

## FOLLETO

**Fragilidad: un síndrome geriátrico emergente****Frailty: an emerging geriatric syndrome**

Dr. C Ángel Julio Romero Cabrera.

*Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Especialista de II Grado en Geriátrica y Gerontología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.*

*PhD. In Medical Sciences. Terminal Professional Degree in Internal Medicine. Terminal Professional Degree in Gerontology and Geriatrics. Full Professor. Research Supervisor. General University Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos.*

**RESUMEN**

La fragilidad ha sido considerada en la última década, de manera creciente, como un síndrome geriátrico independiente que representa la disminución de las reservas fisiológicas del adulto mayor con un aumento de su vulnerabilidad para resultados adversos de salud. Esta actualización aporta una revisión del tema abundando en los aspectos concernientes a su definición, prevalencia, etiopatogenia, determinantes o marcadores, presentación clínica, instrumentos de medición, consecuencias e intervenciones para su prevención y tratamiento.

**Palabras clave:** anciano frágil; evaluación geriátrica

**ABSTRACT**

In the last decade frailty has been increasingly regarded as an independent geriatric syndrome characterized by diminished physiological stores and rising health-risk vulnerability in elderlies. The present actualization provides a wide review on the topic by emphasizing aspects such as its definition, prevalence, etiopathogenia, conditioners or markers, clinical presentation, measurement tools, consequences and actions for its prevention and treatment.

**Recibido:** 18 de septiembre de 2010

**Correspondencia:**

Dr. Ángel Julio Romero Cabrera.

Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

Calle 51 A y Ave 5 de Septiembre.

Cienfuegos. CP: 55100

**Dirección electrónica:** [jromero@gal.sld.cu](mailto:jromero@gal.sld.cu)

**Key words:** frail elderly; geriatric assessment

**INTRODUCCIÓN**

El término frágil significa, según el diccionario, algo débil, que puede romperse con facilidad. Para los médicos es fácil imaginar el significado y manejar pacientes frágiles todos los días, aunque desde el punto de vista teórico puede ser difícil su descripción, de tal forma que aún no se dispone de una definición clara de la fragilidad, que satisfaga a clínicos e investigadores. <sup>(1)</sup>

A pesar de no ser una consecuencia inevitable del envejecimiento – ya que muchos ancianos no son frágiles – la fragilidad ha sido reconocida como un síndrome geriátrico independiente y se ha hecho un tópico particularmente importante desde que en 1990 la *American Medical Association* enfatizó en el crecimiento de la población anciana vulnerable. <sup>(2)</sup>

Los síndromes geriátricos son problemas no fácilmente encasillables en las conocidas enfermedades clásicas, son casi exclusivos de los ancianos, tienen una alta prevalencia entre ellos en los distintos niveles asistenciales y son fuentes de discapacidad funcional y/o social. <sup>(3)</sup> La fragilidad es considerada una condición compleja que representa una prediscapacidad y reúne las características mencionadas para considerarla como

**Aprobado:** 12 de octubre de 2010

un auténtico síndrome geriátrico, ya que tiene su clínica propia, de indispensable conocimiento para el internista, que cada vez atiende más pacientes ancianos.

El envejecimiento creciente de la población, en la cual esta situación se expresará con una alta frecuencia y la divergencia de criterios en la literatura geriátrica, e incluso entre los propios profesionales que atienden adultos mayores que tienen distintos enfoques de este tema, <sup>(4)</sup> animaron a realizar esta revisión que pretende actualizar aspectos concernientes a su definición, prevalencia, etiopatogenia, presentación clínica, consecuencias e intervenciones para su prevención y tratamiento.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura acerca del tema, a través de bases internacionales como PubMed, Hinari, Ebsco usando los descriptores "frail", "frailty", "elderly" y "frailty in the elderly". Se encontraron 1828 artículos de los últimos 5 años, de los cuales se utilizaron 101 que cubrían los aspectos señalados antes para ser incluidos en esta actualización.

## DESARROLLO

### Concepto / Definición

El término fragilidad en el anciano es relativamente reciente y tiene en cuenta la vulnerabilidad de este y el hecho de lo precario de su homeostasis que lo mantiene en un equilibrio inestable con su medio y recuerda a un cristal que ante cualquier agresión se rompe. <sup>(5)</sup>

La mayoría de las definiciones conceptuales y operacionales de la fragilidad exaltan las pérdidas físicas de las personas ancianas, <sup>(6)</sup> pero está claro que esta visión es fragmentaria, pues resulta absolutamente necesario un enfoque más integral que preste también atención a los aspectos psicológicos y sociales y a las relaciones de estos con los componentes físicos o biomédicos, si se quiere enfrentar de forma holística la atención sanitaria a estas personas. <sup>(7)</sup>

Se han sucedido varias reuniones de expertos, <sup>(8-11)</sup> para lograr un consenso sobre el concepto y los criterios de medición del síndrome de fragilidad. La más ampliamente aceptada es la emitida por la *American Geriatric Society*. <sup>(9)</sup>

*"La fragilidad es un síndrome fisiológico caracterizado por la disminución de las reservas y reducción de la resistencia a los estresores, resultado de una declinación acumulativa de sistemas fisiológicos que provoca vulnerabilidad para resultados adversos de salud".*

Estas definiciones son claras desde el punto de vista teórico pero, en la práctica, son muy inespecíficas pues no permiten identificar en términos precisos (medibles) a las personas frágiles. Esta "definición de caso" no se ha logrado aún de forma consensuada; en la literatura coexisten 2 principales fenotipos de fragilidad: <sup>(12)</sup>

1. El fenotipo físico: Diseñado por L. Fried y cols <sup>(13)</sup> definen la fragilidad con la presencia de 3 ó más de los siguientes criterios: pérdida de peso no

intencional, debilidad muscular, baja resistencia (cansancio), lentitud de la marcha y nivel bajo de actividad física. Según este modelo fueron considerados pre-frágiles los que tenían 1-2 criterios y robustos, los que no cumplían ninguno de ellos.

2. El fenotipo de dominios múltiples (expandido): incluye componentes adicionales como cognición y estado de ánimo. Muchos autores creen que variables como deterioro de los órganos de los sentidos, condiciones sociales pobres, enfermedades crónicas y discapacidad deben ser incluidas en los dominios de la fragilidad. <sup>(6, 14, 15)</sup>

### Prevalencia

La prevalencia varía de acuerdo al contexto y al modelo utilizado para definir la fragilidad, sea el fenotipo físico de Linda Fried, <sup>(13)</sup> o el fenotipo expandido utilizado por las escuelas canadiense <sup>(11, 16)</sup> y europea. <sup>(9)</sup> Como un ejemplo de esta variabilidad, Van Iersel y cols <sup>(17)</sup> reportaron, en una muestra de 125 ancianos, una prevalencia de fragilidad que osciló de 33 % a 88 % en dependencia de los criterios utilizados.

Fried y cols <sup>(13)</sup> encontraron, con el uso de sus criterios, una prevalencia de 7 % en una muestra de 4317 adultos de 65 años y más, mientras Ble y cols, <sup>(18)</sup> en el estudio europeo InCHIANTI, con criterios más amplios encontraron un 6,5 % en una muestra de 827 adultos mayores. En otro estudio realizado en 3 ciudades francesas <sup>(19)</sup> y que utilizó los criterios de Fried en una muestra de 6078 adultos  $\geq$  65 años, el 7 % fueron frágiles.

Un estudio cubano que utilizó como instrumento evaluativo la Escala Geriátrica de Evaluación Funcional, que puede considerarse como del modelo expandido pues incluye 12 variables, en una muestra de 541 adultos mayores identificó como frágiles al 51,4 %. <sup>(20)</sup>

### Factores causales y fisiopatológicos asociados al síndrome frágil

La fragilidad resulta de alteraciones en múltiples sistemas moleculares, celulares y fisiológicos, por lo que cabe afirmar que su origen es multifactorial. Entre los sistemas involucrados se señalan el cardiovascular, el neuroendocrino, el metabólico y el sistema inmune. <sup>(10, 21)</sup>

Los autores que defienden el fenotipo físico, <sup>(22)</sup> resaltan la importancia del sistema músculo-esquelético en el mantenimiento de la capacidad e independencia funcional de los ancianos. De hecho, la mayoría de las actividades de la vida diaria no requiere gran gasto aeróbico, pero sí dependen de uno o más componentes de este sistema. En este sentido, se señalan que dos cambios físicos asociados con el envejecimiento parecen ser las causas principales de la fragilidad, estos son, la pérdida de masa muscular (sarcopenia) y la pérdida de masa ósea (osteopenia). <sup>(6, 23, 24)</sup>

El término sarcopenia describe la pérdida de masa muscular esquelética relacionada con el proceso de

envejecimiento y puede considerarse como un signo dentro del síndrome de fragilidad. <sup>(25, 26)</sup> En su etiopatogenia se incluyen diversos mecanismos tanto intrínsecos del propio músculo como cambios del sistema nervioso, factores hormonales y del estilo de vida (sedentarismo). Los cambios intrínsecos del músculo incluyen una reducción de fibras musculares rápidas (tipo II) y daño en el DNA mitocondrial, mientras que en el sistema nervioso se produce pérdida de unidades motoras alfa en la médula espinal. <sup>(27)</sup> Los cambios celulares que se producen en el proceso sarcopénico involucran la disminución de factores que promueven el anabolismo muscular (como la buena nutrición y ciertas hormonas como los andrógenos), el incremento de factores inflamatorios (aumento de citoquinas, factores de la coagulación y estrés oxidativo) y otros, como la inmovilidad o la disminución de la actividad física que contribuyen al catabolismo del músculo. <sup>(28, 29)</sup>

La osteopenia, definida como la disminución de la masa ósea en el rango entre - 1.0 a - 2.5 desviaciones estándar en la densitometría ósea, <sup>(30)</sup> es evidentemente un componente importante de la fragilidad, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, donde existe un incremento del riesgo de fracturas y otros resultados adversos asociados como inmovilidad, discapacidad, institucionalización y muerte. <sup>(31)</sup> Factores como la disminución de los niveles de estrógenos, la baja ingesta de calcio y los bajos niveles de vitamina D son causas importantes de la osteopenia.

Por otra parte, existe una amplia asociación entre fragilidad y enfermedades crónicas como: la aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia y depresión. <sup>(32)</sup> La fragilidad puede ser una manifestación en el curso clínico de estas enfermedades o sus complicaciones y, a su vez, puede ser un factor desencadenante y de mal pronóstico, sobre todo para las enfermedades cardiovasculares y, especialmente para la insuficiencia cardíaca. <sup>(33)</sup>

### Aspectos clínicos de la fragilidad

Los síntomas y signos del síndrome de fragilidad son variados y están en dependencia del modelo que se utilice para definirla: en el del fenotipo físico están relacionados con la pérdida de fuerzas, y en el de dominios múltiples se incluyen además los aspectos psicosociales.

Se debe apuntar que no todos los individuos frágiles tienen todos los síntomas; una característica importante de la fragilidad es la condición de *inestabilidad* física y/o mental y una reserva fisiológica disminuida, <sup>(6)</sup> que se va agotando con la acumulación de déficits a nivel de varios sistemas. <sup>(34)</sup> Según progresa el envejecimiento cada individuo se diferenciará en la capacidad de respuesta de sus sistemas fisiológicos a los cambios. Los investigadores sugieren que hay un límite en el cual el organismo humano puede responder al estrés, el 30 % puede ser el umbral para una adecuada función. Cuando

la reserva fisiológica cae por debajo de esta cifra ocurre el fallo de los sistemas y el multifallo subclínico origina la fragilidad y aumenta la vulnerabilidad. <sup>(35, 36)</sup> En el cuadro 1 se relacionan los aspectos clínicos señalados en la literatura revisada para el reconocimiento del síndrome frágil.

#### Cuadro 1. Aspectos clínicos del síndrome frágil.

##### 1. Síntomas y signos:

- Disminución de fuerzas <sup>(8, 12, 13, 37, 38-41)</sup>,
- Disminución de la fuerza del apretón de manos <sup>(13, 42, 43)</sup>,
- Incapacidad para levantarse de una silla 5 veces sin usar los brazos <sup>(42)</sup>,
- Agotamiento, fatiga <sup>(12, 13, 21, 37, 38, 39, 40, 41, 44, 45)</sup>,
- Enlentecimiento general <sup>(12, 44)</sup> y de la marcha <sup>(13, 38, 39, 40-44)</sup>,
- Disminución de la actividad física <sup>(6, 12, 13, 38-42, 44, 45)</sup>,
- Disminución de la movilidad <sup>(6, 41, 45)</sup>,
- Dificultad para subir y bajar escaleras <sup>(45)</sup>,
- Dificultad para salir fuera del vecindario <sup>(40, 45)</sup>,
- Dificultad para caminar 200 metros <sup>(41)</sup>,
- Deterioro del balance, inestabilidad <sup>(6, 38, 46)</sup>,
- Pobre estado nutricional <sup>(6, 38, 41, 47)</sup>,
- Anorexia del envejecimiento <sup>(38, 43, 45, 46, 48)</sup>,
- Pérdida de peso, sarcopenia <sup>(12, 13, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 48, 49)</sup>,
- Deterioro sensorial (visión, audición) <sup>(6, 12, 45, 47, 48)</sup>,
- Deterioro cognitivo <sup>(6, 12, 14, 15, 38, 41, 43, 44, 46-50)</sup>,
- Pobre estado de ánimo, tristeza, depresión <sup>(6, 12, 44, 45, 46, 48)</sup>,
- Ansiedad <sup>(48)</sup>,
- Dolor <sup>(45, 46)</sup>,
- Anemia <sup>(48, 51)</sup>,
- Disminución de la capacidad para el auto cuidado, deterioro funcional auto reportado. <sup>(47)</sup>
- Trastornos del sueño. <sup>(52)</sup>

##### 2. Asociación a enfermedades crónicas: <sup>(12, 48)</sup>

- Arteriosclerosis.
- Diabetes mellitus.
- Insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Otras.

##### 3. Condicionantes sociodemográficas:

- Edad mayor de 80 años. <sup>(5, 53)</sup>
- Polifarmacia. <sup>(20, 53)</sup>
- Soporte social deficitario. <sup>(4, 24, 25, 54, 55)</sup>
- Relaciones sociales pobres, vivir solo. <sup>(44, 53, 54)</sup>
- Pobres recursos económicos. <sup>(5, 12, 53)</sup>

La fragilidad, como ya se ha insistido, es un concepto multidimensional cuyas manifestaciones clínicas pueden agruparse según el deterioro de los siguientes dominios: nutrición, actividad física, movilidad, fuerza, energía, cognición y humor. <sup>(56)</sup>

### Exámenes complementarios / marcadores biológicos

En este aspecto es necesario precisar que el diagnóstico del síndrome de fragilidad, es eminentemente clínico y no se necesita de una extensa batería de análisis complementarios para su abordaje, aunque sí los necesarios para manejar los problemas concurrentes y la morbilidad asociada. Otros exámenes propuestos están

Cuadro 2. Pruebas complementarias utilizadas en el síndrome de fragilidad	
En investigación (Biomarcadores)	En clínica
Proteína C reactiva Interleukina 6 (IL-6) Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) Hemoglobina glicosilada (Hb-A1c) Factor VIIIc Dímero D Testosterona sérica Estrógenos en suero Hormona de crecimiento sérica Cortisol urinario Factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) Dehidroepiandrosterona (DHEA) en suero 25 hidrox-vitamina D (25 OH-Vit D) sérica Vitamina E sérica Vitamina B12 sérica Flujo pico espiratorio	Hemograma completo Glicemia Colesterol sérico HDL colesterol LDL colesterol Triglicéridos Creatinina sérica Ácido úrico sérico Albúmina sérica Densitometría ósea Otros, de acuerdo a enfermedad o condición asociada.

Citas bibliográficas: 12, 18, 21, 24, 25, 44, 47, 51, 55, 57- 66.

en relación con la detección de biomarcadores invocados en la fisiopatología de esta condición y, por tanto, son de mayor utilidad para la investigación que para la asistencia clínica.

El cuadro 2 muestra ambos tipos de pruebas según se señala en la bibliografía revisada.

### Pronóstico

El anciano frágil es una persona vulnerable, con un alto riesgo para resultados adversos que no se explica completamente por la edad avanzada, el pobre estado funcional o la mayor prevalencia de comorbilidades.<sup>(42)</sup>

Estos malos resultados se concretan en: riesgo de enfermedades agudas, caídas y sus consecuencias (lesiones, fracturas), hospitalización, institucionalización (hogar de ancianos), discapacidad, dependencia y muerte.<sup>(38, 41)</sup>

Los resultados de varios estudios documentan el mal pronóstico del síndrome frágil. Ensrud y cols,<sup>(67)</sup> utilizaron dos diferentes modelos de medición de fragilidad en 3132 hombres de 67 años y más, los siguieron durante tres años y encontraron que los detectados como frágiles tuvieron un alto riesgo de caídas, discapacidad, fracturas no espinales y muerte.

La proporción de discapacidad y dependencia en una cohorte de 545 mujeres de 75 años y más, seguidas durante 7 años, aumentó entre las frágiles de 22,1 % en el primer año a 52,1 % al final del estudio.<sup>(68)</sup>

### Prevención / tratamiento

Dos factores importantes relacionados con el estilo de vida están directamente involucrados con el desarrollo de la sarcopenia y la fragilidad y son puntos vulnerables para la prevención y el tratamiento, estos son: la nutrición y la actividad física. Los estudios continúan la

búsqueda de medicamentos para prevenir, mejorar o revertir el síndrome pero, aunque algunos muestran efectos promisorios, hasta el momento no se dispone de un preparado con efectividad demostrada.<sup>(69)</sup> El tratamiento de la comorbilidad y condiciones asociadas, detectadas mediante la Evaluación Geriátrica Exhaustiva (EGE) reviste crucial importancia en la mejoría del estado funcional y de la calidad de vida de los ancianos frágiles.

**Nutrición:** aunque el papel de la deficiencia nutricional en el desarrollo de la fragilidad ha sido sugerido desde hace tiempo, las investigaciones en esta área son relativamente recientes. Como estrategia general se sugiere el ingreso adecuado de calorías y proteínas para evitar la subnutrición crónica, a la vez que se suministran micronutrientes con actividad antioxidante (vitaminas A, C, D, E,  $\alpha$  y  $\beta$  carotenos, licopeno, luteína) y elementos trazas como selenio y zinc. La mayoría de estos elementos están contenidos en las frutas y los vegetales, muchas veces deficitarios en cantidades apropiadas (5 raciones al día) en la dieta de los adultos mayores. El papel crítico de los micronutrientes en este contexto sugiere la necesidad de mejorar la calidad del alimento ingerido por el anciano mientras que la cantidad parece ser menos relevante.<sup>(70)</sup>

Algunos autores<sup>(71)</sup> realzan el valor de la ingesta proteica para prevenir la sarcopenia y recomiendan un plan dietético que incluya 25-30 g de proteínas de alta calidad por comida.

Una revisión sistemática reciente<sup>(72)</sup> encontró sólo 10 artículos metodológicamente consistentes sobre intervenciones para prevenir discapacidad en ancianos frágiles, de ellos, sólo 2 eran estudios nutricionales. No se encontraron evidencias de los efectos de la

intervención nutricional sobre las mediciones de la discapacidad.

Para la osteopenia se recomienda la ingestión adecuada de alimentos con alto contenido de calcio (leche, vegetales, frutas, sardinas), vitamina D (leche, pescado, hígado), vitamina K (vegetales, hígado, pescado) y vitamina C (cítricos). Debe restringirse el alcohol, no fumar, y evitar las bebidas con alto contenido de fosfatos y oxalatos (ej. bebidas gaseadas y de cola)<sup>(73)</sup>. El suplemento de vitamina D se ha demostrado que mejora el rendimiento muscular, reduce la incidencia de caídas y posiblemente mejora la composición y morfología de las fibras musculares en ancianos con deficiencia de la misma.<sup>(74)</sup>

Por último, la EGE permite la identificación de factores de riesgo para malnutrición como aislamiento social, viudez reciente, depresión, problemas dentales, enfermedades crónicas, alcoholismo, polimedicación y pobres recursos económicos, los que deben ser resueltos o mejorados mediante un adecuado plan de medidas.

**Actividad física:** varios estudios preconizan el valor preventivo de la actividad física en la fragilidad y sus consecuencias, como discapacidad y mortalidad<sup>(72, 74, 75, 76)</sup>. El entrenamiento progresivo con ejercicios de resistencia ha demostrado ser beneficioso al incrementar la masa muscular y el balance en los ancianos frágiles, aspecto sumamente importante para la prevención de las caídas.<sup>(77-79)</sup> Una revisión sistemática reciente<sup>(80)</sup> aporta evidencias de que los ejercicios de resistencia mejoran la función física en los adultos mayores al mejorar la fuerza y el rendimiento para actividades simples y complejas. Otros estudios también mencionan los beneficios del entrenamiento Tai Chi en el desempeño funcional de los ancianos frágiles<sup>(81, 82)</sup> y parámetros cardiovasculares como presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca en reposo.<sup>(83)</sup>

Se señalan como contraindicaciones absolutas para la realización de un programa de ejercicios por el anciano frágil, las siguientes:<sup>(84)</sup>

- Enfermedad cardíaca severa: angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva clase III – IV, taquiarritmias inducidas por la actividad, estenosis aórtica crítica.
- Trombosis venosa profunda.
- Desprendimiento de retina.
- Condiciones espinales inestables.

Para algunos de estos pacientes, si sus condiciones lo permiten, el caminar como ejercicio simple puede ser una opción.

**Fármacos:** hasta el momento no hay evidencias de los efectos beneficiosos de hormonas y antiinflamatorios. Se ha postulado que el reemplazo hormonal pudiera mejorar el curso de la fragilidad incrementando la masa y la fuerza muscular, disminuyendo la masa grasa y

mejorando subjetivamente la calidad de vida, pero los estudios aún no dan respuesta a estas expectativas.

Se ha sugerido el uso de la hormona de crecimiento (GH) como tratamiento potencial de la fragilidad pero los ensayos clínicos disponibles no han reportado beneficios significativos, y pudiera ser peligroso el uso excesivo de GH en condiciones en las cuáles el organismo ha decidido que decrezcan las acciones de la misma<sup>(85)</sup>. Basados en las evidencias actuales, el suplemento de GH no parece ser efectivo para mejorar la fuerza muscular y el desempeño físico en el anciano y considerando sus reacciones adversas potenciales (edema, síndrome del túnel del carpo, artralgias, ginecomastia, hiperglucemia) no debe aconsejarse como estrategia para mejorar la composición corporal y la funcionalidad.<sup>(86)</sup>

Las dosis farmacológicas de testosterona o el reemplazo de testosterona en varones hipo gonádicos aumenta la masa, la fuerza y el poder muscular, pero estos cambios no se han demostrado que provoquen mejoría funcional.<sup>(87)</sup> Emmelot-Vonk y cols<sup>(88)</sup> investigaron los efectos del suplemento de undeconato de testosterona 80 mg dos veces al día durante 6 meses en ancianos sobre la movilidad, función cognitiva, densidad mineral ósea, composición corporal, lípidos del plasma, y calidad de vida pero en sus resultados sólo se evidenció un aumento de la masa magra y una disminución de la masa grasa y no se afectó ni el estado funcional ni la cognición.<sup>(89)</sup>

En general, los ensayos de tratamiento con testosterona reportan beneficios en la composición corporal y la densidad mineral ósea, pero los datos son limitados acerca del riesgo cardiovascular. Los hombres con deficiencia androgénica deben ser considerados para tratamiento con testosterona, no así los que no son hipo gonádicos, donde sus beneficios aún no están claros.

La dehidroepiandrosterona (DHEA), un andrógeno débil, falló para producir un efecto sobre la masa y fuerza muscular cuando se administró a razón de 50 mg al día por un año a 288 ancianos de uno y otro sexo.<sup>(87)</sup> El uso de estos compuestos androgénicos se asocia con efectos adversos como toxicidad hepática, hipertrofia y riesgo de cáncer prostático y acción virilizante en las mujeres, entre otros. Se están desarrollando los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (SARMs) que tienen las propiedades beneficiosas de los andrógenos naturales, pero con mejores índices terapéuticos y menos efectos secundarios.<sup>(90)</sup> Se necesitan futuros estudios (preclínicos y clínicos) para determinar su eficacia en la sarcopenia y la fragilidad.<sup>(91)</sup>

En resumen, las intervenciones farmacéuticas para tratar la fragilidad no han demostrado eficacia o esta ha sido muy limitada hasta la fecha, además de sus potenciales consecuencias adversas. El entrenamiento de resistencia es la más efectiva y segura intervención para atenuar o recuperar algo de la masa y la fuerza muscular perdida en este síndrome.<sup>(92)</sup>

**Tratamiento de los problemas asociados:** El establecimiento de un plan de cuidados integral ajustado a la solución de los problemas detectados por la EGE es imprescindible, ya que el anciano frágil es un paciente complejo donde gravitan problemas físicos, comorbilidad, riesgos, abusos, desusos, aspectos psicosociales, económicos, culturales y espirituales que no pueden ser desconocidos. Escapa a los objetivos de esta actualización detallar cada uno de estos problemas pero los señalaremos para que sean tenidos muy en cuenta:

**Prevención de las caídas:** las caídas requieren una evaluación multifacética y un manejo holístico. Los programas de ejercicios que intervienen sobre el balance,<sup>(93)</sup> la corrección de los trastornos de la marcha, visión y audición, el uso de dispositivos de ayuda para la deambulación (bastones, andadores, etc.), la revisión de la medicación evitando la polifarmacia y la eliminación de riesgos medioambientales (iluminación, obstáculos, etc.) son elementos importantes en la estrategia preventiva en los ancianos frágiles.

**Prevención y tratamiento de la osteopenia / osteoporosis:** se ha insistido en la dieta, los suplementos adecuados de calcio y vitamina D y el ejercicio en el mantenimiento de la masa ósea. Los medicamentos antirresortivos (bifosfonatos) representaron el mayor avance en el tratamiento de la osteoporosis en la pasada década, con resultados en los ensayos clínicos que demuestran su eficacia en la reducción del riesgo de fracturas.<sup>(94)</sup>

**Corrección adecuada de los déficits visuales y auditivos:** son aspectos sumamente importantes que repercuten en la aferentación, orientación, detección de las señales de alarma o advertencia y en la calidad de vida de los ancianos frágiles.

**Tratamiento adecuado del dolor:** el dolor, aunque es considerado por algunos geriatras como el quinto signo vital por lo común de su presentación en los adultos mayores, a menudo no es tratado.<sup>(46)</sup> Es un acompañante frecuente de la fragilidad y alrededor de la mitad de los pacientes reportan que interfiere en la realización de sus actividades diarias.<sup>(95, 96)</sup> Esto limita su inclusión en programas de ejercicios y puede provocar contracturas y atrofia por desuso, razones de peso para no pasar por alto su tratamiento.

**Tratamiento de la comorbilidad:** hay que insistir en el tratamiento de las enfermedades y trastornos asociados como deterioro cognitivo, depresión, diabetes mellitus, aterosclerosis, cardiopatías, neumopatías crónicas, anemia, problemas vasculares y enfermedad de Parkinson, entre otras.

**Inmunizaciones:** las vacunas recomendadas por el Advisory Committee on Immunization Practices para la protección de los adultos mayores son las de influenza, neumococo, herpes zoster y tétanos.<sup>(97, 98)</sup> A pesar del

planteamiento de la limitada efectividad de la vacuna neumocócica en el anciano frágil a consecuencia de la inmunosenescencia, algunos trabajos demuestran una respuesta aceptable por lo que recomiendan su uso.<sup>(99)</sup> Continúa en controversia el posible beneficio de la vacunación para influenza sobre la mortalidad de los ancianos frágiles, sobre todo por la carencia de ensayos clínicos que los incluya, por lo que las evidencias son todavía insuficientes.<sup>(100)</sup>

**Problemas socioeconómicos:** La movilización de recursos de apoyo (social y/o financiero) suele ser, en muchas ocasiones, un aspecto prioritario para mejorar la capacidad de afrontamiento de los ancianos frágiles. El apoyo social (familiar, de amigos, recursos comunitarios) puede potenciar la capacidad del paciente para adaptarse y superar la situación (resiliencia), además de fortalecer su autoestima y autocontrol, reduciendo las tasas de ingresos y reingresos hospitalarios, y favoreciendo su recuperación.<sup>(101)</sup>

## CONCLUSIONES

La fragilidad se reconoce, de manera creciente, como un síndrome geriátrico que resulta de una reducción multisistémica de la capacidad de reserva, confiriendo un alto riesgo para resultados adversos y es potencialmente reversible y remediable.

Los intentos por definir de forma objetiva la fragilidad han tenido dificultad, y a pesar de que la literatura señala que es un concepto multidimensional, resultado de factores físicos, psicológicos, sociales y ambientales, la mayoría de los estudios continúa usando solo una perspectiva unidimensional, física o biomédica. En este sentido todavía es necesario colegiar los propósitos del investigador con los del clínico. Si el modelo de fragilidad representa una aproximación integral al adulto mayor vulnerable, los elementos psicológicos, sociales, económicos y hasta espirituales, no pueden ser pasados por alto.

A pesar de que las intervenciones hasta el momento disponibles aportan resultados disímiles por las diferencias metodológicas sustanciales entre los estudios (criterios de fragilidad, medición de resultados, entre otros), está cada día más claro que estas no pueden ser enfocadas sólo en una dimensión. Un número de intervenciones provienen de la idea de que muchas de las causas de la fragilidad son tratables y, por tanto, reversibles por la combinación de tratamiento médico apropiado, y mantener una buena dieta y régimen de ejercicios.

Una cultura de la sociedad moderna, no enfocada a paliar las consecuencias del paso de los años, sino a promover un envejecimiento saludable y la educación integral de todos sus componentes contribuiría a no medicalizar tanto esta etapa de la vida, que puede ser de disfrute y satisfacción sin uno de sus fantasmas: la fragilidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conroy S. Defining frailty – the holy grail of Geriatric Medicine. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(4): 389.
2. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: the MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(9): 1532-9.
3. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 780-91.
4. Martínez ML, González JI, Otero A. Anciano frágil: ¿hablamos todos de lo mismo? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007; 42(6): 357-60.
5. Romero-Cabrera AJ. La fragilidad como punto de corte en geriatría. *Geriátrika*. 2006; 22(2): 42-6.
6. Gobbens RJ, Luijck KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JMGA. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13(1): 1-7.
7. Romero-Cabrera AJ. Perspectivas actuales de la asistencia sanitaria al adulto mayor. *Rev Panam Sal Pub*. 2008; 24(4): 288-94.
8. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003; 15(3 Suppl.): 1-29.
9. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. Interventions on Frailty Working Group. Designing randomised, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(4): 625-34.
10. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: towards a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatric Society / National Institute of Aging Research Conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 991-1001.
11. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62(7): 731-7.
12. Abellan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B, et al. The IANA Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008; 12(1): 29-37.
13. Fried L, 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; 56: 146-56.
14. Hervás A, García de Jalón E. Situación cognitiva como condicionante de fragilidad en el anciano. *Perspectiva desde un centro de salud. Anales Sis San Navarra*. 2005; 28(1): 35-48.
15. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(3): 453-61.
16. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 418-23.
17. Van Iersel MB, Rikkert MG. Frailty criteria give heterogeneous results when applied in clinical practice. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 728-9.
18. Ble A, Cherubini A, Volpato S, Bartali B, Walston JD, Windham BG, et al. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTY study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61(3): 278-83.
19. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(10): 1089-96.
20. Alonso P, Sansó FJ, Díaz-Canel AM, Carrasco M. Diagnóstico de fragilidad en adultos mayores de una comunidad urbana. *Rev Cubana Salud Pública [revista en Internet]*. 2009 [citada: 29 de diciembre de 2009]; 35(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=SO864](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SO864).
21. Gruenewald TL, Seeman TE, Karlamangla AS, Sarkisian CA. Allostatic load and frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(9): 1525-31.
22. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SD. Health benefits of physical activity: the evidence. *Can Med Assoc J*. 2006; 174(6): 801-9.
23. Srinivas-Shankai U, Wu FC. Frailty and muscle function: role for testosterone? *Front Horm Res*. 2009; 37: 133-49.
24. Ma SL, Oyler J, Glavin S, Alavi A, Vokes T. Self-reported frailty is associated with low calcaneal bone mineral density in a multiracial population of community-dwelling elderly. *Osteopor Int*. 2009; 20(11): 198-9.
25. Bauer JM, Sieker CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol*. 2008; 43(7): 674-8.

26. Bautmans I, Van Puyvelde K, Mets T. Sarcopenia and function decline: pathophysiology, prevention and therapy. *Acta Clin Belg.* 2009; 64(4): 303-16.
27. Burgos R. Sarcopenia in the elderly. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(5): 335-45.
28. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Badwin K, Taaffe DR, Harris TB. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, interventions and assessment. *Osteopor Int.* 2009; 20(11):1059-63.
29. Rolland Y, Villas B. Sarcopenia. *Rev Med Interne.* 2009; 30(2): 150-60.
30. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 595-603.
31. Khösla S, Melton III LJ. Osteopenia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2293-300.
32. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kutchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11(6). 693-700.
33. Afilalo J, Kawanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103(11): 1616-21.
34. Rockwood K, Mitniski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(7): 722-7.
35. Kinney JM. Nutritional frailty, sarcopenia and falls in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7(1): 15-20.
36. Bortz WM. A conceptual framework of frailty: A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57(5): 134-5.
37. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63(9): 984-90.
38. Waters CL, Meehan A. Care of the frail elderly. *Clin Rev Bone Min Metab.* 2006; 4(1): 3-14.
39. Theou O, Jones GR, Overend TJ, Kloseck M, Vandervort AA. An exploration of the association between frailty and muscle fatigue. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008; 33: 651-65.
40. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab.* 2008; 52 Suppl 1: 6-11.
41. Daniels R, Van Rassel E, De Witte L, van der Havel W. Frailty in older age: concepts and relevance for occupational and physical therapy. *Phys Occup Ther Geriatr.* 2008; 27(2): 81-95.
42. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, et al. Comparison of two frailty indexes for predictions of falls, disability, fractures and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008; 168(4): 382-9.
43. Sarkisian CA, Gruenewald TL, John W, Seeman TE. Preliminary evidence for subdimensions of geriatric frailty: The MacArthur Study of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(12): 2292-7.
44. Rolland Y, Van Kan GA, Benetos A, Blain H, Bonnefoy M, Chassagne P, et al. Frailty, osteoporosis and hip fracture: causes, consequences and therapeutics perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008; 5(12): 319-30.
45. Guille E, Ghisletta P, Aimi F, Berchtold A, Lalive D'Épinay C, Michel JP, et al. Dynamics of frailty and ADL dependence in a five-years longitudinal study of octogenarians. *Res Aging.* 2008; 30(3): 299-317.
46. Morley JE, Kim MJ, Haren MT, Kevorkian R, Banks WA. Frailty and the aging male. *The Aging Male.* 2005; 8(3): 135-40.
47. Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Brear HJJ. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13(4): 390-4.
48. Morley JE, Kim MJ, Haren MT. Frailty and hormones. *Rev Endocr Met Disord.* 2005; 6: 101-8.
49. Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(12): 2211-6.
50. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA et al. Cognitive frailty: predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 2006; 27: 933-40.
51. Fisher J. Frailty – and its dangerous effects – might be preventable. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 489-92.
52. Ensrud KE, Blackwell TL, Redline S, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Cawthon PM, et al. Sleep disturbances and frailty status in older community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57: 2085-93.
53. Espinosa-Brito AD, Romero-Cabrera AJ. Evaluación geriátrica: metas, métodos e implementación. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr.* 2008; 22(3). 1184-90.
54. Jaafar AF, Heycock R, George J. Frailty – a clinical overview. *Rev Clin Gerontol* 2007; 17: 171-5.
55. I-Chien W, Shu-Chu S, Po-Hsiu K, Xi-Zhang L. High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1666-71.

56. Sourial N, Wolfson C, Bergman H, Zhu B, Karunanathan S, Quail J, et al. A correspondence analysis revealed frailty deficits aggregate and are multidimensional. *J Clin Epidemiol*. 2009 (In press). Oct 30 doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.007.
57. Szanton SL, Allen JK, Seplahi CL, Bandeen-Roche K, Fried LP. Allostatic load and frailty in the Women's Health and Aging Studies. *Biol Res Nurs*. 2009; 10(3): 248-56.
58. Michelon E, Blaum C, Semba RD, Xue Q, Ricks MD, Fried LP. Vitamin and carotenoids status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61A: 600-7.
59. Hubbard RE, O'Mahoney MS, Colver BL, Woodhouse KW. Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64:895-900.
60. Puts MTE, Visser M, Turisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol*. 2005; 63: 403-11.
61. Joseph C, Kenny AM, Toxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med*. 2005; 26(3): 181-201.
62. Barsilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2007; 167(7): 635-41.
63. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol*. 2008; 45(4): 261-6.
64. Chaves PH, 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; 60(6): 729-35.
65. Fried LP, Xue QL, Chapola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64(10):1049-67.
66. 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; 63(2): 190-5.
67. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures and mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57(3): 492-8.
68. Carriere I, Colvez A, Farrier F, Jeandel C, Blain H. Hierarchical components of physical frailty predicted incidence of dependence in a cohort of elderly women. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58(11): 1180-7.
69. Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(29): 3384-95.
70. Kaiser MJ, Bandinelli S, Lunenfeld B. The nutritional pattern of frailty. Proceedings from the 5th Italian Congress of Endocrinology of Aging, Parma, Italy, 27-28 March 2009. *The Aging Male*. 2009; 12(4): 87-94.
71. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2009; 12(1): 86-90.
72. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8: 278.
73. Strànsky M, Rysava L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res*. 2009; 58 Suppl. 1: S7-S11.
74. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6): 628-33.
75. Jung Y, Gruenewald TL, Seeman TE, Sarkisian CA. Productive activities and development of frailty in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Med Sci*. 2010; 65B(2):256-61.
76. Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, Pieper CF, Evenson KR, Mercer V, et al. Physical activity as a preventable factor for frailty: The Health, Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64A (1): 61-8.
77. Hubbard RE, Fallah N, Searle SD, Mitniski A, Rockwood K. Impact of exercise in community-dwelling older adults. *PLoS One*. 2009; 4(7): e6174.
78. Binder EF, Yarsheski KE, Steger-May K, Brown M, Schechtman KB, Holloszy JO. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: result of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005; 60(11): 1425-31.
79. Orr R, Raymond J, Fiatarone M. Efficacy of progressive resistance training on balance performance in older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2008; 38(4): 317-43.
80. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3): CD002759.
81. Chin A, Paw MJ, van Uffelen JG, Riphagen I, van Mechelen W. The functional effects of physical exercise training in frail older people: a systematic review. *Sports Med*. 2008; 38(9): 781-93.

82. Cherniack EP, Florez HJ, Troen BR. Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly. *Altern Med Rev.* 2007; 12(3): 246-58.
83. Wolf SL, O'Grady M, Easley KA, Guo Y, Kressig RW, Kutner M. The influence of intense Tai Chi training on physical performance and hemodynamic outcomes in transitional frail, older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61(2): 184-9.
84. Storey E, Thomas RL. Understanding and ameliorating frailty in the elderly. *Top Geriatr Rehabil.* 2004; 20(1): 4-13.
85. Van der Lely AJ. Justified and unjustified use of growth hormone. *Postgrad Med J.* 2004; 80(948): 577-80.
86. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH / IGF-1 axis: Potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129: 593-601.
87. Morley JE. Frailty. En: Morley JE, Thomas DR, eds. *Geriatric Nutrition.* New York: Francis Group; 2007. p. 1565-70.
88. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299(1): 39-52.
89. Yeap BB. Testosterone and ill-health in aging men. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5(2): 113-21.
90. Segal S, Marayanan R, Dalton JT. Therapeutic potential of the SARMs: revisiting the androgen receptor for drug discovery. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006; 15: 377-87.
91. Lynch GS, Schertzer JD, Ryall JG. Therapeutic approaches for muscle wasting disorders. *Pharm Ther.* 2007; 113: 461-87.
92. Jones TE, Stephenson KW, King JG, Knight KR, Marshall TL, Scott WB. Sarcopenia – mechanisms and treatment. *J Geriatr Phys Ther.* 2009; 32(2): 39-45.
93. Faber MJ, Bosscher RJ, Chin A Paw MJ, van Wieringen PC. Effects of exercise programs on falls and mobility in frail and pre-frail older adults: a multicenter randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006; 87: 885-96.
94. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006; 367: 2010-18.
95. Weaver GD, Kuo YF, Raji MA, Al Snih S, Ray L, Torres E, Ottenbacher KJ. Pain and disability in older Mexican – American adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(6): 992-9.
96. Blyth FM, Rochat S, Cumming RG, Creasey H, Hundelsman DJ, Le Couteur DG, et al. Pain, frailty and comorbidity on older men: the CHAMP study. *Pain.* 2008; 140(1): 224-30.
97. Bader MS. Immunization for the elderly. *Am J Med Sci.* 2007; 334(6): 481-6.
98. Lam S, Jodlowski TZ. Vaccines for older adults. *Consult Pharm.* 2009; 24(5): 380-91.
99. Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, et al. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine.* 2009; 27(10): 1628-36.
100. Simonsen L, Taylor RJ, Viboud C, Miller MA, Jackson LA. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7(10): 658-66.
101. Bergman B. Trabajo social en geriatría. En: Beers MH, Berkow R, eds. *Manual Merck de Geriatría.* 2<sup>da</sup> ed. New Jersey: Merck Research Laboratories; 2004.p. 43-6.