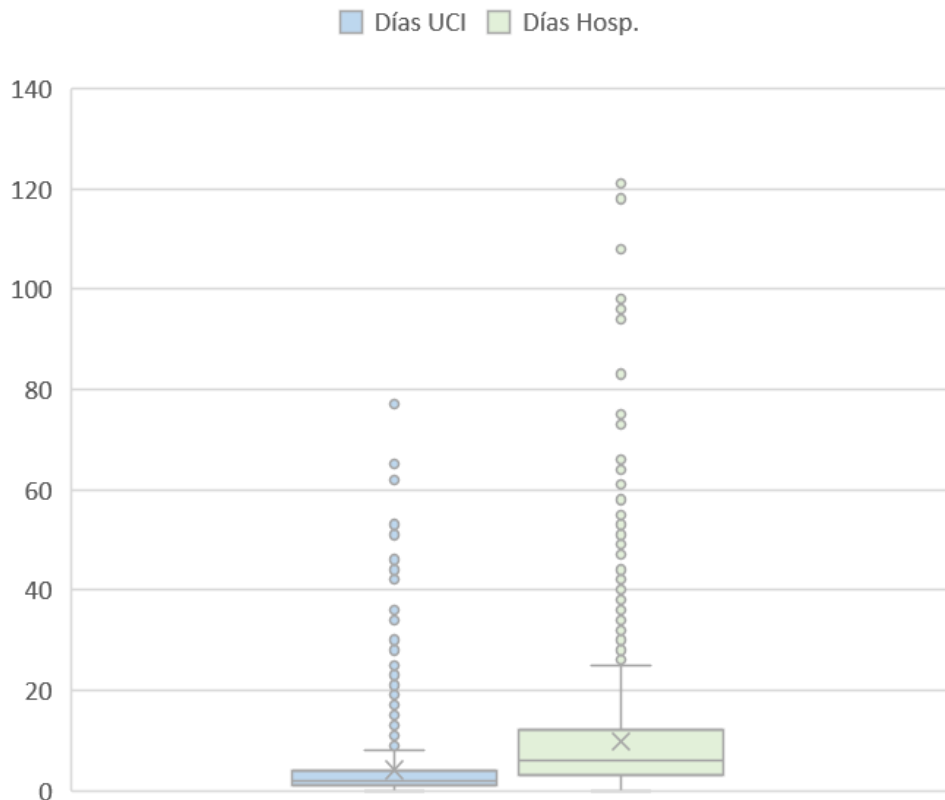
La estancia en UCI tuvo una mediana de 2 días, rango de 77 días (0 días a 77 días), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 1 día y Q3, 4 días.

Los días de estancia hospitalaria en los pacientes del estudio tuvo una mediana de 6 días, rango de 121 días (0 días a 121 días), siendo el rango intercuartílico entre Q1, 3 días y Q3, 12 días.

Se ha estimado estancia hospitalaria prolongada aquellos pacientes que estuvieron por encima del percentil 75 de la estancia hospitalaria, siendo este valor de 12 días.

Se han observado 47 reingresos en UCI (3.2%).

## Distribución de estancia en UCI y estancia hospitalaria



*Ilustración 82 Distribución de los días de estancia en UCI y hospitalaria*

El alta de la UCI correspondió en el 96.8% de los casos en supervivencia (1415 pacientes), siendo el 3.2% de éstos *éxitus* (47 pacientes).

Al alta hospitalaria el 93.8% fue con vida (1371 pacientes), falleciendo únicamente el 6.2% de los mismos (91 pacientes).

Al analizar el número total de fallecidos de la muestra (n=91) se observa una mortalidad del 51.6% producida durante el ingreso en UCI, y una mortalidad del 48.4% en planta de hospitalización.

Para facilitar la visualización de la totalidad de los datos determinados por el estudio descriptivo, se presentan las siguientes tablas:

Tabla 6 Características al ingreso en UCI del total de la cohorte

<b>Características al ingreso</b>	<b>N = 1462</b>	<b>n (%) / media (DE) / mediana (RIC)</b>
<b>Edad</b>		63.6 (14.9) / 66 (55-74)
<b>Edad (categorizada)</b>		
< 65 años		665 (45%)
≥ 65 años		797 (55%)
<b>Sexo</b>		
Masculino		848 (58%)
<b>Origen ingreso</b>		
Planta		137 (9%)
Quirófano/Reanimación		664 (46%)
Traslado de otro centro		45 (3%)
Urgencias/Observación		616 (42%)
<b>Tipo de Paciente</b>		
Cirugía programada		455 (31%)
Paciente médico		797 (55%)
Cirugía urgente		210 (14%)
<b>Motivo de ingreso UCI</b>		
Postoperatorio/procedimiento		581 (40%)
Sepsis/shock séptico		169 (12%)
PCR		23 (2%)
Coma/intoxicación		51 (3%)
Shock otros		66 (4%)
Patología Cardíaca		96 (7%)
Cardiopatía isquémica		207 (13%)
Insuficiencia respiratoria		170 (12%)
Otros		99 (7%)
<b>Turno de ingreso</b>		
Mañana		623 (43%)
Tarde		528 (36%)
Noche		311 (21%)
Festivo		321 (22%)

**Notas:** n (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos/ media DE: desviación estándar; mediana RIC: rango intercuartílico; PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 7 Características al ingreso en UCI del total de la muestra

<b>Características al ingreso N= 1462</b>	<b>n (%) / media (DE) / mediana (RIC)</b>
<b>Categorías CFS</b>	
No frágil	1141 (78%)
Prefrágil	250 (17%)
Frágil	71 (5%)
<b>Comorbilidades</b>	
Cardiovascular	779 (53%)
Respiratoria	355 (24%)
Renal	177 (12%)
Hepática	235 (16%)
Hemato-oncológica	515 (35%)
Endocrinológica	584 (40%)
<b>SAPS 3</b>	48.3 (14.5) / 46 (38-56)
<b>SOFA al ingreso</b>	2.8 (3.2) / 2 (0-4)
<p><b>Notas:</b> CFS: Escala de Fragilidad Clínica; Categorías CFS: No frágil CFS 1-3, Prefrágil CFS= 4, Frágil CFS&gt;= 5;  n (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos/ media DE: desviación estándar; mediana, RIC: rango intercuartílico; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos</p>	

Tabla 8 Evolución y necesidades durante el ingreso en UCI

<b>Evolución en UCI N = 1462</b>	<b>n, (%) / media (DE)/ mediana (RIC)</b>
<b>Soporte aplicado en UCI</b>	
VNI	409 (28%)
VMI > 24 horas	241 (16%)
Días de VMI	5.2 (7.5) / 2 (1-6)
Re intubación	18 (1%)
VMNI	98 (7%)
TDER	69 (5%)
Aislamiento preventivo	226 (15%)
Aislamiento MMR	72 (5%)
Nutrición parenteral	105 (7%)
Pronación	12 (1%)
BNM	11 (1%)
<b>Fracasos orgánicos en UCI <sup>a</sup></b>	
Cardiovascular	494 (34%)
Respiratorio	538 (37%)
Renal	384 (26%)
Hepático	81 (6%)
Hematológico	115 (8%)
Neurológico	162 (11%)
<b>N ° de FO/paciente <sup>b</sup></b>	<b>1.2 (1.5) / 1 (0-2)</b>
<b>Complicaciones</b>	
Re intubación	18 (1%)
Traqueostomía	38 (3%)
<i>Delirium</i>	93 (6%)
Debilidad muscular UCI	66 (5%)

**Notas:** n, (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la muestra y en el número de casos/ media, DE: desviación estándar/ mediana, RIC: rango intercuartílico; BNM: bloqueo neuromuscular continuo; MMR: microorganismo multirresistente; TDER: terapia de depuración extrarrenal; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>a</sup> Definido como un descenso de dos puntos según la escala SOFA

<sup>b</sup> N ° de FO/paciente: número de fracaso de órganos con un descenso de dos puntos SOFA por paciente

Tabla 9 Estancias y Mortalidades

<b>VARIABLES</b>	<b>N = 1462</b>	<b>n (%) / media (DE), mediana (RIC)</b>
<b>Días de ingreso en UCI</b>		4.1 (6.0) / 2 (1-4)
Corta estancia (< 4 días)		987 (68%)
Larga estancia (>= 4 días)		475 (32%)
<b>Días de ingreso hospitalario <sup>b</sup></b>		9.7 (12.5) / 6 (3 -12)
Corta estancia (< 12 días)		1094 (75%)
Larga estancia (>= 12 días)		368 (25%)
<b>Estancia pre UCI <sup>a</sup></b>	<b>N= 497</b>	4.5 (6.8) / 1 (1-4)
Corta estancia (< 4 días)		355 (71%)
Larga estancia (>= 4 días)		142 (29%)
Reingreso en UCI		47 (3%)
<b>Mortalidad hospitalaria</b>		91 (6%)
<b>Mortalidad en UCI</b>		47 (3%)

Notas: datos mostrados en el porcentaje relativo al total de la muestra y en el número de casos/ media, DE: desviación estándar/ mediana RIC: rango intercuartílico. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. <sup>a</sup> Días de ingreso hospitalario previos al ingreso en UCI; <sup>b</sup> días desde el alta de UCI hasta el alta hospitalaria

## 7.2 Análisis comparativo

Se elaboraron los siguientes modelos de investigación comparativos:

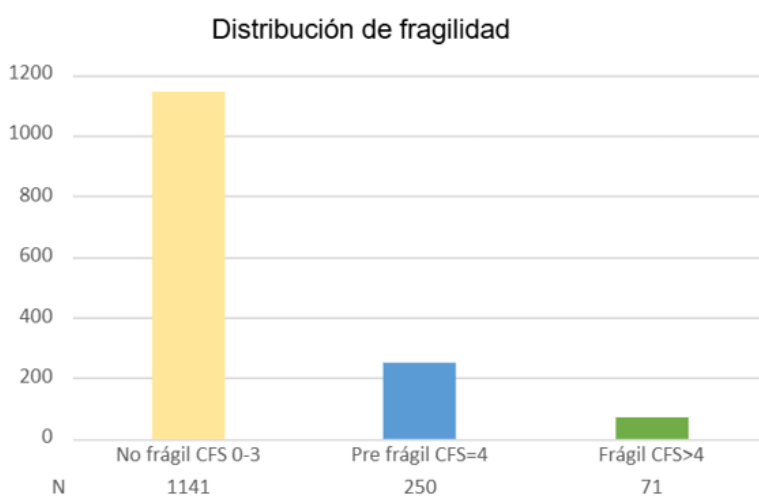
- Primer modelo, evaluando el efecto de la robustez, prefragilidad y fragilidad sobre los pacientes ingresados en UCI independientemente de la edad.
- Segundo modelo comparativo, dirigido a la identificación de los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria dentro de los pacientes pre frágiles y frágiles.
- Tercer modelo centrado en identificar diferencias en los pacientes pre frágiles y frágiles en función de si son jóvenes o ancianos (mayores o igual a 65 años).

A continuación, se presentan estos modelos de análisis con los resultados y la significación estadística.

### 7.2.1 Análisis del impacto de las tres categorías (no frágil, prefragil y frágil) en los pacientes ingresados en UCI

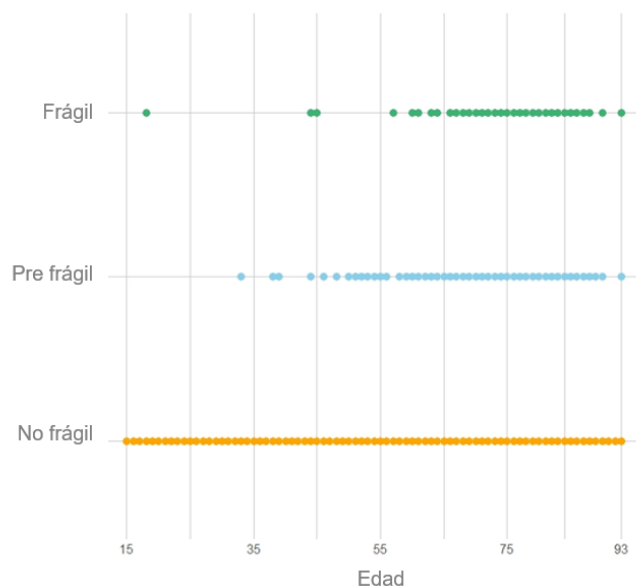
Se describe la categorización de la puntuación CFS en No Frágil (1-3 puntos), Prefrágil (4 puntos) y Frágil ( $\geq 5$  puntos) mostrando las frecuencias en los pacientes del estudio de estas categorías en la Ilustración 13.

Tras la categorización los grupos resultaron en el siguiente recuento: no frágiles el 78% de los casos (n=1141), prefrágil el 17% (n=250) y el 4.8% (n=71) casos frágiles.



*Ilustración 93 Frecuencia de los pacientes ingresados en UCI según las tres categorías: No Frágil, Pre frágil y Frágil*

Como muestra el siguiente gráfico, la prevalencia de la fragilidad tiende a acumularse en las edades más avanzadas de la vida.



*Ilustración 104* Dispersión de las tres categorías según la edad

En el análisis inicial comparativo realizado para identificar las características significativamente diferenciales ( $p < 0.05$ ) entre las tres categorías a estudio, se detectaron numerosas observaciones que se muestran en la Tabla 10.

Respecto a la edad, la propensión a aumentar la categoría de fragilidad en las edades más avanzadas representada en la figura de dispersión (Ilustración 15) resultó estadísticamente significativa (no frágil 47% vs. prefrágil 81% vs. frágil 85%) y de manera inversa ha existido una propensión a disminuir la categoría de fragilidad conforme disminuye la edad (53% vs. 48% vs. 15%  $p < 0.001$ ).

Se determinó con el aumento de la categoría de fragilidad una tendencia estadísticamente significativa a ingresar en turno festivo (20% vs. 27% vs. 41%  $p < 0.001$ ), como mayor presencia de comorbilidades según aumenta la fragilidad siendo estadísticamente significativa para las siguientes comorbilidades: vascular ( $p < 0.001$ ), respiratoria ( $p < 0.001$ ), renal ( $p < 0.001$ ), y endocrina ( $p < 0.001$ ), no así para la comorbilidad hepática ni oncológica.

Los pacientes pre frágiles y frágiles presentaron una tendencia a ingresar en situación de mayor gravedad, dichas diferencias obtuvieron significación estadística en las puntuaciones de SAPS 3 (45.3 vs. 57.9 vs. 62.7  $p < 0.001$ ) y SOFA al ingreso (2.3 vs. 4.5 vs. 5.3  $p < 0.001$ ).

Tabla 10 Análisis comparativo de las características basales de las tres categorías de fragilidad

Características al ingreso N= 1462	No frágil n= 1141 (78%)	Prefrágil n= 250 (17%)	Frágil n= 71 (4.8%)	p-Valor
<b>Edad, años, n (%)</b>				
<65	606 (53%)	48 (19%)	11 (15%)	<0.001
>=65	535 (47%)	202 (81%)	60 (85%)	
<b>Sexo, n (%)</b>				
Masculino	681 (60%)	131 (54%)	33 (46%)	0.028
Femenino	460 (40%)	116 (46%)	38 (54%)	
<b>Origen de ingreso, n (%)</b>				
Planta	83 (7%)	39 (16%)	15 (21%)	<0.001
Quirófano/reanimación	555 (49%)	83 (33%)	26 (37%)	
Traslado de otro centro	36 (3%)	7 (3%)	2 (3%)	
Urgencias/observación	467 (41%)	121 (48%)	19 (39%)	
<b>Turno de ingreso, n (%)</b>				
Mañana	502 (44%)	97 (39%)	24 (34%)	0.022
Tarde	417 (37%)	86 (34%)	25 (35%)	
Noche	222 (19%)	67 (27%)	22 (31%)	
<b>Festivo, n (%)</b>				
	224 (20%)	68 (27%)	29 (41%)	<0.001
<b>Motivo de ingreso UCI, n (%)</b>				
Postoperatorio/intervención	493 (43%)	68 (27%)	20 (28%)	<0.001
Sepsis/shock séptico	125 (11%)	32 (13%)	12 (17%)	
PCR	11 (1%)	7 (3%)	5 (7%)	
Coma/intoxicación	40 (4%)	10 (4%)	1 (1%)	
Shock otros	47 (4%)	12 (5%)	7 (10%)	
Patología Cardíaca	61 (5%)	31 (12%)	4 (6%)	
Cardiopatía isquémica	181 (16%)	23 (9%)	3 (4%)	
Insuficiencia respiratoria	101 (9%)	55 (22%)	14 (20%)	
Otros	82 (7%)	12 (5%)	5 (7%)	
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
Cardiovascular	550 (48%)	183 (73%)	46 (65%)	<0.001
Respiratoria	214 (19%)	112 (45%)	29 (41%)	<0.001
Renal	96 (8%)	62 (25%)	19 (27%)	<0.001
Hepática	166 (15%)	55 (22%)	14 (20%)	0.010
Oncológica	412 (36%)	75 (30%)	28 (39%)	0.140
Endocrina	420 (37%)	129 (52%)	35 (49%)	<0.001
<b>Gravedad al ingreso, media (DE)</b>				
SAPS 3	45.3 (13.1)	57.9 (13.5)	62.7 (16.5)	<0.001
SOFA	2.3 (2.8)	4.5 (3.8)	5.3 (3.7)	<0.001

**Notas:** CFS: Escala de Fragilidad Clínica; No frágil CFS 1-3, Prefragil CFS=4, Frágil CFS>=5; n (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la categoría y en el número de casos de la categoría.  
DE: desviación estándar; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*; PCR: parada cardiorrespiratoria; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Los resultados del análisis comparativo sobre las variables relacionadas con el curso clínico en UCI que incluyen el desarrollo de fracasos orgánicos, el soporte administrado y las complicaciones intra UCI se resumen en la Tabla 11. Se presentan

las categorías en orden ascendente de afectación, No frágil vs pre Frágil vs Frágil y se toma como significativo un valor de  $p < 0.05$

Según el cual:

- Fracasos orgánicos: los pacientes prefrágiles y frágiles presentaron una cifra total de fracasos orgánicos durante el ingreso en la UCI mayor que los no frágiles o robustos (1.9 (1.6) frente a 2.2 (1.5)) frente a (1.0 (1.4)),  $p < 0.001$ . Al describir los fracasos orgánicos según la escala SOFA, a diferencia del resto de la muestra, el fracaso más prevalente en los pacientes frágiles y prefrágiles fue el respiratorio, que obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en función de la categoría (31 % frente a 56 % frente a 66 %;  $p < 0.001$ ). En segundo lugar, por orden, el fracaso cardiovascular (29 % frente a 50 % frente a 58 %;  $p < 0.001$ ), renal (21 % frente a 44 % frente a 49 %;  $p < 0.001$ ), neurológico (8 % frente a 19 % frente a 25 %;  $p < 0.001$ ) y hematológico (6 % frente a 13 % frente a 14 %;  $p < 0.001$ ). No se obtuvieron diferencias significativas en cuanto al fracaso hepático ( $p = 0.158$ ).
- Intensidad del tratamiento aplicado: dichos fracasos se correspondieron con una intensificación significativa del soporte en la UCI, según el análisis bivariado. Se recoge una tendencia ascendente del uso de la ventilación mecánica invasiva (25 % frente a 36 % frente a 39 %;  $p < 0.001$ ), además de más tiempo de ventilación mecánica invasiva en días (5.2 (8.0) frente a 4.4 (3.6) frente a 8.1 (10.0);  $p = 0.048$ ). La misma tendencia se muestra con la instauración de ventilación mecánica no invasiva entre categorías (3 % vs. 20 % vs. 15 %  $p < 0.001$ ), terapia de depuración extrarrenal (3 % vs. 9 % vs. 7 %  $p < 0.001$ ), aislamiento preventivo (11 % vs. 28 % vs. 34 %  $p < 0.001$ ) y aislamiento microbiológico por bacterias multirresistentes confirmado (3 % vs. 11 % vs. 20 %  $p < 0.001$ ). En contraposición, no se observaron diferencias en la frecuencia de pronación ni en el empleo de relajación continua.
- Complicaciones en la UCI: de las registradas, se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de *delirium*, con una propensión a su desarrollo según aumenta la categoría (5% vs. 10% vs. 14%  $p < 0.001$ ), al igual que en la necesidad de reintubación (1% vs. 3% vs. 1%  $p = 0.044$ ). No se encontraron diferencias en la realización de traqueostomías (2% vs. 3% vs. 3%  $p = 0.682$ ) ni en la documentación de debilidad adquirida en la UCI (4% vs. 6% vs. 7%  $p = 0.270$ ).

Tabla 11 Análisis de las tres categorías en la evolución clínica en UCI y soporte administrado

<b>Fracasos orgánicos<sup>a</sup></b>	<b>No frágil n= 1141 (78%)</b>	<b>Prefrágil n= 250 (17%)</b>	<b>Frágil n= 71 (4.8%)</b>	<b>p-Valor</b>
Cardiovascular <sup>c</sup>	329 (29%)	124 (50%)	41 (58%)	<0.001
Respiratorio <sup>c</sup>	352 (31%)	139 (56%)	47 (66%)	<0.001
Renal <sup>c</sup>	238 (21%)	111 (44%)	35 (49%)	<0.001
Hepático <sup>c</sup>	57 (5%)	20 (8%)	4 (6%)	0.158
Hematológico <sup>c</sup>	72 (6%)	33 (13%)	10 (14%)	<0.001
Neurológico <sup>c</sup>	97 (8%)	47 (19%)	18 (25%)	<0.001
<b>Nº de FO/paciente<sup>b, d</sup></b>	1.0 (1.4)	1.9 (1.6)	2.2 (1.5)	<0.001
<b>Tratamiento en UCI</b>				
VMI <sup>c</sup>	291 (25%)	90 (36%)	28 (39%)	<0.001
VMI>24 horas <sup>c</sup>	159 (14%)	63 (25%)	19 (27%)	<0.001
Días de VMI <sup>d</sup>	5.2 (8.0)	4.4 (3.6)	8.1 (10.0)	0.048
VMNI <sup>c</sup>	38 (3%)	49 (20%)	11 (15%)	<0.001
Pronación <sup>c</sup>	12 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0.267
BNM <sup>c</sup>	9 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0.556
TDER <sup>c</sup>	41 (3%)	23 (9%)	5 (7%)	<0.001
Aislamiento preventivo <sup>c</sup>	131 (11%)	71 (28%)	24 (34%)	<0.001
Aislamiento MMR <sup>c</sup>	31 (3%)	27 (11%)	14 (20%)	<0.001
Nutrición parenteral <sup>c</sup>	76 (7%)	19 (8%)	10 (14%)	0.061
<b>Complicaciones en UCI</b>				
Re intubación <sup>c</sup>	10 (1%)	7 (3%)	1 (1%)	0.044
Traqueostomía <sup>c</sup>	28 (2%)	8 (3%)	2 (3%)	0.682
<i>Delirium</i> <sup>c</sup>	58 (5%)	25 (10%)	10 (14%)	<0.001
Debilidad muscular <sup>c</sup>	47 (4%)	14 (86%)	5 (7%)	0.270

**Notas:** CFS: Escala de Fragilidad Clínica; No frágil CFS 1-3, prefragil CFS=4, Frágil CFS>=5; BNM: bloqueo neuromuscular continuo; MMR: microorganismo multirresistente; TDER: terapia de depuración extrarrenal; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

<sup>a</sup> Definido como un descenso de dos puntos según la escala SOFA

<sup>b</sup> Nº de FO/paciente: número de fracaso de órganos con un descenso de dos puntos SOFA por paciente

<sup>c</sup> n (%): datos mostrados en el porcentaje respecto al total de la categoría y en el número de casos de la categoría.

<sup>d</sup> media; DE: desviación estándar.

Los resultados principales de los desenlaces se recogen en las tablas 12 y 13, en las que se identifican diferencias significativas en el total de los elementos evaluados:

- La estancia en la UCI fue más prolongada en los pacientes frágiles (3.9 (6.1) vs. 4.5 (4.6) vs. 5.4 (7.5),  $p < 0.001$ ).
- La estancia hospitalaria más prolongada, en días (9.2 (12.0) vs. 11.3 (13.8) vs. 12.7 (13.7),  $p < 0.001$ ).
- La estancia previa a la UCI (en días) significativamente aumentada en las tres categorías (1.1 (3.4) vs. 2,9 (6.9) vs. 3.7 (7.1),  $p < 0.001$ ).

En cuanto a los reingresos: no se identificaron diferencias significativas en relación al porcentaje de los mismos tomados según la categoría de fragilidad (3 % (n = 31) vs. 5 % (n = 12) vs. 6 % (n = 4)  $p = 0,082$ ).

Tabla 12 Análisis comparando las estancias y reingresos según la categorización de fragilidad

Estancias	No frágil n= 1141 (78%)	Prefrágil n= 250 (17%)	Frágil n= 71 (4.8%)	p-valor
Días pre UCI <sup>a,c</sup>	1.1 (3.4)	2.9 (6.9)	3.7 (7.1)	<0.001
Días en UCI <sup>c</sup>	3.9 (6.1)	4.5 (4.6)	5.4 (7.5)	<0.001
Días hospitalaria <sup>b,c</sup>	9.2 (12.0)	11.3 (13.8)	12.7 (13.1)	<0.001
Reingresos UCI <sup>d</sup>	31 (3%)	12 (85%)	4 (6%)	0.082

**Notas:** No fragil CFS 1-3, prefrágil CFS=4, Frágil CFS>=5;  
 UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. <sup>a</sup> Días de ingreso hospitalario previos al ingreso en UCI; <sup>b</sup> Estancia hospitalaria: días de ingreso tras el alta de UCI. <sup>c</sup> media (DE); <sup>d</sup> n (%)

- Mortalidad: la mortalidad registrada durante el ingreso en la UCI por todas las causas fue más elevada en los grupos prefrágil y frágil (2 % frente a 8 % frente a 8 %,  $p < 0.001$ ) y también lo fue la mortalidad hospitalaria (3 % frente a 18 % frente a 25 %,  $p < 0.001$ ). Tabla 13.
- Al analizar los pacientes fallecidos por categoría, se observa que, en el grupo no frágil, el 69 % de los casos murió en la UCI, en el grupo prefrágil, el 48 % falleció en la UCI y, en el grupo frágil, el 33 % de los fallecimientos se produjo en la UCI. Tabla 13.

Tabla 13 Análisis comparativo de la mortalidad en UCI y hospitalaria según las tres categorías

Mortalidad, n (%)	No frágil n= 1141 (78%)	Prefrágil n= 250 (17%)	Frágil n= 71 (4.8%)	p-valor
UCI	20 (2%)	21 (8%)	6 (8%)	<0.001
Hospitalaria <sup>a</sup>	29 (3%)	44 (18%)	18 (25%)	<0.001

**Notas:** No frágil CFS 1-3, prefrágil CFS=4, Frágil CFS>=5; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. <sup>a</sup> La mortalidad hospitalaria total incluye la mortalidad de UCI más la posterior hasta el alta hospitalaria.

## 7.2.2 Análisis multivariable explicativo de la prefragilidad y fragilidad

En el siguiente análisis, todas las variables analizadas mediante el modelo estadístico univariado que mostraron significación estadística ( $p$ -value <0.05), fueron procesadas en el modelo de análisis multivariante de regresión logística de pasos atrás para determinar el Riesgo Relativo (RR) de las variables recogidas que determinan la predicción de prefragilidad y fragilidad, tomando IC 95%.

De todo el modelo multivariante, los RR de las diferentes variables que demostraron ser predictoras de prefragilidad y fragilidad se recogen en la Tabla 14 y fueron:

- Ser mayor de 65 años: este grupo de edad presenta un riesgo de ser prefrágil RR 2.86 (95 % IC 1.88 – 4.35;  $p < 0.001$ ) siendo mayor de ser frágil RR 4.31 (95 % IC 1.98 – 9.39;  $p < 0.0019$ ).
- Sexo femenino: obtiene en el grupo pre frágil un RR 1.92 (95 % IC 1.37 – 2.68;  $p < 0.001$ ) que aumenta en el grupo frágil RR 2.74 (95 % IC 1.57 – 4.78;  $p < 0.001$ ).
- Estancia hospitalaria (días) previa al ingreso en UCI: se comprueba una estancia más prolongada en el grupo pre frágil RR 1.04 (95 % IC 1.00 – 1.07;  $p = 0.025$ ) así como en el frágil RR 1.04 (95 % IC 1.00 – 1.09;  $p = 0.048$ ).
- Ingreso en UCI en día festivo: se encuentra elevado en el grupo pre frágil RR 1.27 (95 % IC 0.87 – 1.85;  $p = 0.217$ ) así como en el frágil RR 2.35 (95 % IC 1.33 – 4.14;  $p = 0.03$ ).
- Tipo de paciente médico: se asoció solo con la categoría de fragilidad y no con la de prefragilidad RR 1.44 (95 % IC 0.93 – 2.25;  $p = 0.104$ ) RR 2.32 (95 % IC 1.21 – 4.47;  $p = 0.012$ ).

- Comorbilidades: entre las recogidas, varias presentaron asociación con ambas categorías entre las que se encuentran la respiratoria en pre frágil RR 2.65 (95 % IC 1.87 – 3.76;  $p < 0.001$ ), frágil RR 2.67 (95 % IC 1.49 – 4.76;  $p < 0.001$ ) y renal en pre frágil RR 1.90 (95 % IC 1.23 – 2.91;  $p = 0.004$ ) vs. RR 2.35 (95 % IC 1.19 – 4.64;  $p = 0.014$ ) en frágil. Otras dos comorbilidades fueron seleccionadas solo para la prefragilidad y no para la fragilidad como la comorbilidad cardiovascular RR 1.49 (95 % IC 1.02 – 2.17;  $p = 0.038$ ) vs. RR 0.84 (95 % IC 0.45 – 1.56;  $p = 0.573$ ) y la hepática RR 1.77 (95 % IC 1.18 – 2.66)  $p = 0.006$  vs. RR 1.43 (95 % IC 0.72 – 2.84;  $p = 0.310$ ).
- El nivel de gravedad al ingreso en UCI (SAPS-3) se relacionó de forma significativa con la prefragilidad y fragilidad. En la categoría prefrágil se obtuvo un RR 1.02 (95 % CI 1.00 – 1.04;  $p = 0.027$ ) vs. RR 1.03 (95 % IC 1.00 – 1.06;  $p = 0.037$ ) en frágiles, mientras que la puntuación SOFA score al ingreso sólo se asoció con la prefragilidad RR 1.09 (95 % IC 1.01 – 1.17;  $p = 0.018$ ) vs. RR 1.11 (95 % IC 0.99 – 1.24;  $p = 0.063$ ).
- Ventilación mecánica no invasiva: de las variables de evolución en UCI, ambos grupos se asociaron con un mayor riesgo de empleo de ventilación mecánica no invasiva, siendo este riesgo en los prefrágiles RR 4.00 (95 % IC 2.35 – 6.83;  $p < 0.001$ ) y aún mayor que en los pacientes frágiles RR 3.26 (95 % IC 1.41 – 7.51;  $p = 0.006$ ).
- Aislamiento confirmado: se determina una necesidad aumentada de aislamiento preventivo por colonización por bacterias multirresistentes en el grupo prefrágil RR 2.64 (95 % IC 1.37 – 5.10;  $p = 0.004$ ) y frágil RR 4.42 (95 % IC 1.91 – 10.26;  $p < 0.001$ ).
- Terapia de depuración extrarrenal: empleo de esta técnica, fue significativo sólo en el grupo de frágiles, RR 0.62 (95 % IC 0.30 – 1.26;  $p = 0.188$ ) vs. RR 0.27 (95 % IC 0.08 – 0.87;  $p = 0.028$ ).
- *Delirium*: del grupo variables de complicaciones registradas en UCI, el desarrollo de *delirium* de nueva aparición fue la única seleccionada con un RR 2.02 (95 % IC 1.10 – 3.70;  $p = 0.022$ ) que es ligeramente superior en el grupo frágil RR 2.66 (95 % IC 1.11 – 6.39;  $p = 0.029$ ).
- Estancia hospitalaria: sobre los principales desenlaces planteados, tanto el ser prefrágil como el ser frágil se relacionó con una estancia hospitalaria más prolongada RR 1.01 (95 % IC 1.00 – 1.03;  $p = 0.047$ ) vs. frágil RR 1.02 (95 % IC 1.00 – 1.09;  $p = 0.023$ ).
- Mortalidad hospitalaria: el riesgo de mortalidad hospitalaria en ambos grupos se encontró fuertemente asociado. El grupo prefrágil mostró un RR 4.04 (95 %

IC 2.11 – 7.74;  $p < 0.001$ ) vs. RR 5.88 (95 % IC 2.45 – 14.10;  $p < 0.001$ ) en el grupo frágil.

Tabla 14 Modelo de regresión logística multinomial que explora los predictores de fragilidad

Variables	Prefragilidad			Fragilidad		
	RR	95% IC	p- value	RR	95% IC	p- value
Edad ( $\geq 65$ años)	2.86	1.88 – 4.35	< 0.001	4.31	1.98 – 9.39	< 0.001
Sexo (femenino)	1.92	1.37 – 2.68	< 0.001	2.74	1.57 – 4.78	< 0.001
Estancia pre ICU (días) <sup>a</sup>	1.04	1.00 – 1.07	0.025	1.04	1.00 – 1.09	0.048
Ingreso festivo <sup>b</sup>	1.27	0.87 – 1.85	0.217	2.35	1.33 – 4.14	0.03
<b>Comorbilidades</b>						
Cardiovascular	1.49	1.02 – 2.17	0.038	0.84	0.45 – 1.56	0.573
Respiratoria	2.65	1.87 – 3.76	< 0.001	2.67	1.49 – 4.76	0.001
Renal	1.90	1.23 – 2.91	0.004	2.35	1.19 – 4.64	0.014
Hepática	1.77	1.18 – 2.66	0.006	1.43	0.72 – 2.84	0.310
<b>Gravedad al ingreso</b>						
SAPS 3	1.02	1.00 – 1.04	0.027	1.03	1.00 – 1.06	0.037
SOFA	1.09	1.01 – 1.17	0.018	1.11	0.99 – 1.24	0.063
<b>Tratamiento en UCI</b>						
TDER	0.62	0.30 – 1.26	0.188	0.27	0.08 – 0.87	0.028
VMNI	4.00	2.35 – 6.83	< 0.001	3.26	1.41 – 7.51	0.006
Colonización MMR	2.64	1.37 – 5.10	0.004	4.42	1.91 – 0.26	0.001
<b>Delirium en UCI</b>	2.02	1.10 – 3.70	0.022	2.66	1.11 – 6.39	0.029
<b>Desenlace</b>						
Estancia UCI	0.94	0.91 – 0.98	0.002	0.94	0.89 – 1.00	0.036
Estancia hospital <sup>c</sup>	1.01	1.00 – 1.03	0.047	1.02	1.00 – 1.04	0.023
Mortalidad hospitalaria <sup>d</sup>	4.04	2.11 – 7.74	< 0.001	5.88	2.45 – 4.10	< 0.001

**Notas:** No frágil es la categoría de referencia para la comparación

Acrónimos: IC: intervalo de confianza.; MMR: microorganismo multirresistente; RR: riesgo relativo. SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*. TDER: terapia de depuración extrarrenal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. VMNNI: ventilación mecánica no invasiva

<sup>a</sup> Días en el hospital previos el ingreso en UCI. <sup>b</sup> Sábados, Domingos y Festivos. Estancia Hospital (días). <sup>c</sup> Días de ingreso tras el alta de UCI. <sup>d</sup> Mortalidad hospitalaria incluyendo en UCI.

### 7.2.3 Identificación de factores de riesgo de muerte hospitalaria en prefrágiles y frágiles

El último modelo de análisis ha sido diseñado para identificar aquellos factores relacionados significativamente con la mortalidad hospitalaria post-UCI entre un nuevo grupo conformado por los pacientes prefrágiles y frágiles ( $CFS \geq 4$ ). Para ello, se llevó a cabo un primer modelo de análisis univariado ( $p < 0.05$ ). En este primer análisis se

incluyeron todas las variables recogidas en el estudio y se detectaron aquellas que predisponían a la muerte hospitalaria (Tabla 15).

De este primer análisis se determinó el riesgo relativo (RR) de mortalidad dentro del grupo pre frágil y frágil en aquellos pacientes que ingresaron durante el turno de noche RR 2.15 (IC 1.06 – 4.40;  $p= 0.035$ ) y un estado de mayor gravedad al ingreso (SAPS 3) RR 1.10 (IC 1.07 – 1.13;  $p< 0.001$ ). Las comorbilidades no fueron significativas para mortalidad. Todos los fracasos orgánicos, excepto el cardiovascular, se asociaron con un riesgo aumentado de mortalidad en el nuevo grupo conformado (prefrágil y frágil): fracaso respiratorio RR 5.58 (IC 2.64–11, 78;  $p<0.001$ ), renal (RR= 4.57; IC 2.46–8.51;  $p<0.001$ ), hepático (RR= 10.91; IC 4.41–26.98;  $p<0.001$ ), hematológico (RR= 9.05; IC 4.50–18.18;  $p<0.001$ ), neurológico (RR= 8.93; IC 4.78–16.69;  $p<0.001$ ). Se obtuvo una mayor mortalidad relacionada con el tiempo de estancia hospitalaria previa al ingreso en la UCI (días) RR 1.08 (IC 1.01–1.16;  $p= 0.001$ ).

Aquellos resultados que obtuvieron un *p-values*  $<0.05$  fueron ingresados en el posterior análisis multivariante de modelo de mejores subconjuntos (Tabla 15) que escogió entre todas las variables con significancia estadística el subconjunto que explicaba mejor la mortalidad en los pacientes prefrágiles y frágiles  $CFS \geq 4$ .

Los OR de las diferentes variables que demostraron ser predictoras corresponden a:

- Gravedad al ingreso según la escala SAPS 3 (puntos): OR de 1.07 de sufrir muerte hospitalaria (95 % CI 1.03 – 1.12;  $p= 0.002$ ).
- Estancia hospitalaria previa al ingreso en la UCI: se observó una relación estadísticamente significativa entre una estancia prolongada en el hospital antes del ingreso en la UCI y la muerte hospitalaria, con un OR de 1.08 (95 % CI 1.01 – 1.16;  $p = 0.029$ ).
- Fracaso hematológico (plaquetas  $<100\ 000\ 10^3/\text{mm}^3$ ): durante el ingreso en la UCI se asoció con un OR de 11.46, siendo esta, la relación estadística más fuerte con el desenlace de muerte hospitalaria (95 % CI 2.21 – 59.42;  $p= 0.004$ ).
- Fracaso neurológico (Glasgow  $\geq 12$ ): durante el ingreso en la UCI se asoció con un OR de 4.14 mayor de fallecimiento (95 % CI 1.23 – 13.98;  $p = 0.022$ ).

Tabla 15 Análisis de la identificación de predictores de mortalidad hospitalaria en pacientes CFS $\geq$ 4

	Análisis Univariante			Análisis Multivariante <sup>a</sup>		
	OR	95% IC	p-value	OR	95% IC	p-value
<b>Origen de Ingreso<sup>b</sup></b>						
Planta	–	–	–	–	–	–
Quirófano /Reanimación	0.31	0.15 – 0.64	0.002	1.66	0.39 – 7.00	0.492
Otro hospital	0.73	0.16 – 3.22	0.675	4.65	0.15 – 144.50	0.381
Departamento Urgencias	0.20	0.10 – 0.42	< 0.001	0.18	0.04 – 0.76	0.020
<b>SAPS 3 (puntos)</b>	1.10	1.07 – 1.13	< 0.001	1.07	1.03 – 1.12	<b>0.002</b>
<b>Soporte en UCI</b>						
VMI	5.55	3.04 – 10.15	< 0.001	2.30	0.75 – 7.04	0.144
VMNI	0.33	0.12 – 0.85	0.022	0.63	0.14 – 2.75	0.539
<b>Fracasos orgánicos en UCI<sup>c</sup></b>						
Respiratorio	5.58	2.64 – 11.78	< 0.001	2.30	0.66 – 7.98	0.191
Renal	4.57	2.46 – 8.51	< 0.001	1.49	0.50 – 4.43	0.477
Hepático	10.91	4.41 – 26.98	< 0.001	1.05	0.16 – 6.90	0.958
Hematológico	9.05	4.50 – 18.18	< 0.001	11.46	2.21 – 59.42	<b>0.004</b>
Neurológico	8.93	4.78 – 16.69	< 0.001	4.14	1.23 – 13.98	<b>0.022</b>
<b>Turno de Ingreso</b>						
Mañana	–	–	–	–	–	–
Tarde	1.81	0.90 – 3.62	0.093	3.15	0.83 – 12.00	0.092
Noche	2.15	1.06 – 4.40	0.035	1.63	0.45 – 5.96	0.459
<b>Estancias</b>						
Hospitalaria (días) <sup>d</sup>	0.78	0.72 – 0.85	< 0.001	0.75	0.66 – 0.84	< 0.001
Pre UCI (días)	1.06	1.03 – 1.10	0.001	1.08	1.01 – 1.16	<b>0.029</b>

**Notas:** Se consideraron para el modelo multivariado las variables con valores de p <0,05 en el análisis univariante.

<sup>a</sup> Utilizando el mejor método de selección de subconjuntos en el análisis multivariante. <sup>b</sup> Planta de hospitalización convencional fue el origen de ingreso de referencia para los diferentes ítems de origen de ingreso. <sup>c</sup> Fracaso de órganos definido como un descenso de 2 puntos en la puntuación SOFA por órgano. <sup>d</sup> Estancia en días tras el alta de UCI.

Acronimos: SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3 test*. VMI: Ventilación Mecánica Invasiva; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos;

### 7.2.3.1 *Cálculo adicional sobre la mortalidad de los pacientes CFS mayor o igual a cuatro.*

Una vez identificados los factores asociados a los pacientes fallecidos prefrágiles y frágiles, se amplió el estudio mediante un análisis adicional centrado en el cálculo de los puntos de corte óptimos, asociados a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, para el SAPS 3 y para los días de ingreso hospitalario previos a la estancia en la UCI. Para este cometido, se aplicó el método más cercano, que encuentra el punto con sensibilidad y especificidad perfectas en la curva de las características operativas o curva ROC. El punto de corte estimado se determinó mediante bootstrapping (100 réplicas) para calcular los intervalos de confianza.

Tras estos cálculos, se identificaron puntos de corte óptimos para la mortalidad de los pacientes prefrágiles y frágiles en la puntuación SAPS 3, que fue de 64.5 puntos (IC 95 %: 63.6 – 65.4), y en la duración de la estancia pre-UCI, que fue de 4.5 días (IC 95 %: 1.6 – 7.4).

### 7.2.4 *Análisis comparativo bivariado del grupo de CFS $\geq$ 4 según la edad (ancianos vs no ancianos).*

Para identificar posibles diferencias en los resultados dentro del grupo de prefrágiles y frágiles debidas a la influencia de la edad, se ha realizado un análisis comparativo bivariado, categorizando la edad en dos grupos: menores de 65 años y mayores o iguales a 65 años. El objetivo de este análisis es determinar si existen diferencias significativas entre los pacientes frágiles jóvenes y de mediana edad y los frágiles ancianos. Para facilitar este propósito, se ha agrupado la prefragilidad y la fragilidad en un solo grupo (CFS > 4) y se han comparado tras la categorización de esta cohorte en los dos grupos de edad mencionados.

Dentro de las variables exploradas, únicamente se encontraron diferencias significativas con respecto al nivel de gravedad al ingresar en la UCI (Tabla 16).

No se obtuvieron diferencias significativas en la puntuación media CFS $\geq$  4 entre ancianos y no ancianos, pero sí se obtuvo una mayor puntuación media de SAPS 3 en el grupo CFS $\geq$  4 anciano (59.8 DE 13.9) respecto al grupo más joven (54.9 DE 15.7) con un p-value = 0.017. El tiempo de estancia previa al ingreso en la UCI no difiere estadísticamente en ambos grupos y tampoco se registraron diferencias significativas

en lo que respecta al soporte aplicado y a las complicaciones en la UCI debidas al efecto de ser anciano frente a no serlo (VMI  $p=0.112$ , VMNI  $p=0.272$ , hemofiltración  $p=0.049$ ) ni en el desarrollo de *delirium* ( $p=0.508$ ) entre los frágiles y prefrágiles jóvenes y ancianos.

En las principales variables de resultado estudiadas tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria ( $p= 0.738$ ), la mortalidad hospitalaria ( $p= 0.382$ ) ni el porcentaje de reingresos ( $p= 0.186$ ).

Tabla 16 Resultados de análisis bivariado en pacientes CFS $\geq 4$  según la categoría de edad

Pacientes CFS $\geq 4$ , N= 321	< 65 años n= 59	$\geq 65$ años n= 262	p-valor
<b>Características al ingreso <sup>a</sup></b>			
Puntuación CFS	4.5 (1.1)	4.7 (1.0)	0.062
SAPS 3 (puntos)	54.9 (15.7)	59.8 (13.9)	0.017
Estancia pre UCI (días)	3.5 (7.8)	2.9 (6.8)	0.129
<b>Soporte y complicaciones UCI <sup>b</sup></b>			
VMI	27 (46%)	91 (35%)	0.112
VMNI	14 (24%)	46 (18%)	0.272
TDER	9 (15%)	19 (7%)	0.049
<i>Delirium</i>	5 (8%)	30 (11%)	0.508
<b>Resultados al alta</b>			
Estancia Hospitalaria <sup>a</sup>	11.8 (15.4)	11.6 (13.4)	0.738
Mortalidad Hospitalaria <sup>b</sup>	9 (15%)	53 (20%)	0.382
Reingresos <sup>b</sup>	5 (8%)	11 (4%)	0.186

Notas: <sup>a</sup> media, DE. <sup>b</sup> n, (%); CFS: Escala de Fragilidad Clínica; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; VMI: Ventilación mecánica invasiva. VMNI Ventilación mecánica no invasiva. TDER técnica de depuración extrarrenal

## 8 DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el impacto que ejercen la fragilidad y la prefragilidad en la mortalidad hospitalaria y en los resultados relacionados con la evolución del paciente y el proceso de atención durante un ingreso en la UCI.

Dado que en estudios previos se halló una mayor presencia de decisiones de LTSV tomadas entre los pacientes frágiles ingresados en la UCI, se ha seleccionado como objetivo principal del estudio, dependiente de la fragilidad y la prefragilidad, la mortalidad hospitalaria frente a la mortalidad en la UCI. De esta forma, se ha incluido la mortalidad oculta o diferida que puede producirse tras el alta de la UCI en aquellos casos en que los pacientes han sido dados de alta de la unidad y finalmente han fallecido en planta.

La motivación de ampliar el conocimiento existente sobre la fragilidad en el paciente crítico explica la introducción de dos decisiones clave:

- 1) Categorizar la muestra en tres grupos (No frágil, Prefragil, Frágil) ha permitido investigar de forma independiente el papel de la prefragilidad frecuentemente excluida de los estudios. Esta decisión está justificada según la última modificación (2020) de la escala de fragilidad clínica CFS (versión 2.0) que se ha realizado sobre la puntuación 4. Esta pasa de ser etiquetada como pre frágil o “Vulnerable” a ser considerada fragilidad muy leve(190). Este nuevo nivel de fragilidad es el más prevalente(191) y también se asocia con peores resultados respecto a la robustez siendo frecuentemente excluida de los estudios de fragilidad en los que se categoriza en dos grupos (Frágil CFS $\geq$  5 vs No frágil CFS 1-4).
- 2) El estudio de la prefragilidad y la fragilidad sin restricción de edad permite alcanzar un conocimiento más profundo de estas condiciones ya que con frecuencia sus resultados podrían verse influenciados por otras condiciones típicamente geriátricas como la comorbilidad.

Gracias a este doble enfoque, se ha podido exponer una amplia variedad de características vinculadas a estos pacientes en relación con el proceso previo de ingreso en la UCI, el tratamiento y las prácticas aplicadas, y las complicaciones sucedidas. Destacan los resultados obtenidos en la categoría prefrágil (CFS = 4) por su prevalencia tres veces superior a la de la fragilidad y su valor pronóstico de mortalidad y de peores resultados, lo que la convierte en un factor de riesgo de interés en el paciente crítico.

A pesar de que la fragilidad es un síndrome más común en personas mayores, el análisis demuestra que tanto la prefragilidad como la fragilidad suponen un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria para los pacientes que las sufren, incluyendo a los no ancianos, entendidos como menores de 65 años. Ante este hallazgo, hemos completado el estudio realizando un análisis dirigido a identificar los factores que explican este fatal desenlace de estas dos categorías. Se han identificado factores desarrollados antes del ingreso en la UCI y factores desarrollados durante el ingreso en la UCI que explican este aumento de la mortalidad hospitalaria y que podrían ser objetivo de futuras intervenciones.

Finalmente, se ha evaluado el efecto de la edad sobre los principales resultados obtenidos, demostrándose una mayor gravedad al ingreso en los pacientes ancianos frágiles y prefrágiles, en comparación con los no ancianos, sin otras diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la intensidad del tratamiento o a las complicaciones atribuidas a la edad.

#### 8.1.1 Comparación con literatura previa

#### 8.1.2 Características de la muestra

Como punto de partida del estudio se llevó a cabo un análisis descriptivo del total de la muestra para lo cual se incluyeron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva en la UCI del Hospital del Henares desde octubre de 2016 hasta 1 de mayo de 2019, en total 1534 pacientes. Siguiendo el protocolo de investigación fueron excluidos 72 pacientes (5%) por ser trasladados a otro centro con pérdida de seguimiento de los mismos o por ausencia de consentimiento informado firmado, siendo finalmente los datos de 1462 pacientes analizados.

La prevalencia de la fragilidad y prefragilidad en nuestra muestra es del 17% prefragil y 5% frágil. A pesar de que el valor de la prevalencia varía ampliamente según las poblaciones y las herramientas de detección empleadas, este hallazgo es inferior al encontrado en la literatura en la que oscila entre el 14 y el 60% siendo la media del 30% (172). La incidencia de la fragilidad y prefragilidad se incrementa con la edad por lo que la mayoría de los estudios incluyen pacientes ancianos o muy ancianos para estudiar este síndrome elevando la prevalencia media de la fragilidad en la bibliografía (192). Esta estrecha relación entre edad y la prevalencia de la fragilidad se mantiene en nuestra muestra con una propensión a aumentar en el grupo anciano, mayores o igual a 65 años, (No frágil 47% vs. Prefrágil 81% vs. Frágil 85%) y una propensión a

disminuir su prevalencia en menores de 65 años, (53% vs. 48% vs. 15%  $p < 0.001$ ). En un estudio a gran escala realizado por ANZICS en la que incluyeron 234 568 pacientes ingresados en UCI sin límite de edad, se registró una prevalencia de fragilidad medida por CFS del 19% (193) con una media de edad 62.4 años, similar a la obtenida en nuestra muestra 63.6 años.

La gravedad media de la muestra total al ingreso medida por SAPS 3 es 48.3 (DE 14.5), similar a la media de SAPS 3 encontrada en un amplio estudio multicéntrico europeo(194)  $35.0 \pm 17.2$  cumpliendo con proporciones similares de tipo de pacientes.

Se incluyeron también las estancias más cortas (UCI < 72 h) con la finalidad de no perder complicaciones ya que, en estos pacientes, aunque en menor grado también se suceden complicaciones como el deterioro post-UCI visto hasta 6 meses después de abandonar la UCI en un reciente estudio (195).

La media de días de ingreso en UCI es de 4.1 (6.0) y de hospitalaria de 9.7 (12.5) observándose una baja mortalidad en UCI del 3.2% y hospitalaria 6.2% con una tasa de reingreso del 3%. Es conocida la variabilidad de resultados según las características de los diferentes hospitales(196,197). En nuestro caso se trata de un hospital general con menos de 500 camas en la que la UCI cuenta con la presencia de una Unidad de Cuidados Intermedios dentro de la Unidad y con actividad de Extendida de Medicina Intensiva (“Proyecto UCI Sin Paredes”) para asistir a la identificación precoz del deterioro clínico fuera de la UCI siendo ambos factores contribuyentes en nuestro centro de los resultados de mortalidad y estancia(198,199).

Este primer análisis ha permitido obtener una visión general del total de la muestra y enfatizar en la necesidad de analizar el papel que desempeñan la prefragilidad y la fragilidad en los resultados de los pacientes ingresados en la UCI.

### Papel de la prefragilidad y fragilidad en el paciente ingresado en UCI.

Como método de evaluación del impacto que tiene la fragilidad y la prefragilidad en el paciente ingresado en UCI, se han incluido un amplio registro de variables relacionadas con la situación previa al ingreso en UCI y la gravedad al ingreso, así como una amplia variedad de datos relacionados con el proceso de atención durante el ingreso (fracasos orgánicos, soporte administrado, complicaciones) y el desenlace al alta hospitalaria.

Para esta fase de la investigación se han categorizado todos los resultados de puntuación CFS obtenidos de cada paciente en tres grupos que definen la presencia de fragilidad, prefragilidad o robustez. Estas tres categorías se muestran en el siguiente orden en las tablas que se exponen en adelante: categoría "No frágil" incluye a todos los pacientes con puntuación CFS entre 1 y 3, categoría "Prefrágil" el grupo de pacientes con puntuación CFS igual a 4 y categoría "Frágil" referida a los casos con CFS igual o mayor de 5.

Como se ha mencionado anteriormente, se podría cuestionar el empleo de la escala CFS en pacientes menores de 65 años ya que fue validada en mayores de 65 años en el estudio realizado en Canadá en 2005(22). Debido a la aceptación de esta herramienta en las unidades de cuidados intensivos y a la utilidad de conocer el grado funcional de los pacientes, han comenzado a publicarse estudios que abogan por su utilización de forma indiscriminada. El más representativo es el multicéntrico dirigido por la Sociedad Australiana y Nueva Zelanda de Medicina Intensiva, ANZIC(193) que aplica la misma escala CFS de forma rutinaria obtenida a través de una base de datos, a todos los pacientes ingresados en UCI, proporcionando una imagen más completa del efecto de la fragilidad sobre el paciente crítico y confirmándose la relación existente entre la presencia de fragilidad y los peores resultados también en pacientes jóvenes.

De los datos extraídos del presente análisis categorizado obtenemos según lo esperado, una mayor presencia de pacientes ancianos mayores de 65 años y de mujeres entre los frágiles y prefrágiles, compatible con publicado en la bibliografía(15,200,201). Aunque se incluyeron ingresos de origen médico y quirúrgico tanto urgentes como programados, según el modelo multivariable la fragilidad está representada por los pacientes médicos (RR 2.32 95% CI  $p=0.012$ ).

La fragilidad es un concepto frecuentemente asociado pero diferente al de comorbilidad (202) La presencia de comorbilidades, aunque también podría influir en una peor recuperación del paciente, parece que comparado con la fragilidad presenta un menor poder de predicción de mortalidad(156,203). El análisis de las comorbilidades ejecutado en la presente muestra, sugiere que la presencia de comorbilidades no se asocia con una mayor mortalidad, y que ambos grupos prefrágil y frágil, presentaron una mayor probabilidad asociar comorbilidades según el análisis multivariante. Este análisis identifica un riesgo relativo significativo de presentar una comorbilidad respiratoria o renal dentro de los pacientes prefrágiles y frágiles. Bagshaw et al (182) señala la comorbilidad del tejido conectivo y de insuficiencia cardiaca como las más características de los pacientes jóvenes frágiles, así como

otros estudios señalan a la fragilidad como una manifestación clínica de la comorbilidad cardiovascular, especialmente de la insuficiencia cardíaca(65).

A pesar de disponer de actividad de servicio de UCI extendida incluidos los fines de semana, hemos encontrado que el hecho de ser frágil y prefrágil aumentó el riesgo de ingresar durante turno festivo (no frágil 20%, prefrágil 27%, frágil 41%  $p < 0.001$ ), tener una estancia previa al ingreso en UCI (días) mayor (No frágil 1.1 vs prefrágil 2.9 vs frágil 3.7  $p < 0.001$ ) e ingresar en UCI en situación de mayor gravedad medido en puntuación SAPS 3 (No frágil 45.3 vs prefrágil 57.9 vs frágil 62.7  $p < 0.001$ ) y con mayor disfunción orgánica (SOFA No frágil 2.3 vs prefrágil 4.5 vs frágil 5.3  $p < 0.001$ ). Dichos hallazgos fueron confirmados en el análisis multivariante y acordes a la teoría fisiopatológica extendida de una menor reserva biológica de carácter multisistémico(61) como origen de la fragilidad. En base a estos resultados, surge la posibilidad de que el hecho de ser frágil o prefrágil sea determinante para un deterioro clínico hospitalario más rápido y más profundo ante un mismo factor estresante que el visto en un paciente no frágil, pudiendo ser esta una población beneficiaria de una vigilancia estrecha del deterioro clínico previo al ingreso en la UCI y de ingreso precoz en la UCI especialmente durante los fines de semana cuando existe un menor apoyo médico en nuestro Centro.

El motivo de ingreso en UCI, aunque fue significativo en el análisis multivariante no fue seleccionado por el modelo multivariante, por lo que parece que juega un papel pronóstico menor respecto a otros factores como la gravedad orgánica al ingreso, al igual que se evidenció en un subanálisis del estudio VIP 1(204).

Dentro de las medidas aplicadas en UCI y las complicaciones analizadas, ser portador de bacterias multirresistentes ha sido uno de los factores más fuertemente asociado a ambos grupos (prefrágil y frágil), especialmente de los frágiles comparado con los no frágiles con un RR 4.42 (CI 95% 1.91 – 10.26;  $p = 0.001$ ), sin que conlleve un aumento del riesgo de mortalidad. Es probable que este resultado sea la consecuencia de varios condicionantes típicamente descritos en esta población como unos tiempos de estancia hospitalaria más prolongados o una mayor necesidad de institucionalización y de uso de recursos sanitarios, sobre un perfil de paciente en el que subyace un estado inflamatorio crónicamente alterado(57,77,79,85). No hemos investigado estos factores por lo que esta asociación entre colonización por bacterias multirresistentes y prefragilidad y fragilidad debería confirmarse en estudios futuros.

Se observan diferencias en el soporte orgánico administrado entre los tres grupos según el modelo multivariable con un mayor riesgo de empleo de ventilación mecánica

no invasiva en los prefrágiles RR 4 (CI 95% 2.35-6.83  $p < 0.001$ ) y frágiles RR 3.26 (1.41-7.51  $p = 0.006$ ) respecto a los no frágiles. Aunque en el análisis bivariante se observaron diferencias significativas con una mayor propensión en el uso de ventilación mecánica invasiva conforme aumenta la categoría y más tiempo de ventilación mecánica, estas diferencias no fueron confirmadas por el análisis multivariante. No se observan diferencias significativas en el resto de factores estudiados como en la tasa de re intubación ni en la realización de traqueostomía. Al comparar el soporte aplicado a los pacientes  $CFS \geq 4$  según los dos segmentos de edad estudiados (mayor o igual a 65 años o menor de 65 años) no se han observado diferencias en el tratamiento según el grupo de edad.

La intensidad de la terapia aplicada en UCI a esta población es inconsistente en la literatura científica, observándose variabilidad entre estudios. En la revisión sistemática realizada por Muscedere(172) y en el estudio multicéntrico en pacientes jóvenes críticos de Bagshaw(182), no se encontraron diferencias entre el empleo de ventilación invasiva ni de aminas mientras que Darval et al(193) encontró un menor empleo de ventilación mecánica invasiva en pacientes más frágiles frente a otros soportes orgánicos en los frágiles. Zampieri et al (145) en un multicéntrico realizado en Brasil encontró un mayor soporte orgánico en esta población. Estas diferencias entre estudios, podrían deberse a diferentes prácticas hospitalarias, preferencias de los pacientes y factores culturales entre países.

El desarrollo de *delirium* ha sido la única complicación que ha encontrado asociación con la prefragilidad y fragilidad, aumentando su presencia según la categoría. Se ha registrado una incidencia global del 6.3% que asciende al 8.4% a partir de los 74 años en el total de la muestra; en cambio dentro del grupo  $CFS \geq 4$  no se ha determinado una diferencia significativa sobre la incidencia de *delirium* en función del grupo de edad, lo que subraya el desarrollo de esta complicación entre los pacientes jóvenes que son frágiles y prefrágiles. En nuestra Unidad se aplica un protocolo de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz del *delirium* basado en el e-CASH (Confort using Analgesia, minimal Sedatives and maximal Humane care)(205) y se identifica el *delirium* mediante el uso de la escala CAM-ICU(189) cada ocho horas.

Debido a la relevancia de esta asociación entre *delirium* y fragilidad hemos realizado un subestudio (206) paralelo basado en el seguimiento de esta muestra, en el que se documenta que el desarrollo de *delirium* en los pacientes frágiles podría tener implicaciones tras el alta de UCI a modo de un mayor retraso en la recuperación de puntuaciones de funcionalidad como la CFS y que implicaría una peor calidad de vida evidenciada hasta dos años desde el alta hospitalaria.

Nuestros resultados son consistentes con el hallazgo visto por Darval et al (193) en el que la presencia de delirio se ve aumentada en los pacientes frágiles (CFS) de forma global, sin límites de edad al igual que sucede en los pacientes con prefragilidad, y que esta asociación se ve especialmente más acentuada en categorías avanzadas de fragilidad (CFS  $\geq$  6).

Para resumir esta cuestión, se acumula cada vez más evidencia que señalan a la fragilidad como un factor de riesgo de desarrollo de *delirium* en UCI (207) por lo que la relación entre delirio y fragilidad debería seguir estudiándose y los estados prefrágiles deberían ser también considerados para la instauración de las medidas de prevención e identificación del *delirium* independientemente de la edad y por lo tanto incluyendo a los pacientes jóvenes.

Mediante el modelo de análisis multivariante de las tres categorías (no frágil, prefrágil y frágil) se ha determinado una estancia significativamente mayor en UCI y del ingreso hospitalario en la categoría de prefragilidad y fragilidad y dicho tiempo de estancia no se ve modificado por la edad dentro de los pacientes prefrágiles y frágiles.

Este aumento en las estancias según los datos analizados, podría ser una de las consecuencias negativas derivadas de las circunstancias que han rodeado a la prefragilidad y fragilidad en esta muestra como ha sido el mayor estado de gravedad y de disfunciones orgánicas al ingreso en UCI, la mayor presencia de comorbilidades, el mayor desarrollo de fracasos orgánicos, el desarrollo de *delirium* y la colonización por bacterias multirresistentes respecto a los no frágiles. En contraposición a lo que cabría esperar según el componente de sarcopenia conocido en estos pacientes, no hemos documentado en este estudio una mayor incidencia de debilidad adquirida en UCI ni en el tiempo de ventilación mecánica invasiva.

El objetivo principal de esta tesis ha sido el de evaluar el efecto de la prefragilidad y fragilidad sobre la mortalidad hospitalaria que ha destacado frente al resto de factores estudiados por presentar la asociación estadística más fuerte con ambas condiciones (prefragilidad y fragilidad) tras incluir a pacientes de cualquier edad.

Por ende, tras el desarrollo del análisis multivariable se confirma el valor pronóstico de mortalidad obtenido de la implementación de un screening rutinario de fragilidad que ha incluido a pacientes jóvenes y la posterior categorización en tres grupos, que además ha permitido analizar de forma independiente el papel de la prefragilidad, a diferencia de la categorización habitual en dos grupos (CFS  $\geq$  5 vs CFS  $<$  5) realizada en gran parte de los estudios.

Los datos obtenidos sugieren que el hecho de ser prefrágil o frágil e ingresar en UCI confiere un riesgo superior de mortalidad hospitalaria frente a la dada en pacientes robustos y que esta tasa no se ve modificada de forma significativa según los dos grupos de edad. Aunque se identifica en el análisis univariante una tendencia significativamente mayor de mortalidad también en UCI es finalmente la mortalidad hospitalaria la seleccionada por el análisis multivariante del que se extrae un RR 4.4 (95% IC 2.22-7.74  $p < 0.001$ ) de mortalidad en los pacientes prefrágiles y un RR 5.88 (95% IC 2.45-14.10  $p < 0.001$ ) en los frágiles tras el ingreso en UCI.

Se acumula evidencia, principalmente de estudios observacionales, que respalda una mayor mortalidad en pacientes ancianos frágiles ingresados en UCI(139,141,166,208). No obstante, esta mortalidad podría estar influenciada por otros factores que se sintetizan a continuación. La edad y las diferencias de intensidad de tratamiento aplicado podrían explicar parte de estas diferencias, Darvall et al observó en su cohorte que los pacientes frágiles menores de 50 años presentaban una menor mortalidad en comparación con los mayores de 50 años, acompañándose de una mayor intensidad de tratamiento en el grupo con mejor supervivencia. Sin embargo, este efecto no se observó en todos los grupos de edad jóvenes en la cohorte de De Geer(209). Además, se ha observado en otros estudios una mayor tendencia a aplicar medidas de limitación de soporte vital (LTSV) en los pacientes ancianos frágiles y en los más graves (156), documentándose una gran variabilidad del número de estas decisiones según la edad, desde el 13% en jóvenes frágiles hasta 59% en ancianos(209).

En nuestro análisis comparativo de los pacientes  $CFS \geq 4$  en pacientes, tanto en aquellos de  $\geq 65$  años como en los menos de 65, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria en función de la edad, ni en la intensidad de tratamiento suministrado, las complicaciones ni en las puntuaciones medias de CFS. Estos hallazgos deben interpretarse con precaución, ya que la definición de fragilidad se ha categorizado y no se ha graduado según la puntuación CFS pudiendo existir diferencias no encontradas debidas a la edad en niveles más avanzados de fragilidad; en un multicéntrico europeo (156) el riesgo de mortalidad aumenta por cada punto de la escala CFS en pacientes mayores de 80 años al igual que lo encontrado en pacientes de todas las edades en la cohorte de Darvall et al(193).

El hecho de no identificar diferencias significativas en la tasa de reingreso en estos pacientes, junto con una mortalidad significativamente elevada hospitalaria, apunta a

posible salida de los pacientes con orden de no RCP, dicho valor en nuestra población no ha sido registrado.

### 8.1.3 Análisis de la mortalidad en frágiles

Para profundizar en el mayor riesgo de mortalidad hospitalaria detectada en estos pacientes, hemos desarrollado un último análisis que identifica aquellos factores que en nuestra muestra se asocian a este desenlace. Dos de estos factores se presentan previo al ingreso en UCI: el tiempo de estancia previa al ingreso en UCI (punto de corte óptimo: 4.5 días; 95% CI: 1.6 - 7.4), y la mayor gravedad orgánica medida al ingreso (SAPS 3 punto de corte óptimo: 64.5; 95% CI: 63.6 - 65.4). Estos resultados apoyan los sugeridos en otros estudios, que recomiendan la identificación temprana de la fragilidad para mejorar los resultados de los pacientes hospitalizados de mayor edad(210) siendo recomendable el empleo de instrumentos de detección (170,211) El retraso del ingreso en UCI es un conocido factor de riesgo de mortalidad (212–214), y aunque en nuestro centro realizamos una labor de Servicio Extendido de Medicina Intensiva los siete días de la semana, a tenor de estos hallazgos nos preguntamos si esta población sufre de retraso en el ingreso en UCI respecto a los pacientes no frágiles, dado que no estaban previamente identificados.

Tras el ingreso en UCI, dos de todos los fracasos orgánicos estudiados se identificaron como los factores que se han asociado con la mortalidad hospitalaria ( $CFS \geq 4$ ). El primero es el deterioro hematológico (trombocitopenia  $< 100.000/10^3/mm^3$ ).

El aumento de requerimientos transfusionales fue otro resultado objetivado por Zampieri et al(145) y actualmente se considera la fragilidad como un factor de riesgo de hemorragia mayor en pacientes ancianos con cardiopatía isquémica(215) y de mayor mortalidad por sangrado (26) pudiendo la fragilidad, desempeñar un papel importante en la estratificación del riesgo hemorrágico. Según plantean diferentes Sociedades Científicas(216) es necesario el desarrollo de un consenso internacional sobre el manejo del riesgo de sangrado y trombosis en estos pacientes.

El segundo factor identificado con mortalidad entre estos pacientes es el desarrollo de deterioro neurológico ( $GCS \leq 12$ ) durante el ingreso en UCI. En nuestra Unidad no existe actividad neuroquirúrgica, la presencia de coma al ingreso es del 3.4%, y la de delirium del 6.4%. En diferentes investigaciones, se han encontrado alteraciones fisiopatológicas que podrían sustentar la asociación entre la presencia de fragilidad y el desarrollo de ciertas afectaciones del sistema nervioso central(104) entre las que

podría estar el desarrollo de *delirium*(108). Desconocemos si estas alteraciones a nivel del transporte de proteínas, mitocondrial, sinapsis neuronal(105) y microglía están implicadas en la asociación entre deterioro neurológico y mortalidad en los pacientes frágiles.

#### 8.1.4 Implicaciones futuras

La fragilidad y la prefragilidad son condiciones frecuentes en los ingresos en la UCI, y su frecuencia es hasta tres veces mayor. Aunque se han asociado peores resultados con niveles altos de CFS, los niveles de fragilidad incipiente (CFS = 4) también presentan resultados adversos, con una peor evolución en la UCI y una mayor mortalidad hospitalaria. En nuestra muestra, los pacientes ingresan más tarde y en una situación de mayor gravedad, a pesar de disponer de un servicio de Medicina Intensiva con vigilancia prospectiva del deterioro clínico en planta. Sería beneficioso confirmar estos resultados en estudios futuros que den respuesta a las incógnitas sobre el manejo de estos pacientes antes del ingreso en la UCI. ¿Estamos ante una población con mayor riesgo de deterioro clínico en planta?

La importancia del retraso en el ingreso en la UCI de estos pacientes podría ser deletéreo y el beneficio de una atención planificada centrada en el paciente sigue siendo una necesidad específica de este grupo de riesgo que aún no se ha resuelto. Además, una vez instaurado el deterioro orgánico, el pronóstico de estos pacientes se ensombrece y nuestro principal objetivo debe ser entonces lograr una atención planificada centrada en el paciente, siendo quizá la aportación más importante a este grupo de riesgo. Para ello, el reconocimiento precoz de estos pacientes y de su deterioro podría ser una herramienta útil.

Durante el ingreso en la UCI, los factores asociados a una mayor mortalidad en los pacientes  $CFS \geq 4$  han sido dos de los fracasos orgánicos investigados, lo cual podría ser consecuencia de la menor reserva fisiológica en múltiples sistemas, característica de estos pacientes. Ambos fracasos podrían detectarse y tratarse de forma precoz, por ejemplo, mediante una evaluación minuciosa de la polifarmacia, factor de riesgo conocido de delirium y de trombocitopenia inducida por fármacos. Otra cuestión pendiente de resolver es el manejo del riesgo trombótico y del sangrado, aclamado por otras sociedades científicas como una importante medida preventiva y como riesgo de yatrogenia en estos pacientes.

A partir de los resultados obtenidos del estudio, se han generado diferentes líneas de actuación, que implican un cambio en nuestro día a día. En primer lugar, hemos realizado una sesión exponiendo los resultados con la Unidad de Geriatría del Hospital con el propósito de identificar la fragilidad desde Urgencias mediante una herramienta de screening. Tras una primera identificación Geriatría, continuará con una evaluación integral de la fragilidad para la confirmación del diagnóstico y seguimiento posterior a través de la consulta de fragilidad. Desde la organización hospitalaria, se realizará un protocolo multidisciplinar hospitalario para el manejo de la fragilidad que incluya la planificación de recursos, y diseñando un plan de atención de salud que garantice la continuidad de la atención dentro del hospital con el objetivo final de devolver al paciente la mejor situación funcional posible.

En el futuro, queda por evaluar si estos proyectos afectarán a la morbilidad y mortalidad, y otros parámetros relacionados con el proceso de atención.

#### 8.1.5 Limitaciones

Este estudio presenta limitaciones y fortalezas derivadas del diseño unicéntrico observacional. Por un lado, nos ha permitido controlar y supervisar de forma directa la obtención de la variable independiente (CFS) y no indirectamente a través de una base de datos, así como favorecer la homogeneidad de los datos y la consistencia de la gestión aplicada con una escasa pérdida de casos (5%). Previamente todos los integrantes del estudio habían sido formados mediante una sesión formativa en la fragilidad y la escala CFS.

Por otro lado, el tamaño muestral nos ha impedido realizar un análisis del espectro de la fragilidad (9 puntos) limitando los resultados. No obstante, nos parece una fortaleza haber incluido en el análisis una categorización en tres grupos en lugar de dos, y poder identificar el efecto de la prefragilidad de forma independiente en los pacientes ingresados en UCI sin límites de edad.

Como cualquier diseño unicéntrico, la organización del Servicio de UCI, las prácticas de ingreso y de atención en UCI pueden haber influenciado en los resultados. Seguimos los estándares de atención vertidos por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva siendo las medidas principales, el control de analgesia y sedación (e-Cash concept), screening de delirium cada 8 horas (CAM-UCI), movilización precoz y fisioterapia los días entre semana, monitorización nutricional, valoración precoz de la retirada de la ventilación mecánica y horario de acompañamiento familiar extendido.

Cabe destacar la actividad realizada por el Servicio Extendido de Medicina Intensiva que promueve la detección precoz del deterioro clínico en el hospital y trata de evitar el retraso en el ingreso en UCI si este es necesario.

Si bien la mortalidad hospitalaria global es baja (6%) para su mejor comprensión sería necesario un registro de las decisiones de limitación del esfuerzo terapéutico, y evaluar las actitudes culturales, las decisiones centradas en la persona y el efecto que tiene la fragilidad sobre estas decisiones siendo esta, a nuestro juicio una limitación del diseño no pudiéndose aportar el sesgo de selección previo al ingreso en UCI o de tratamiento.

## 9 CONCLUSIONES

El objetivo de este proyecto fue determinar si existe asociación entre la presencia de fragilidad y prefragilidad, identificada en todos los pacientes con independencia de su edad al ingreso en la UCI, y la mortalidad hospitalaria, así como discernir el efecto que ejercen estas condiciones sobre el curso clínico y los resultados de estos pacientes. Finalmente, se evaluó si estos efectos se ven modificados por la edad.

Para ello, fue necesario identificar el nivel de fragilidad, medido al ingreso en la UCI, mediante la aplicación de la puntuación de la Escala de Fragilidad Clínica (CFS 9 puntos), una herramienta de detección de fragilidad desarrollada por Rockwood en 2005 en el Estudio Canadiense de Puntuación de la Escala de Salud y Envejecimiento, que ha demostrado ser predictiva de la mortalidad a 5 años en pacientes comunitarios mayores de 65 años.

Esta identificación nos permitió desarrollar la presente investigación, en la que adoptamos la perspectiva introducida por Bagshaw en 2011, que introduce el estudio de la medición de la fragilidad al ingreso en la UCI para adquirir información pronóstica de los pacientes frágiles ancianos críticos.

Desde este enfoque, y mediante los diferentes análisis comparativos realizados, se alcanzan las siguientes conclusiones, basadas en la hipótesis principal y secundaria:

1. Se confirma la hipótesis principal planteada en la tesis, demostrándose la existencia de una fuerte asociación entre la presencia de prefragilidad y fragilidad, y el mayor riesgo de mortalidad hospitalaria respecto a la robustez entre los pacientes ingresados en la UCI, independientemente de la edad.

2. Se confirma la asociación entre fragilidad ( $CFS \geq 5$ ) y prefragilidad ( $CFS = 4$ ) con una peor evolución clínica de los pacientes que precisan ingreso en la UCI respecto a aquellos que no lo son (robustos), independientemente de la edad. Varios han sido los determinantes detectados que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes, siendo estos:

- Un estado de mayor deterioro clínico en el momento del ingreso en UCI, objetivado según la escala SAPS 3.
- Mayor deterioro orgánico medido por la escala SOFA al ingreso en el grupo prefrágil.
- Riesgo superior de ingreso durante días festivos o sábado y domingo en los frágiles.

- Estancia hospitalaria mayor.
- Estancia previa a la UCI superior.
- Riesgo superior de desarrollo de delirium en la UCI.
- Mayor riesgo de colonización por microorganismos multirresistentes.
- Necesidad superior de necesitar soporte respiratorio de tipo no invasivo.
- Finalmente, una mortalidad hospitalaria mayor.

Para profundizar en la comprensión de los resultados obtenidos y de las hipótesis planteadas en la tesis, hemos investigado otros objetivos y análisis adicionales que pueden explicar los desenlaces principales:

1. Del análisis descriptivo inicial del total de la cohorte se obtiene como observación principal la prevalencia superior (más de tres veces) de la prefragilidad frente a la prevalencia de la fragilidad con una edad media de la muestra de 63.6 años (DE 14.9) y una puntuación CFS media de 2.8 (DE 1.2).
2. Las características que definen a los pacientes prefrágiles y frágiles, extraídas del análisis multivariante, demuestran que estos pacientes son, en su mayoría, mujeres mayores de 65 años que han ingresado, con más frecuencia durante un día festivo. El tipo de ingreso más significativo es el médico y la estancia hospitalaria previa al ingreso en la UCI es más prolongada. Se caracterizan por una mayor presencia de comorbilidades en sus antecedentes. Tienen más frecuentemente bacterias multirresistentes, y se ha aplicado soporte orgánico respiratorio de tipo ventilación mecánica no invasiva. Finalmente, han requerido una estancia hospitalaria posterior a la UCI más prolongada y una mortalidad hospitalaria significativamente más elevada.
3. Hemos investigado los factores que se han asociado con el fallecimiento durante la estancia hospitalaria de estos pacientes (prefrágiles y frágiles), identificándose factores determinantes ya presentes antes del ingreso en la UCI y otros desarrollados durante dicho ingreso. Previo al ingreso en la UCI, es determinante el mayor estado de afectación general (SAPS 3), con un punto de corte calculado que ofrece una mayor sensibilidad, 64,5 puntos (IC 95%: 63,6 - 65,4), y una estancia previa a la UCI más prolongada, con una estancia pre-UCI óptima para la mortalidad de 4,5 días (IC 95%: 1,6 - 7,4). Una vez ingresados en la UCI, los factores asociados a la mortalidad han sido el desarrollo de fracasos orgánicos, en concreto, el fracaso hematológico, identificado en forma de trombocitopenia, y el deterioro neurológico, objetivado según el descenso de puntuación en la escala de coma de Glasgow.

4. En el último análisis se investigó la posible influencia de la edad sobre los resultados obtenidos en estos pacientes, determinándose que el grupo de pacientes prefrágiles y frágiles de más de 65 años presenta un mayor deterioro clínico previo al ingreso en la UCI que el grupo de menos de 65 años, pero sin observarse otras diferencias atribuibles a la edad sobre los resultados de estos pacientes.

Gracias al presente estudio, somos capaces de alcanzar un mayor grado de comprensión sobre las implicaciones de la prefragilidad y la fragilidad en el paciente ingresado en UCI y sobre los factores que pueden influir en sus resultados, así como describir a estos pacientes y sus necesidades.

A raíz de los sucesivos análisis realizados se han identificado posibles dianas de intervención sobre ellos que podrían ser beneficiosos sobre los desenlaces determinados previamente al ingreso en UCI y durante el ingreso en UCI.

Si bien este estudio aborda la fragilidad desde tres categorías, “no frágil”, “prefrágil” y “frágil”, con la ventaja adicional de poder evaluar de forma independiente la prefragilidad sería prudente trasladar la investigación a otro nivel ampliando la información arrojada sobre estas cuestiones mediante la elaboración de un análisis de la escala de Fragilidad Clínica pero desde la graduación completa, sin categorización, para lo cual sería indispensable la colaboración de otras Unidades de Cuidados Críticos.

Con esto nos referimos a la realización de un estudio multicéntrico cuyo objetivo sea el de determinar si los resultados obtenidos son coincidentes, alcanzando una mejor comprensión de las implicaciones y resultados asociados con la fragilidad y prefragilidad de los pacientes ingresados en UCI obtenidos en esta investigación y más concretamente en el segmento de aquellos más jóvenes en estado crítico de los que existe un escaso conocimiento.

Esperamos que esta tesis sea de utilidad y ayude a tomar las medidas necesarias para implementar el reconocimiento rutinario de la fragilidad en la práctica habitual de las Unidades de Cuidados Intensivos y que los resultados obtenidos puedan contribuir a una toma de decisiones basada en la mejor evidencia, guiar en la investigación centrada en las intervenciones y a gestionar las expectativas de supervivencia con los profesionales, los pacientes y sus familiares.

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Vollset SE, Goren E, Yuan CW, Cao J, Smith AE, Hsiao T, et al. Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1285–306.
2. Social Department of Economic and, Affairs UN. World Population Prospects 2022 [Internet]. 2022. Available from: [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022\\_summary\\_of\\_results.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf)
3. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? In 2020. p. 1–7.
4. Rozzini R. Aging clinical problems: a difficult balance between age and frailty. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016 Jun 22;84(1–2).
5. Crimmins EM, Beltrán-Sánchez H. Mortality and morbidity trends: is there compression of morbidity? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2011 Jan;66(1):75–86.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.
7. Gavazzi G. Fragilité et vieillissement, concept et définitions. *La Revue de l’Infirmière*. 2017 Dec;66(236):18–20.
8. Pranikoff S, Ayer Miller VL, Heiling H, Deal AM, Valle CG, Williams GR, et al. Frail young adult cancer survivors experience poor health-related quality of life. *Cancer*. 2022 Jun 15;128(12):2375–83.
9. Walsh B, Fogg C, Harris S, Roderick P, de Lusignan S, England T, et al. Frailty transitions and prevalence in an ageing population: longitudinal analysis of primary care data from an open cohort of adults aged 50 and over in England, 2006–2017. *Age Ageing*. 2023 May 1;52(5).
10. 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 Aug;60(8):1487–92.
11. O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso Á, Van der Heyden J, Ranhoff AH, Lamprini-Koula M, et al. Prevalence of frailty at population level in European

- ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita*. 2018;54(3):226–38.
12. 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 Aug;60(8):1487–92.
  13. Hubbard RE, Rockwood K. Frailty in older women. *Maturitas*. 2011 Jul;69(3):203–7.
  14. Oksuzyan A, Brønnum-Hansen H, Jeune B. Gender gap in health expectancy. *Eur J Ageing*. 2010 Dec 4;7(4):213–8.
  15. Romero-Ortuno R, Fouweather T, Jagger C. Cross-national disparities in sex differences in life expectancy with and without frailty. *Age Ageing*. 2014 Mar;43(2):222–8.
  16. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-Year Outcomes of Frailty in Older Adults in Relation to Deficit Accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):681–7.
  17. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009 Jun 1;64A(6):675–81.
  18. Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. The Hispanic Paradox and Predictors of Mortality in an Aging Biethnic Cohort of Mexican Americans and European Americans: The San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Sep;61(9):1522–9.
  19. González-Vaca J, de la Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, Arjonilla-García MD, Varela-Pérez R, Oliver-Carbonell JL, et al. Frailty in Institutionalized older adults from Albacete. The FINAL Study: Rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas*. 2014 Jan;77(1):78–84.
  20. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health (1978)*. 2016 Jul;70(7):716–21.
  21. Hoogendijk EO, Svanet B, Dent E, Deeg DJH, Aartsen MJ. Adverse effects of frailty on social functioning in older adults: Results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Maturitas*. 2016 Jan;83:45–50.

22. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 2005 Aug 30;173(5):489–95.
23. Yang Y, Lee LC. Dynamics and heterogeneity in the process of human frailty and aging: evidence from the U.S. older adult population. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010 Mar;65B(2):246–55.
24. Hörder H, Skoog I, Johansson L, Falk H, Frändin K. Secular trends in frailty: a comparative study of 75-year olds born in 1911–12 and 1930. *Age Ageing.* 2015 Sep;44(5):817–22.
25. Marshall A, Nazroo J, Tampubolon G, Vanhoutte B. Cohort differences in the levels and trajectories of frailty among older people in England. *J Epidemiol Community Health (1978).* 2015 Apr;69(4):316–21.
26. He YY, Chang J, Wang XJ. Frailty as a predictor of all-cause mortality in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022 Jan;98:104544.
27. Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018 Mar 1;47(2):193–200.
28. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud.* 2015 Aug;52(8):1362–74.
29. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2017 Sep 11;39(19):1897–908.
30. Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2016 Sep;90:116–22.
31. Cheng MH, Chang SF. Frailty as a Risk Factor for Falls Among Community Dwelling People: Evidence From a Meta-Analysis. *Journal of Nursing Scholarship.* 2017 Sep;49(5):529–36.
32. Andres D, Imhoof C, Bürge M, Jakob G, Limacher A, Stuck AK. Frailty as a Predictor of Poor Rehabilitation Outcomes among Older Patients Attending a Geriatric Day Hospital Program: An Observational Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 21;19(10):6276.

33. 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 Feb 22;21(2):207–14.
34. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):e437–44.
35. Rodríguez-Sánchez B, Sulo S, Carnicero JA, Rueda R, Rodríguez-Mañas L. <p>Malnutrition Prevalence and Burden on Healthcare Resource Use Among Spanish Community-Living Older Adults: Results of a Longitudinal Analysis</p>. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2020 Jul;Volume 12:355–67.
36. Chan R, Ueno R, Afroz A, Billah B, Tiruvoipati R, Subramaniam A. Association between frailty and clinical outcomes in surgical patients admitted to intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022 Feb;128(2):258–71.
37. Shem Tov L, Matot I. Frailty and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Jun;30(3):409–17.
38. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9868):752–62.
39. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016 Jun;31:3–10.
40. Berrut G, Andrieu S, Araujo De Carvalho I, Baeyens JP, Bergman H, Cassim B, et al. Promoting access to innovation for frail old persons. *J Nutr Health Aging*. 2013 Oct 19;17(8):688–93.
41. Rockwood K. Frailty and Its Definition: A Worthy Challenge. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jun;53(6):1069–70.
42. Fried LP. Conference on the physiologic basis of frailty. April 28, 1992, Baltimore, Maryland, U.S.A. Introduction. *Aging (Milano)*. 1992 Sep;4(3):251–2.
43. Documento [Internet]. [cited 2023 Jun 30]. Available from: [https://advantageja.eu/images/SoAR-AdvantageJA\\_Fulltext.pdf](https://advantageja.eu/images/SoAR-AdvantageJA_Fulltext.pdf)
44. Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs*. 2003 Oct;44(1):58–68.

45. Ye L, Elstgeest LEM, Zhang X, Alhambra-Borrás T, Tan SS, Raat H. Factors associated with physical, psychological and social frailty among community-dwelling older persons in Europe: a cross-sectional study of Urban Health Centres Europe (UHCE). *BMC Geriatr.* 2021 Dec 12;21(1):422.
46. CAMPBELL AJ, BUCHNER DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing.* 1997;26(4):315–8.
47. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK, Ashe MC, Ploeg J, Atkinson E, et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing.* 2017 Jan 6;
48. Theou O, Rockwood MRH, Mitnitski A, Rockwood K. Disability and co-morbidity in relation to frailty: How much do they overlap? *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Sep;55(2):e1–8.
49. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul;62(7):722–7.
50. Pialoux T, Goyard J, Lesourd B. Screening tools for frailty in primary health care: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2012 Apr;12(2):189–97.
51. Romero-Ortuno R, O'Shea D, Kenny RA. The SHARE frailty instrument for primary care predicts incident disability in a European population-based sample. *Qual Prim Care.* 2011;19(5):301–9.
52. Romero-Ortuno R. The Frailty Instrument of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE-FI) predicts mortality beyond age, comorbidities, disability, self-rated health, education and depression. *Eur Geriatr Med.* 2011 Dec 1;2(6):323–6.
53. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013 Jun;153(6):1194–217.
54. Bandinelli S, Corsi AM, Milaneschi Y, Vazzana R. Frailty and the homeostatic network. *Acta Biomed.* 2010;81 Suppl 1:15–8.
55. Kirkwood TBL. Understanding the Odd Science of Aging. *Cell.* 2005 Feb;120(4):437–47.
56. McGowan PO, Szyf M. Environmental epigenomics: understanding the effects of parental care on the epigenome. *Essays Biochem.* 2010 Sep 20;48:275–87.

57. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016 Nov;31:1–8.
58. Sun XL, Hao QK, Tang RJ, Xiao C, Ge ML, Dong BR. Frailty and Rejuvenation with Stem Cells: Therapeutic Opportunities and Clinical Challenges. *Rejuvenation Res.* 2019 Dec 1;22(6):484–97.
59. Almeida HM, Sardeli A V., Conway J, Duggal NA, Cavaglieri CR. Comparison between frail and non-frail older adults' gut microbiota: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022 Dec;82:101773.
60. Lipsitz LA. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci Aging Knowledge Environ.* 2004 Apr 21;2004(16):pe16.
61. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006 Jun;54(6):991–1001.
62. Vaz Fragoso CA, Enright PL, McAvay G, Van Ness PH, Gill TM. Frailty and Respiratory Impairment in Older Persons. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1):79–86.
63. Hanlon P, Guo X, McGhee E, Lewsey J, McAllister D, Mair FS. Systematic review and meta-analysis of prevalence, trajectories, and clinical outcomes for frailty in COPD. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023 Jan 5;33(1):1.
64. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of Frailty in Patients With Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2009 Jun;103(11):1616–21.
65. Phan HM, Alpert JS, Fain M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol.* 2008;17(2):101–7.
66. Abadir PM. The Frail Renin-Angiotensin System. *Clin Geriatr Med.* 2011 Feb;27(1):53–65.
67. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodríguez-Pérez JM, et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. *Ann Hematol.* 2014 Dec;93(12):2057–62.

68. Walston J. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities<sub>title</sub>Results From the Cardiovascular Health Study</sub> Arch Intern Med. 2002 Nov 11;162(20):2333.
69. Chaves PHM, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. 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 Jun 1;60(6):729–35.
70. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Weight loss and mortality among free-living frail elders: a prospective study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999 Sep;54(9):M440-5.
71. Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, Cahill L, Rockwood K. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. BMC Med. 2018 Dec 26;16(1):188.
72. Miller RA. The Aging Immune System: Primer and Prospectus. Science (1979). 1996 Jul 5;273(5271):70–4.
73. Yata J. [The antigen recognition mechanism and regulation of immune responses]. Nihon Rinsho. 1983;41(4):699–704.
74. Grubeck-Loebenstien B. Changes in the aging immune system. Biologicals. 1997 Jun;25(2):205–8.
75. Abedin S, Michel JJ, Lemster B, Vallejo AN. Diversity of NKR expression in aging T cells and in T cells of the aged: the new frontier into the exploration of protective immunity in the elderly. Exp Gerontol. 2005 Jul;40(7):537–48.
76. Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. Gynecol Endocrinol. 2014 Jan;30(1):16–22.
77. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9.
78. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. Am J Med. 2006 Jun;119(6):526.e9-17.
79. Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, Woodhouse KW. Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. J Am Geriatr Soc. 2008 Feb;56(2):279–84.

80. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009 Sep;13(9B):3103–9.
81. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 Jan 23;35(4):513–20.
82. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. *Geroscience*. 2020 Dec;42(6):1451–73.
83. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does accumulation of advanced glycation end products contribute to the aging phenotype? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Sep;65(9):963–75.
84. Vlassara H, Uribarri J, Ferrucci L, Cai W, Torreggiani M, Post JB, et al. Identifying advanced glycation end products as a major source of oxidants in aging: implications for the management and/or prevention of reduced renal function in elderly persons. *Semin Nephrol*. 2009 Nov;29(6):594–603.
85. Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. *Geroscience*. 2020 Dec 15;42(6):1451–73.
86. Xu Y, Wang M, Chen D, Jiang X, Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clin Exp Res*. 2022 May 4;34(5):971–87.
87. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997 Oct 17;278(5337):419–24.
88. Diamanti-Kandarakis E, Dattilo M, Macut D, Duntas L, Gonos ES, Goulis DG, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aging and anti-aging: a Combo-Endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R283–308.
89. Lamberts SWJ. The Endocrinology of Aging and the Brain. *Arch Neurol*. 2002 Nov 1;59(11):1709.
90. Lamberts SWJ. The Endocrinology of Aging and the Brain. *Arch Neurol*. 2002 Nov 1;59(11):1709.

91. Attaix D, Mosoni L, Dardevet D, Combaret L, Mirand PP, Grizard J. Altered responses in skeletal muscle protein turnover during aging in anabolic and catabolic periods. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 Oct;37(10):1962–73.
92. Kaplan RC, Bùzková P, Cappola AR, Strickler HD, McGinn AP, Mercer LD, et al. Decline in circulating insulin-like growth factors and mortality in older adults: cardiovascular health study all-stars study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1970–6.
93. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PWF, Abad LW, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 and Interleukin 6 Predict Sarcopenia in Very Old Community-Living Men and Women: The Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Sep;51(9):1237–43.
94. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res.* 2004 Apr 25;16(2):153–7.
95. Voznesensky M, Walsh S, Dauser D, Brindisi J, Kenny AM. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women. *Age Ageing.* 2009 Jul;38(4):401–6.
96. Cappola AR, Xue QL, Walston JD, Leng SX, Ferrucci L, Guralnik J, et al. DHEAS levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Sep;61(9):957–62.
97. Tajar A, O'Connell MDL, Mitnitski AB, O'Neill TW, Searle SD, Huhtaniemi IT, et al. Frailty in relation to variations in hormone levels of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in older men: results from the European male aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 May;59(5):814–21.
98. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Feb;63(2):190–5.
99. Holanda CM de A, Guerra RO, Nóbrega PV de N, Costa HF, Piuvezam MR, Maciel ÁCC. Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(2):e146-51.
100. Johar H, Emeny RT, Bidlingmaier M, Reincke M, Thorand B, Peters A, et al. Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study

- of 745 participants aged 65 to 90 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):E464-8.
101. Shomali ME. The use of anti-aging hormones. Melatonin, growth hormone, testosterone, and dehydroepiandrosterone: consumer enthusiasm for unproven therapies. *Md Med J.* 1997 Apr;46(4):181–6.
  102. Butler RN, Fossel M, Pan CX, Rothman DJ, Rothman SM. Anti-aging medicine. 2. Efficacy and safety of hormones and antioxidants. *Geriatrics.* 2000 Jul;55(7):48–52, 55–6, 58.
  103. Bradford S, Ramsetty A, Bragg S, Bain J. Endocrine Conditions in Older Adults: Anti-Aging Therapies. *FP Essent.* 2018 Nov;474:33–8.
  104. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010 Mar 25;464(7288):529–35.
  105. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is Associated With Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosom Med.* 2007 Jun;69(5):483–9.
  106. Miller DB, O'Callaghan JP. Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Res Rev.* 2005 May;4(2):123–40.
  107. 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. *The Journal of Neuroscience.* 2005 Oct 5;25(40):9275–84.
  108. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet.* 2010 Feb;375(9716):773–5.
  109. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010 Jul 1;39(4):412–23.
  110. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol.* 2007 Jul;103(1):17–20.
  111. Sager MA, Rudberg MA, Jalaluddin M, Franke T, Inouye SK, Landefeld CS, et al. Hospital Admission Risk Profile (HARP): Identifying Older Patients at Risk for

- Functional Decline Following Acute Medical Illness and Hospitalization. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Mar;44(3):251–7.
112. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *The Scientific World JOURNAL.* 2001;1:323–36.
  113. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM, Olde Rikkert MGM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Outcome instruments to measure frailty: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011 Jan;10(1):104–14.
  114. Martin FC, Brighton P. Frailty: different tools for different purposes? *Age Ageing.* 2008 Mar 1;37(2):129–31.
  115. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med.* 2016 Jun;31:3–10.
  116. Morley JE. Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Dec 26;128(S7):439–45.
  117. Sánchez-García S, Gallegos-Carrillo K, Espinel-Bermudez MC, Doubova S V., Sánchez-Arenas R, García-Peña C, et al. Comparison of quality of life among community-dwelling older adults with the frailty phenotype. *Quality of Life Research.* 2017 Oct 30;26(10):2693–703.
  118. Sánchez-García S, García-Peña C, Salvà-Casanovas A, Sánchez-Arenas R, Granados-García V, Cuadros-Moreno J, et al. Frailty in community-dwelling older adults: association with adverse outcomes. *Clin Interv Aging.* 2017 Jun;Volume 12:1003–11.
  119. Fernandez-Garrido J, Ruiz-Ros V, Navarro-Martínez R, Buigues C, Martínez-Martínez M, Verdejo Y, et al. Frailty and leucocyte count are predictors of all-cause mortality and hospitalization length in non-demented institutionalized older women. *Exp Gerontol.* 2018 Mar;103:80–6.
  120. Zamudio-Rodríguez A, Belaunzarán-Zamudio PF, Sierra-Madero JG, Cuellar-Rodríguez J, Crabtree-Ramírez BE, Alcalá-Zermeno JL, et al. Association Between Frailty and HIV-Associated Neurodegenerative Disorders Among Older Adults Living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2018 May;34(5):449–55.
  121. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women’s Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Mar 1;61(3):262–6.

122. Mak JKL, Hägg S, Eriksdotter M, Annetorp M, Kuja-Halkola R, Kananen L, et al. Development of an Electronic Frailty Index for Hospitalized Older Adults in Sweden. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2022 Nov 21;77(11):2311–9.
123. Lewis ET, Williamson M, Lewis LP, Ní Chróinín D, Dent E, Ticehurst M, et al. The Feasibility of Deriving the Electronic Frailty Index from Australian General Practice Records. *Clin Interv Aging*. 2022 Nov;Volume 17:1589–98.
124. Ellis HL, Wan B, Yeung M, Rather A, Mannan I, Bond C, et al. Complementing chronic frailty assessment at hospital admission with an electronic frailty index (FI-Laboratory) comprising routine blood test results. *Can Med Assoc J*. 2020 Jan 6;192(1):E3–8.
125. Orfila F, Carrasco-Ribelles LA, Abellana R, Roso-Llorach A, Cegri F, Reyes C, et al. Validation of an electronic frailty index with electronic health records: eFRAGICAP index. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 7;22(1):404.
126. Clegg A, Bates C, Young J, Ryan R, Nichols L, Ann Teale E, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing*. 2016 May;45(3):353–60.
127. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014 Nov;43(6):744–7.
128. Li X, Ploner A, Wang Y, Magnusson PK, Reynolds C, Finkel D, et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *Elife*. 2020 Feb 11;9.
129. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol*. 2006 Jun;80(3):219–27.
130. Andrade LEL, New York BS de AC, Gonçalves RS dos SA, Fernandes SGG, Maciel ÁCC. Mapping instruments for assessing and stratifying frailty among community-dwelling older people: a scoping review. *BMJ Open*. 2021 Dec 22;11(12):e052301.
131. Altisent R, Júdez J. El reto de la planificación anticipada al final de la vida en España. *Med Paliat*. 2016;23(4):163–4.
132. López-Soto A, Sacanella E, Pérez Castejón J, Nicolás J. El anciano en la unidad de cuidados intensivos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;4(1):27–33.

133. Sacanella E, Pérez-Castejón JM, Nicolás JM, Masanés F, Navarro M, Castro P, et al. Mortality in healthy elderly patients after ICU admission. *Intensive Care Med.* 2009 Mar;35(3):550–5.
134. Heydari A, Sharifi M, Moghaddam AB. Family participation in the care of older adult patients admitted to the intensive care unit: A scoping review. *Geriatr Nurs.* 2020;41(4):474–84.
135. Rockwood K. Response to the Letter From Xue and Varadhan: “What Is Missing in the Validation of Frailty Instruments?” *J Am Med Dir Assoc.* 2014 Feb;15(2):144–5.
136. Chong E, Ho E, Baldevarona-Llego J, Chan M, Wu L, Tay L. Frailty and Risk of Adverse Outcomes in Hospitalized Older Adults: A Comparison of Different Frailty Measures. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Jul;18(7):638.e7-638.e11.
137. Frezza EE, Squillario DM, Smith TJ. The ethical challenge and the futile treatment in the older population admitted to the intensive care unit. *Am J Med Qual.* 1998;13(3):121–6.
138. Guidet B, Vallet H, Boddaert J, de Lange DW, Morandi A, Leblanc G, et al. Caring for the critically ill patients over 80: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2018 Dec 26;8(1):114.
139. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients ( $\geq 80$  years). *Intensive Care Med.* 2017 Dec 21;43(12):1820–8.
140. Yu WC, Chou MY, Peng LN, Lin YT, Liang CK, Chen LK. Synergistic effects of cognitive impairment on physical disability in all-cause mortality among men aged 80 years and over: Results from longitudinal older veterans study. *PLoS One.* 2017 Jul 26;12(7):e0181741.
141. Level C, Tellier E, Dezou P, Chaoui K, Kherchache A, Sejourne P, et al. Outcome of older persons admitted to intensive care unit, mortality, prognosis factors, dependency scores and ability trajectory within 1 year: a prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res.* 2018 Sep 6;30(9):1041–51.
142. Kalaiselvan M, Yadav A, Kaur R, Menon A, Wasnik S. Prevalence of Frailty in ICU and its Impact on Patients’ Outcomes. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2023 Apr 29;27(5):335–41.
143. Nguyen YL, Angus DC, Boumendil A, Guidet B. The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care.* 2011 Aug 1;1(1):29.

144. Hope AA, Law J, Nair R, Kim M, Verghese J, Gong MN. Frailty, Acute Organ Dysfunction, and Increased Disability After Hospitalization in Older Adults Who Survive Critical Illness: A Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2020 Dec 13;35(12):1505–12.
145. Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, et al. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2018 Sep;44(9):1512–20.
146. Orsini J, Blaak C, Shamian B, Fonseca X, Salem A, Chen YL. Assessing the utility of ICU admission for octogenarians. *Aging Clin Exp Res.* 2016 Aug 5;28(4):745–51.
147. Hope AA, Enilari OM, Chuang E, Nair R, Gong MN. Prehospital Frailty and Screening Criteria for Palliative Care Services in Critically Ill Older Adults: An Observational Cohort Study. *J Palliat Med.* 2021 Feb 1;24(2):252–6.
148. Bertschi D, Waskowski J, Schilling M, Donatsch C, Schefold JC, Pfortmueller CA. Methods of Assessing Frailty in the Critically Ill: A Systematic Review of the Current Literature. *Gerontology.* 2022;68(12):1321–49.
149. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011 Feb;27(1):17–26.
150. Rockwood K. Conceptual Models of Frailty: Accumulation of Deficits. *Canadian Journal of Cardiology.* 2016 Sep;32(9):1046–50.
151. Rockwood K, Howlett SE. Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging. *BMC Med.* 2018 Dec 27;16(1):220.
152. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul 1;62(7):722–7.
153. Rockwood K, Mitnitski A. Limits to deficit accumulation in elderly people. *Mech Ageing Dev.* 2006 May;127(5):494–6.
154. Wallis SJ, Wall J, Biram RWS, Romero-Ortuno R. Association of the clinical frailty scale with hospital outcomes. *QJM.* 2015 Dec;108(12):943–9.
155. Basic D, Shanley C. Frailty in an Older Inpatient Population. *J Aging Health.* 2015 Jun 19;27(4):670–85.
156. Guidet B, de Lange DW, Boumendil A, Leaver S, Watson X, Boulanger C, et al. The contribution of frailty, cognition, activity of daily life and comorbidities on

- outcome in acutely admitted patients over 80 years in European ICUs: the VIP2 study. *Intensive Care Med.* 2020;46(1):57–69.
157. Muessig JM, Nia AM, Masyuk M, Lauten A, Sacher AL, Brenner T, et al. Clinical Frailty Scale (CFS) reliably stratifies octogenarians in German ICUs: a multicentre prospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2018 Dec 13;18(1):162.
  158. Darvall JN, Bellomo R, Paul E, Subramaniam A, Santamaria JD, Bagshaw SM, et al. Frailty in very old critically ill patients in Australia and New Zealand: a population-based cohort study. *Medical Journal of Australia.* 2019 Oct 5;211(7):318–23.
  159. McDermid RC, Stelfox HT, Bagshaw SM. Frailty in the critically ill: a novel concept. *Crit Care.* 2011;15(1):301.
  160. Flaatten H, de Lange DW, Artigas A, Bin D, Moreno R, Christensen S, et al. The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2017 Sep 25;43(9):1319–28.
  161. Leblanc G, Boumendil A, Guidet B. Ten things to know about critically ill elderly patients. *Intensive Care Med.* 2017 Feb 4;43(2):217–9.
  162. Muscedere J, Andrew MK, Bagshaw SM, Estabrooks C, Hogan D, Holroyd-Leduc J, et al. Screening for Frailty in Canada's Health Care System: A Time for Action. *Can J Aging.* 2016 Sep 23;35(3):281–97.
  163. Viña J, Tarazona-Santabalbina FJ, Pérez-Ros P, Martínez-Arnau FM, Borrás C, Olaso-Gonzalez G, et al. Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. *Mol Aspects Med.* 2016 Aug;50:88–108.
  164. Hope AA, Gong MN, Guerra C, Wunsch H. Frailty Before Critical Illness and Mortality for Elderly Medicare Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jun;63(6):1121–8.
  165. Joseph B, Pandit V, Zangbar B, Kulvatunyou N, Hashmi A, Green DJ, et al. Superiority of Frailty Over Age in Predicting Outcomes Among Geriatric Trauma Patients. *JAMA Surg.* 2014 Aug 1;149(8):766.
  166. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health.* 2020 Aug;5(8):e444–51.

167. Subramaniam A, Ueno R, Tiruvoipati R, Srikanth V, Bailey M, Pilcher D. Comparison of the predictive ability of clinical frailty scale and hospital frailty risk score to determine long-term survival in critically ill patients: a multicentre retrospective cohort study. *Crit Care*. 2022 Dec 3;26(1):121.
168. Evans DC, Cook CH, Christy JM, Murphy C V., Gerlach AT, Eiferman D, et al. Comorbidity-Polypharmacy Scoring Facilitates Outcome Prediction in Older Trauma Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1465–70.
169. Hewitt J, Long S, Carter B, Bach S, McCarthy K, Clegg A. The prevalence of frailty and its association with clinical outcomes in general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Nov 1;47(6):793–800.
170. Hewitt J, Carter B, McCarthy K, Pearce L, Law J, Wilson F V, et al. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing*. 2019 May 1;48(3):388–94.
171. Redfern OC, Harford M, Gerry S, Prytherch D, Watkinson PJ. Frailty and unplanned admissions to the intensive care unit: a retrospective cohort study in the UK. *Intensive Care Med*. 2020 Jul 2;46(7):1512–3.
172. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017 Aug 4;43(8):1105–22.
173. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. *Intensive Care Med*. 2014 Mar 21;
174. Persico I, Cesari M, Morandi A, Haas J, Mazzola P, Zambon A, et al. Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Oct 21;66(10):2022–30.
175. Eeles EMP, White S V., O'Mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing*. 2012 May 1;41(3):412–6.
176. Krewulak KD, Stelfox HT, Ely EW, Fiest KM. Risk factors and outcomes among delirium subtypes in adult ICUs: A systematic review. *J Crit Care*. 2020 Apr;56:257–64.
177. Zhang XM, Jiao J, Xie XH, Wu XJ. The Association Between Frailty and Delirium Among Hospitalized Patients: An Updated Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2021 Mar;22(3):527–34.

178. Sillner AY, McConeghy RO, Madrigal C, Culley DJ, Arora R, Rudolph JL. <p>The Association of a Frailty Index and Incident Delirium in Older Hospitalized Patients: An Observational Cohort Study</p>. Clin Interv Aging. 2020 Nov;Volume 15:2053–61.
179. Nomura Y, Nakano M, Bush B, Tian J, Yamaguchi A, Walston J, et al. Observational Study Examining the Association of Baseline Frailty and Postcardiac Surgery Delirium and Cognitive Change. Anesth Analg. 2019 Aug;129(2):507–14.
180. Gracie TJ, Caufield-Noll C, Wang NY, Sieber FE. The Association of Preoperative Frailty and Postoperative Delirium: A Meta-analysis. Anesth Analg. 2021 May 20;
181. Thillainadesan J, Mudge AM, Aitken SJ, Hilmer SN, Cullen JS, Yumol MF, et al. The Prognostic Performance of Frailty for Delirium and Functional Decline in Vascular Surgery Patients. J Am Geriatr Soc. 2021 Mar 5;69(3):688–95.
182. Bagshaw M, Majumdar SR, Rolfson DB, Ibrahim Q, McDermid RC, Stelfox HT. A prospective multicenter cohort study of frailty in younger critically ill patients. Crit Care. 2016 Jun 6;20(1):175.
183. Sablerolles RSG, Lafeber M, van Kempen JAL, van de Loo BPA, Boersma E, Rietdijk WJR, et al. Association between Clinical Frailty Scale score and hospital mortality in adult patients with COVID-19 (COMET): an international, multicentre, retrospective, observational cohort study. Lancet Healthy Longev. 2021 Mar;2(3):e163–70.
184. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. J Am Med Dir Assoc. 2013 Jun;14(6):392–7.
185. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. Canadian Geriatrics Journal. 2020 Aug 24;23(3):254–9.
186. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996 Jul;22(7):707–10.
187. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. Intensive Care Med. 2005 Oct 17;31(10):1336–44.

188. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med.* 2005 Oct 17;31(10):1345–55.
189. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1370–9.
190. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Canadian Geriatrics Journal.* 2020 Aug 24;23(3):254–9.
191. 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 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018 Jul;3(7):e323–32.
192. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, Zomer E, Ilomaki J, Zullo AR, et al. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults. *JAMA Netw Open.* 2019 Aug 2;2(8):e198398.
193. Darvall JN, Bellomo R, Paul E, Bailey M, Young PJ, Reid A, et al. Routine Frailty Screening in Critical Illness. *Chest.* 2021 Oct;160(4):1292–303.
194. Poncet A, Perneger T V., Merlani P, Capuzzo M, Combescure C. Determinants of the calibration of SAPS II and SAPS 3 mortality scores in intensive care: a European multicenter study. *Crit Care.* 2017 Dec 4;21(1):85.
195. Flaws D, Fraser JF, Laupland K, Lavana J, Patterson S, Tabah A, et al. Time in ICU and post-intensive care syndrome: how long is long enough? *Crit Care.* 2024 Jan 23;28(1):34.
196. Bauer J, Brüggmann D, Klingelhöfer D, Maier W, Schwettmann L, Weiss DJ, et al. Access to intensive care in 14 European countries: a spatial analysis of intensive care need and capacity in the light of COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Nov 4;46(11):2026–34.
197. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *The Lancet.* 2012 Sep;380(9847):1059–65.
198. Abella A, Hermosa C, Enciso V, Torrejón I, Molina R, Díaz M, et al. Effect of the timing of admission upon patient prognosis in the Intensive Care Unit: On-hours versus off-hours. *Med Intensiva.* 2016;40(1).


199. Abella A, Enciso V, Torrejón I, Hermosa C, Mozo T, Molina R, et al. Effect upon mortality of the extension to holidays and weekends of the “ICU without walls” project: A before-after study. *Med Intensiva*. 2016;40(5).
200. Hubbard RE. Sex Differences in Frailty. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2015;41:41–53.
201. Gordon EH, Hubbard RE. Differences in frailty in older men and women. *Medical Journal of Australia*. 2020 Mar 30;212(4):183–8.
202. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Mar 1;59(3):M255–63.
203. Ritt M, Ritt J, Sieber C, Gaßmann K. Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. *Clin Interv Aging*. 2017 Feb;Volume 12:293–304.
204. Ibarz M, Boumendil A, Haas LEM, Irazabal M, Flaatten H, de Lange DW, et al. Sepsis at ICU admission does not decrease 30-day survival in very old patients: a post-hoc analysis of the VIP1 multinational cohort study. *Ann Intensive Care*. 2020 Dec 13;10(1):56.
205. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016 Jun 13;42(6):962–71.
206. Lobo-Valbuena B, Molina R, Castañeda-Vozmediano R, Lopez de la Oliva Calvo L, Abella A, Garcia-Arias MM, et al. Functional independence, frailty and perceived quality of life in patients who developed delirium during ICU stay: a prospective cohort study. *Eur J Med Res*. 2023 Dec 4;28(1):560.
207. Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJC. A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU\*. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):40–7.
208. Silva-Obregón JA, Quintana-Díaz M, Saboya-Sánchez S, Marian-Crespo C, Romera-Ortega MÁ, Chamorro-Jambrina C, et al. Frailty as a predictor of short- and long-term mortality in critically ill older medical patients. *J Crit Care*. 2020 Feb;55:79–85.
209. De Geer L, Fredrikson M, Chew MS. Frailty is a stronger predictor of death in younger intensive care patients than in older patients: a prospective observational study. *Ann Intensive Care*. 2022 Dec 31;12(1):120.

210. Theou O, Campbell S, Malone ML, Rockwood K. Older Adults in the Emergency Department with Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2018 Aug;34(3):369–86.
211. O’Caoimh R, Costello M, Small C, Spooner L, Flannery A, O’Reilly L, et al. Comparison of Frailty Screening Instruments in the Emergency Department. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 27;16(19):3626.
212. Parkhe M, Myles PS, Leach DS, Maclean A V. Outcome of emergency department patients with delayed admission to an intensive care unit. *Emerg Med (N Y)*. 2002 Mar 26;14(1):50–7.
213. Boniatti MM, Azzolini N, Viana M V., Ribeiro BSP, Coelho RS, Castilho RK, et al. Delayed Medical Emergency Team Calls and Associated Outcomes\*. *Crit Care Med*. 2014 Jan;42(1):26–30.
214. Barwise A, Thongprayoon C, Gajic O, Jensen J, Herasevich V, Pickering BW. Delayed Rapid Response Team Activation Is Associated With Increased Hospital Mortality, Morbidity, and Length of Stay in a Tertiary Care Institution\*. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):54–63.
215. Alonso Salinas GL, Sanmartín Fernández M, Pascual Izco M, Marco del Castillo Á, Rincón Díaz LM, Lozano Granero C, et al. Frailty predicts major bleeding within 30 days in elderly patients with Acute Coronary Syndrome. *Int J Cardiol*. 2016 Nov;222:590–3.
216. Richter D, Guasti L, Walker D, Lambrinou E, Lionis C, Abreu A, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO)... *Eur J Prev Cardiol*. 2022 Feb 19;29(1):216–27.
217. Zhu Y, Zhang R, Ye X, Liu H, Wei J. SAPS III is superior to SOFA for predicting 28-day mortality in sepsis patients based on Sepsis 3.0 criteria. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Jan;114:135–41.
218. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.

## 11 ANEXOS

### 11.1 Anexo I. Documento del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria

FUNDACIÓN UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA  
Inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación con el número 219 - C.I.F. G-80486197.



**COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA  
DICTAMEN DEL PROYECTO**


D. Alberto López Rosado como Presidente del Comité de Ética de Investigación de la Universidad Francisco de Vitoria

DICTAMINA,


Que el proyecto de investigación registrado con el número 44/2018 y titulado: "Registro de actividad clínica de pacientes críticos", dirigido por Federico Gordo Vidal, ha sido valorado en sus aspectos metodológicos, éticos y legales, en la sesión del CEI del día 21 de noviembre de 2018 obteniendo como resultado una:


Resolución favorable

Pozuelo de Alarcón a 21 de noviembre de 2018




Alberto López Rosado  
Presidente del Comité





- Biblioteca
- Administración y Servicios Generales
- Calidad Formación e Innovación Docente
- Colegio Mayor

Ctra. Pozuelo - Majadahonda, Km. 1,800 • 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
Tels.: 91 351 03 03 / 91 709 14 00 • Fax: 91 351 17 16 • info@ufv.es • www.ufv.es



111

## 11.2 Anexo II Aprobación Hospitalaria de la Base de Datos



Hospital Universitario  
del Henares  
Comunidad de Madrid

**FORMULARIO DE PETICIÓN DE EXTRACCIÓN DE DATOS/DESCARGAS DE BASES DE DATOS  
CON DATOS DE CARÁCTER PERSONAL**

**Datos del solicitante**  
Nombre y apellidos Federico Gordo Vidal  
NIF/NIE 50161517N Categoría y puesto profesional Jefe de Sección Medicina Intensiva  
Correo electrónico corporativo fnatalio.gordo@saludmadrid.org Telf. Corporativo 648711642  
Unidad/Servicio de pertenencia Unidad Cuidados Intensivos

**Datos del autorizante**  
Nombre y apellidos Mercedes Alvarez Bartolomé  
NIF/NIE 09379899Q Categoría y puesto profesional Directora Médico  
Correo electrónico corporativo mariamercedes.alvarez@salud.madrid.org Telf. Corporativo \_\_\_\_\_

**FINALIDAD DE USO DE LA INFORMACIÓN**  
 Estudios epidemiológicos.  
 Estadísticas.  
 Históricos  
Otros: Evaluación de resultados

Le informamos que sus datos personales serán tratados con la finalidad de gestionar su solicitud y serán conservados durante los años necesarios para cumplir con la normativa vigente aplicable. El Responsable del Tratamiento es HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL HENARES, cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el "Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid" con dirección en Plaza Carlos Triás Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020. La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento mediante la firma de la presente solicitud. Sus datos no serán cedidos, salvo en los casos obligados por Ley. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento, con domicilio en Avda. Marie Curie S/N, 28822 Coslada, concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente. Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) [www.aepd.es](http://www.aepd.es)

1



Hospital Universitario  
del Henares  
Comunidad de Madrid

**ADVERTENCIA LEGAL:** La información extraída está catalogada como muy sensible y de nivel alto de seguridad; y consecuentemente deberá tratarse siguiendo las directrices marcadas por normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal. Todo lo que se descargue se considera otorgado por la CSCM con licencia únicamente para el uso por su persona en su condición de profesional sanitario y sin ánimo de lucro. En ningún caso la información extraída se almacenará en el disco duro de los equipos (local). En caso de impresión de la información en papel, ésta deberá estar custodiada en todo momento por la persona responsable de la misma, y almacenarse bajo llave cuando no se esté haciendo uso de ella. En ambos casos, ya sea en soporte electrónico o en papel, la información debe permanecer dentro de las instalaciones de la CSCM, no debiendo sacarla en ningún caso, salvo autorización expresa. Igualmente, se prohíbe el uso de dispositivos móviles externos para el almacenamiento y traslado de la información, tipo pen drive, smart phone, ordenadores portátiles, etc. En ningún caso se utilizará correo electrónico externo para el envío o recepción de este tipo de información. Asimismo, independientemente del soporte en que se encuentre la información extraída, deberá de ser borrada o destruida fehacientemente una vez que haya dejado de ser necesaria para los fines que motivaron su extracción.

**FORMULARIO DE PETICIÓN DE DESCARGAS DE BASES DE DATOS CON DATOS DE CARÁCTER PERSONAL**

**FIRMA DEL SOLICITANTE:**

Fecha: 17/07/2018

D. /Dña. Federico Gordo Vidal

**FIRMA DEL RESPONSABLE FUNCIONAL O PERSONAL DELEGADO EN FUNCIONES (Jefe de Sección de Medicina Intensiva):**

D. /Dña. (nombre, apellidos y cargo) Federico Gordo Vidal

**FIRMA DEL AUTORIZANTE:**

Fecha: \_\_\_\_\_

D. /Dña. Mercedes Alvarez Bartolomé

**FIRMA DEL RESPONSABLE DEL TRATAMIENTO O PERSONAL DELEGADO EN FUNCIONES (Directora Médico HU Henares):**

D. /Dña. (nombre, apellidos y cargo) Mercedes Alvarez Bartolomé

2

## 11.3 Anexo III Consentimiento Informado Participación en el Proyecto de Investigación denominado “Registro de Pacientes Ingresados en Cuidados Intensivos”



### CONSENTIMIENTO TRATAMIENTO DE DATOS DE HISTORIA CLINICA EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA

D./Dña. \_\_\_\_\_ con N.I.F. \_\_\_\_\_ en mi propio nombre o D./Dña. \_\_\_\_\_ con N.I.F. \_\_\_\_\_ en su representación (se debe acreditar tal condición), mediante la presente y en cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos, quedo informado/a y consiento expresamente el tratamiento de los datos de mi historia clínica así como los resultantes de mi participación en el estudio **REGISTRO DE PACIENTES INGRESADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS**.

El Responsable del Tratamiento es el Hospital Universitario del Henares, cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el “Comité DPD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid” con dirección en Plaza Carlos Trias Bertrán nº7 (Edif. Sollube) Madrid 28020. La finalidad es la de llevar a cabo la realización de estudios y/o ensayos clínicos, investigaciones epidemiológicas y actividades análogas.

La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento, así como el *Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios sin perjuicio de lo previsto en el artículo 9.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*, y demás legislación vigente en la materia. Con esta finalidad sus datos serán conservados durante los años necesarios para cumplir con las obligaciones estipuladas en la normativa vigente aplicable, así como mientras que sea de utilidad para la finalidad para la que fue obtenida, y en cualquier caso, al menos durante cinco años. El acceso a mi información personal quedará restringido al médico/s del estudio, sus colaboradores y demás personal que participe en el mismo, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación del Hospital y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. No se realizarán comunicaciones adicionales de datos, salvo en aquellos casos obligados por Ley.

Al facilitar sus datos usted garantiza haber leído y aceptado expresamente el tratamiento los mismos conforme a lo indicado. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento, con domicilio en Calle Marie Curie S/N, 28822 Coslada (MADRID), concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente. Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001) [www.agpd.es](http://www.agpd.es).

Y para que así conste lo firmo en Coslada a 02/12/2019

Firma del paciente o representante

### REVOCACIÓN

Yo, D/Dña. \_\_\_\_\_  
con DNI/NIE \_\_\_\_\_ como representante legal de (rellenar si procede)  
D/Dña \_\_\_\_\_ **REVOCO el anterior** consentimiento para tratamiento de los datos de mi historia clínica así como los resultantes de mi participación en el estudio.

[6d8c2a8a674fe7fbb1c089d7c50f152be8d83c1133392792a9e4c8116d953]

## 11.4 Anexo IV Formulario de Recogida de Datos



**Paciente n°:** \_\_\_\_\_

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**NHC:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** Hombre  Mujer

**Origen de ingreso:**

- Urgencias/Observación   
 Quirófano/REA   
 Planta   
 Otro Hospital

**Momento del ingreso:**

Mañana  Tarde  Noche

Festivo o fin de semana

**INGRESO POR EXTRAUCI:**

**Tipo de paciente:**

- Médico   
 Cirugía Urgente   
 Cirugía Programada

**Motivo ingreso:**

- |  |   |
|--|---|
| Insuficiencia respiratoria <input type="checkbox"/>        | Shock hipovolémico <input type="checkbox"/>                 |
| Sepsis/Shock séptico <input type="checkbox"/>              | Shock otros <input type="checkbox"/>                        |
| Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/>             | Insuf. Cardíaca/Shock cardiogénico <input type="checkbox"/> |
| Coma / Intoxicación <input type="checkbox"/>               | Arritmia/Bloqueo <input type="checkbox"/>                   |
| Postoperatorio <input type="checkbox"/>                    | PCR <input type="checkbox"/>                                |
| Trauma <input type="checkbox"/>                            | Insuf. Renal / Alt metabólica <input type="checkbox"/>      |
| Estabilización tras procedimiento <input type="checkbox"/> | Otros. <input type="checkbox"/>                             |

**Diagnóstico principal:** \_\_\_\_\_

**Fecha ingreso en UCI:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Fecha ingreso hospital:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Fecha alta de UCI:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ Vivo  Muerto   
 Traslado Si  No

**Fecha alta del Hospital:** / / Vivo  Muerto   
 Traslado Si  No

**Reingreso en UCI** Si  No  **< 48 Horas:** **> 48 Horas:**

**Motivo de reingreso:**

**Fecha de reingreso:** \_\_\_\_\_ **Fecha de alta reingreso:** \_\_\_\_\_

**SCORES:** SAPS III \_\_\_\_\_ GRACE II \_\_\_\_\_ TIMI \_\_\_\_\_ SABADELL \_\_\_\_\_ I. FRAGILIDAD \_\_\_\_\_  
 PRE-DELIRIC \_\_\_\_\_

### COMORBILIDAD

CARDIOVASCULAR <input type="checkbox"/>	OBESIDAD <input type="checkbox"/>
RESPIRATORIO <input type="checkbox"/>	INMUNODEPRESIÓN <input type="checkbox"/>
RENAL <input type="checkbox"/>	
HEPÁTICO <input type="checkbox"/>	
HEMATO/ONCOLÓGICO <input type="checkbox"/>	
NEUROLÓGICO <input type="checkbox"/>	
DIABETES <input type="checkbox"/>	

**SOFA AL INGRESO**

**FALLOS ORGÁNICOS**  
(SOFA >2 por aparatos durante el ingreso)

CARDIOVASCULAR _____	CARDIOVASCULAR <input type="checkbox"/>
RESPIRATORIO _____	RESPIRATORIO <input type="checkbox"/>
RENAL _____	RENAL <input type="checkbox"/>
HEPÁTICO _____	HEPÁTICO <input type="checkbox"/>
HEMATOLÓGICO _____	HEMATOLÓGICO <input type="checkbox"/>
NEUROLÓGICO _____	NEUROLÓGICO <input type="checkbox"/>
TOTAL: _____	

**MOTIVO VENTILACIÓN MECÁNICA**

<input type="checkbox"/> Insuficiencia Respiratoria aguda	<input type="checkbox"/> Aspiración	<input type="checkbox"/> Neumonía	<input type="checkbox"/> Sepsis
<input type="checkbox"/> Insuficiencia respiratoria crónica agudizada	<input type="checkbox"/> ALI/SDRA	<input type="checkbox"/> TEP	<input type="checkbox"/> Asma
<input type="checkbox"/> Enfermedad neuromuscular _____	<input type="checkbox"/> Shock cardiogénico	<input type="checkbox"/> EAP	<input type="checkbox"/> Trauma
<input type="checkbox"/> Coma _____	<input type="checkbox"/> Postoperatorio	<input type="checkbox"/> Otros	
<input type="checkbox"/> Parada cardio-respiratoria _____	<input type="checkbox"/> Estructural	<input type="checkbox"/> Metabólico	

**RESPIRATORIO**

<input type="checkbox"/> VM	Fecha de inicio: _____	Fecha de fin: _____	Reintubación <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> VMNI			
<input type="checkbox"/> Traqueostomía	<input type="checkbox"/> indicación ORL	<input type="checkbox"/> indicación UCI	
<input type="checkbox"/> Gafas nasales de alto flujo			

**TÉCNICAS**

<input type="checkbox"/> CVC	<input type="checkbox"/> CVC acceso periférico	<input type="checkbox"/> Arteria	<input type="checkbox"/> S. vesical
<input type="checkbox"/> Cateterismo	<input type="checkbox"/> Marcapasos transitorio	<input type="checkbox"/> Marcapasos definitivo	
<input type="checkbox"/> Barotrauma	<input type="checkbox"/> Obstrucción TET	<input type="checkbox"/> Extubación accidental	<input type="checkbox"/> Caída
<input type="checkbox"/> EECO2R	<input type="checkbox"/> Prono	<input type="checkbox"/> Relajación muscular	
<input type="checkbox"/> NPT	<input type="checkbox"/> Hemodialisis	<input type="checkbox"/> Hemofiltración	
<input type="checkbox"/> Código SEPSIS	<input type="checkbox"/> A. preventivo	<input type="checkbox"/> A. confirmado	
<input type="checkbox"/> Adecuación tto	<input type="checkbox"/> UPP		

**INFECCIONES ADQUIRIDA EN UCI**

Infección _____	mes: _____	MMR _____	mes: _____
Infección _____	mes: _____	MMR _____	mes: _____
Infección _____	mes: _____	MMR _____	mes: _____
Infección _____	mes: _____	MMR _____	mes: _____

**Debilidad Adquirida en UCI:** Si  No 
**Riesgo Nutricional:** Si  No

**Delirio adquirido en UCI:** Si  No 
**PROTOCOLO S. POSTUCI** Si  No

**SEGUIMIENTO POSTUCI** Si  No

## 11.5 Anexo V *Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3)*

Modelo desarrollado por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva para estimar la gravedad y predecir la mortalidad hospitalaria con datos obtenidos en el momento del ingreso de UCI. Está basado en un estudio de diseño prospectivo multicéntrico, internacional realizado en el año 2002 (188).

Del estudio se extrae que la puntuación total del SAPS 3 se correlaciona con la probabilidad de muerte hospitalaria. Su capacidad predictiva ha sido testada recientemente según los nuevos criterios de Sepsis 3 con una capacidad de predecir mortalidad superior a la obtenida mediante la aplicación de la escala SOFA(217)

La puntuación total se obtiene tras la suma aritmética de tres apartados principales, que a su vez están compuestos de subapartados.

Los tres apartados principales evalúan las siguientes circunstancias:

- 1) Datos relacionados con el estado previo al ingreso en UCI: edad, comorbilidades, localización, tiempo de estancia hospitalaria y empleo de tratamientos de soporte vital previos a su ingreso en UCI.
- 2) Características del ingreso en UCI como el motivo y el tipo de ingreso (planificado/ urgente/ quirúrgico/médico, etc.).
- 3) Medición de la repercusión y gravedad fisiológica mediante el registro de constantes vitales y de datos analíticos.

**Puntuación fisiológica aguda simplificada 3 (SAPS III)**

<b>Variable</b>	<b>Rango</b>	<b>Puntos</b>
<b>Edad del paciente</b>	<40 años	0
	40-59 años	5
	60-69 años	9
	70-74 años	13
	75-79 años	15
	≥80 años	18
<b>Temperatura</b>	<35 °C, <102,2 °F	7
	≥35 °C, ≥102,2 °F	0
<b>Presión arterial sistólica</b>	≥120 mmHg	0
	70-119 mmHg	3
	40-69 mmHg	8
	<40 mmHg	11
<b>Frecuencia cardiaca</b>	≥160 lpm	7
	120-159 lpm	5
	<120 lpm	0
<b>Escala de coma de Glasgow</b>	≥13	1
	12-7	2
	6	7.5
	5	10
	3-4	15
<b>Recuento de glóbulos blancos (g/L)</b>	<15	0
	≥15	2
<b>Recuento de plaquetas (g/L)</b>	<20	13
	20-49	8
	50-99	5
	>100	0
<b>Concentración de iones de hidrógeno (pH)</b>	≤7,25	3
	>7,25	0
<b>Creatinina</b>	<106,1 micromol/L, <1,2 mg/dL	0
	106,1-176,7 mmol/L, 1,2-1,9 mg/dL	2
	176,8-309,3 micromoles/l, 2-3,4 mg/dl	7
	309,4 micromoles/L, >3,5 mg/dL	8
<b>Bilirrubina</b>	<2 mg/dl, <34,2 micromol/l	0
	2-5 mg/dl, 34,2-102,6 micromoles/l	4
	≥6 mg/dl, ≥102,6 micromol/l	5
<b>PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> (ventilación mecánica)</b>	<100 mmHg	11
	≥100 mmHg	7
<b>PaO<sub>2</sub> (sin ventilación mecánica)</b>	<60 mmHg	5
	≥60 mmHg	0
<b>Duración de la estancia antes del ingreso en la UCI</b>	<14 días	0
	14-27 días	6
	>28 días	7
<b>Comorbilidades</b>	Tratamiento de cáncer	3

	Insuficiencia cardíaca crónica, Neoplasia hematológica	6
	Cirrosis, SIDA	8
	Cáncer	11
<b>Ubicación intrahospitalaria antes del ingreso a UCI</b>	Sala de emergencias	5
	Otra UCI	7
	Otro	8
<b>Uso de otras opciones terapéuticas importantes antes del ingreso en UCI</b>	Fármacos vasoactivos	3
<b>Admisión en UCI</b>	Planificado	0
	No planificado	3
<b>Motivo de admisión*</b>	Cardiovascular: Alteraciones del ritmo	-5
	Neurológico: convulsiones	-4
	Cardiovascular: shock hemorrágico hipovolémico, shock no hemorrágico hipovolémico	3
	Digestivo: Abdomen agudo, otros	
	Neurológico: coma, estupor, paciente obnubilado, alteraciones de la vigilancia, confusión, agitación, delirio.	4
	Cardiovascular: shock séptico	5
	Cardiovascular: shock anafiláctico, shock mixto y shock indefinido	
	Hepático: Insuficiencia hepática	6
	Neurológico: Déficit neurológico focal	7
	Digestivo: Pancreatitis severa	9
	Neurológico: Efecto de masa intracraneal	10
	Todos los otros	0
<b>Estado quirúrgico</b>	Programado	0
	Sin cirugía	5
	Urgente	6
<b>Sitio anatómico de la cirugía</b>	Trasplante: Hígado, riñón, páncreas, riñón y páncreas, otros trasplantes	-11
	Traumatismo: Otro, aislado (incluye tórax, abdomen, extremidades)	-8
	Trauma: Múltiple	

	Cirugía cardíaca: CABG sin reparación valvular	-6
	Neurocirugía: cerebrovascular	5
	Todos los otros	0
<b>Infección aguda</b>	Nosocomial	4
	Respiratorio	5

**Notas:**

\*Se adjudica 16 puntos por ingreso y los puntos indicados se suman o restan para cada diagnóstico.

-Lpm: latidos por minuto;

-PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; FiO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado.

Gráfico de elaboración propia adaptado de Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, et al. SAPS 3: From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. Intensive Care Med 2005; 31:1345.

## 11.6 Anexo VI Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Esta escala fue diseñada con el objetivo de poder cuantificar la evolución del grado de disfunción orgánica desarrollada durante la evolución de los pacientes(218)

Su principal ventaja respecto a otras escalas es que permite valorar de forma objetiva la evolución de la respuesta del paciente a los tratamientos aplicados mediante la ejecución de la misma de forma diaria.

Realiza una valoración de los órganos vitales según los peores valores registrados en las 24 horas previas. Se considera disfunción si se deteriora la función 1-2 puntos y fallo orgánico si el deterioro es de 3-4 puntos.

<b>Escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</b>					
	0	1	2	3	4
<b>Respiración</b> PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	> 400	301 a 400	≤300	101-200 (soporte ventilatorio)	≤100 (soporte ventilatorio)
<b>Coagulación</b> Plaquetas x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	101 - 150	51 - 100	21 - 50	≤20
<b>Hígado</b> Bilirrubina mg/dl	<1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 -11,9	>12
<b>Cardiovascular</b> Tensión arterial	TAM ≥= 70	TAM <70	Dopamina ≤5 mcg/kg/min Dobutamina	Dopamina >5 mcg/kg/min, Epinefrina ≤0,1 mcg/kg/min Norepinefrina ≤0,1 mcg/kg/min	Dopamina >15 mcg/kg/min, Epinefrina >0,1 mcg/kg/min Norepinefrina >0,1 mcg/kg/min
<b>Sistema Nervioso Central</b> Escala de coma de Glasgow	15	13 - 14	10 -12	6 - 9	<6
<b>Riñón</b> Creatinina <1,2 mg/dl Flujo Urinario ml/día	<1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4,9 200 - 500	>5 mg/dL <200
<b>Notas:</b> - Dosis de fármacos vasoactivos tras la administración de más de 1 hora. - PaO <sub>2</sub> : presión parcial arterial de oxígeno (mmHg); FiO <sub>2</sub> : porcentaje inspirado fraccional de oxígeno (como fracción decimal). Gráfico de elaboración propia según: Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to asses the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units:results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 1998; 26:1793.					

