

Cribado, diagnóstico y objetivos de control en el paciente frágil con diabetes

Luis Ávila Lachica

Especialista MFyC, Centro de Salud Vélez Norte, Málaga

Carlos Hernández Teixidó

Especialista MFyC, Centro de Salud Calamonte, Badajoz

RESUMEN

El cribado y diagnóstico de la fragilidad en pacientes con diabetes mellitus (DM) y sospecha de padecer este síndrome geriátrico, caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica global, es esencial para mejorar su manejo y calidad de vida.

El cribado de fragilidad se recomienda para todos los adultos mayores de 65 años, aunque la edad no ha de ser una condición exclusiva para considerar aplicarlo.

La Atención Primaria es un lugar adecuado para detectar la fragilidad, especialmente en etapas tempranas, pero muchas de sus consultas tienen una carga excesiva de pacientes, lo que constituye un escollo para plantear su valoración; además, el tipo de paciente vulnerable que más se podría beneficiar de una detección precoz de la fragilidad suelen sufrir más dificultades de acceso a los servicios de salud, lo que, sin duda, obstaculiza la identificación anticipada y el diagnóstico oportuno de la fragilidad.

Una detección a tiempo puede ayudar a retrasar la aparición de la dependencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Existen multitud de escalas para el cribado y diagnóstico de fragilidad, como la Escala clínica de fragilidad (CFS) de Rockwood, la escala FRAIL de la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA) y la Escala de fragilidad de Edmonton (EFS). Estas escalas evalúan diferentes componentes relacionados con la fragilidad, como la pérdida de peso, la fatiga, la resistencia, la deambulación y la comorbilidad.

En cualquier caso, debemos tener en mente todos los factores de riesgo que pueden conllevar fragilidad, lejos de la pura edad cronológica avanzada, como son el bajo peso, el sexo femenino, la soledad, la falta de ejercicio, la polifarmacia y la presencia de enfermedades concomitantes. Además, no hemos de olvidar otras barreras para el cribado y diagnóstico de la fragilidad, como la falta de concienciación pública, las dificultades de acceso a la Atención Primaria (AP) en determinados entornos y la falta de claridad sobre las vías de tratamiento.

Palabras clave: fragilidad, cribado, diagnóstico, diabetes mellitus, objetivos terapéuticos.

Keywords: frailty, screening, diagnosis, diabetes mellitus, therapeutic goals.

INTRODUCCIÓN

Durante años, definir el concepto de *fragilidad* ha generado dificultades para investigadores y clínicos debido a la controversia que ocasiona su encuadre. Hoy en día se acepta que la fragilidad es un **síndrome geriátrico complejo** caracterizado por

la **disminución de la reserva fisiológica global** del paciente¹. Esta pérdida supone un detrimento en numerosos dominios, no solo metabólico, muscular e inmunológico, sino también en el funcionamiento cognitivo y social de la persona².

La fragilidad puede considerarse como un estado previo a la discapacidad, mientras que la discapacidad se define como la necesidad de asistencia en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). La Figura 1 muestra la cascada de deterioro funcional en los adultos mayores, desde la independencia hasta la fragilidad y la discapacidad³⁻⁶. Una intervención específica puede detener, ralentizar o invertir esta cascada de deterioro⁷.

Con respecto al cribado, el grupo de trabajo de *The task force of the International Conference of Frailty and Sarcopenia Research* (ICFSR) recomienda ofrecer a todos los adultos mayores de 65 años un cribado oportunista de fragilidad utilizando un instrumento sencillo y validado adecuado al contexto específico⁷.

La AP parece ser el lugar lógico para detectar la fragilidad en las personas mayores^{8,9}, particularmente en sus primeras etapas, cuando es más probable que se pueda intervenir¹⁰. Sin embargo, muchas consultas de AP se enfrentan a una carga excesiva de pacientes, y también deben dividir su atención entre el diagnóstico y el manejo de enfermedades crónicas e infecciosas que pueden presentar sus pacientes mayores. Además, muchos adultos mayores tienen dificultades para acceder a los servicios de salud¹¹, lo que, a su vez, condiciona una barrera importante para la identificación y el diagnóstico oportuno de fragilidad. Es por ello que la fragilidad debe ser identificada en todos los ámbitos sanitarios¹².

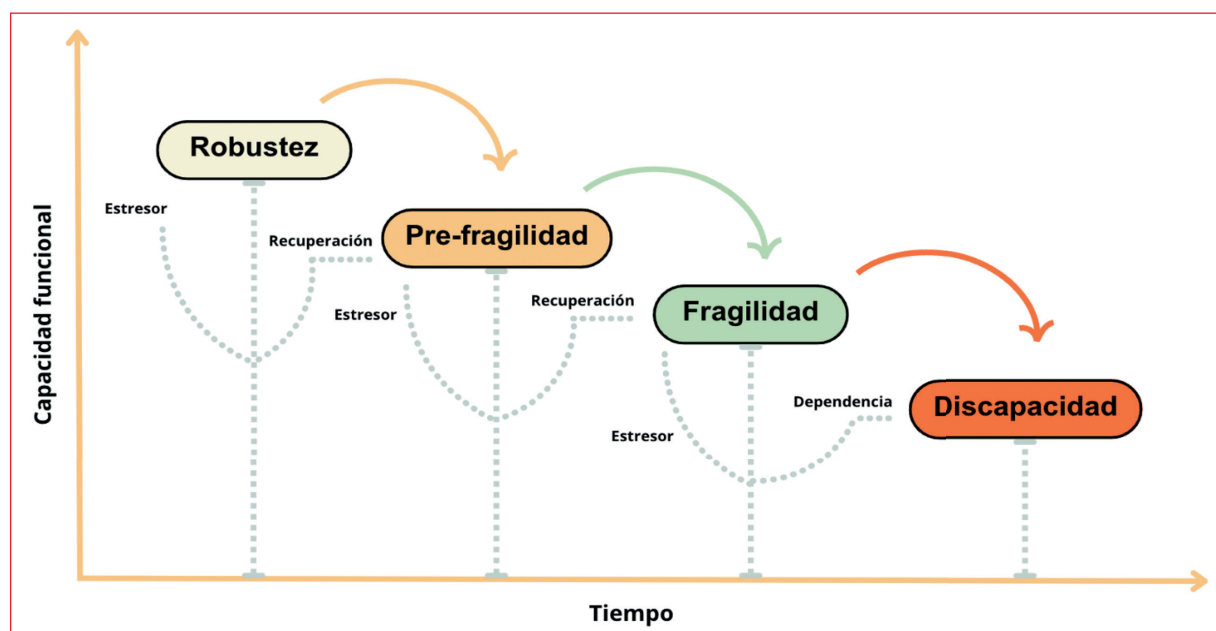
Pese a que la fragilidad está relacionada en muchos casos con la edad, pudiera parecer que se trata de un proceso irreversible. Sin embargo, su diagnóstico precoz facilita un mejor manejo, enlenteciendo la aparición de la dependencia y el deterioro de la calidad de vida del paciente¹³.

CRIBADO DE FRAGILIDAD

Debido a la falta de un instrumento único de “medida”, el cribado de fragilidad no está exento de controversia¹⁴. Y es que un instrumento de cribado en fragilidad necesita ser eficiente en su identificación¹⁵. Actualmente, existe una gran variedad de instrumentos de cribado de fragilidad, cada uno con múltiples componentes incluidos. Las herramientas de cribado recomendadas por el grupo de trabajo ICFSR incluyen la escala clínica de fragilidad (CFS) de Rockwood¹⁶, la escala FRAIL de la Asociación Internacional de Nutrición y Envejecimiento (IANA)¹⁷, y la escala de fragilidad de Edmonton (EFS)¹⁸.

La escala CFS de Rockwood se basa en el juicio clínico, y consiste en una escala gráfica de nueve puntos acompañada del texto correspondiente que describe el *continuum* de la fragilidad en diferentes grados¹⁶. Con puntuaciones desde el 1 al 9, se clasifica a los pacientes de acuerdo con su estado clínico, desde la no fragilidad hasta la fragilidad grave.

Figura 1. La cascada de deterioro funcional en adultos mayores desde la independencia hasta la fragilidad y la discapacidad (en ausencia de intervención).



Fuente: Basado en conceptos y hallazgos de Dapp *et al.*³ Hoogendijk *et al.*⁴, Clegg *et al.*⁵ y Fried *et al.*⁶

La escala FRAIL es la recomendada por el Consorcio Internacional para la Medición de los Resultados en Salud (ICHOM) como parte de un conjunto estándar de medidas de resultados para estudios de adultos mayores¹⁹. Consta de cinco componentes: fatiga, resistencia, deambulación (velocidad de marcha lenta), enfermedad y pérdida de peso (5 % o más en el año anterior) y puede evaluarse con datos recopilados previamente en la historia clínica^{10,17}. Además, ha sido validada para predecir resultados adversos como la discapacidad y la mortalidad, una vez excluida la discapacidad de la cohorte original¹⁷. La escala FRAIL también predice la limitación física y la mortalidad de forma similar al fenotipo de fragilidad de Fried²⁰.

Por otro lado, la EFS consta de nueve componentes: limitación funcional, salud autodeclarada, estado de salud general, cognición, apoyo social, estado de ánimo, rendimiento funcional, polifarmacia y continencia¹⁸. Es utilizada con mayor frecuencia en el ámbito hospitalario²¹, aunque también es adecuada para el entorno comunitario²².

Factores de riesgo de fragilidad

Algunos metaanálisis, como el de Wang *et al.*, han comparado la influencia de la situación basal y de las enfermedades concomitantes con la fragilidad de los ancianos, respectivamente. El análisis de la influencia de la situación basal en la fragilidad encontró que la edad avanzada, el bajo peso, el sexo femenino, la soledad, los bajos niveles de ejercicio, la polifarmacia, el mayor nivel educativo (completar la educación obligatoria, que no el tiempo de educación), el tabaquismo, el consumo de alcohol y la malnutrición se asociaban con que los adultos mayores tenían más probabilidades de experimentar fragilidad²³. La DM tipo 2 (DM2) es en sí misma un factor de riesgo directo para el desarrollo de fragilidad²⁴. Igualmente, los datos de enfermedades concomitantes objetivan que la disfunción auditiva, el deterioro cognitivo, dormir mal, tener antecedentes de caídas, el dolor y la depresión pueden aumentar el riesgo de fragilidad entre la población envejecida²³.

Base de la evidencia para el cribado de fragilidad

Muchos instrumentos de cribado de fragilidad están bien establecidos como predictores de resultados adversos como mortalidad, deterioro funcional y largas estancias hospitalarias⁷. Sin embargo, solo una evidencia de baja certeza ha encontrado que el cribado de fragilidad es efectivo para informar las decisiones de tratamiento y las expectativas de recuperación en un entorno hospitalario²⁵. De hecho, la base de la evidencia que demuestra

que el cribado de fragilidad conduce a un mejor manejo de las personas mayores con fragilidad es escasa. Esto puede deberse a que instrumentos como la escala CFS de Rockwood se centran en diagnósticos clínicos de enfermedades y discapacidades, lo que limita su facultad para abordar completamente la fragilidad clínica. En el contexto de cuidados agudos no planificados, el cribado puede no tener un impacto significativo en las decisiones clínicas relacionadas con el cuidado y manejo del paciente²⁶.

Escalas diagnósticas de fragilidad

Identificar el nivel de fragilidad es un concepto clínico útil para predecirla y prevenirla^{2,27-29}. La fragilidad en los ancianos implica un cambio de perspectiva sobre la edad, sustituyendo el término anticuado de *edad cronológica* por el parámetro más preciso y personalizado de *edad biológica*, de manera que su detección pueda aplicarse individualmente. Para ello es necesario seleccionar un instrumento válido adecuado³⁰. Los problemas para identificar la fragilidad y sus categorías, comunes en el pasado³, se están resolviendo ahora con numerosas herramientas que también pueden aplicarse a los ancianos³¹; a pesar de ello, muchas no resultan viables en nuestras consultas de AP. En la Tabla 1 se ha recogido un esquema de las más importantes.

Barreras para el cribado de la fragilidad

Existen varias barreras significativas para la implementación de programas de cribado de la fragilidad, incluyendo la falta de concienciación pública sobre ella, las dificultades de las personas mayores para acceder y costearse los servicios de AP, la aceptabilidad del cribado por parte de los adultos mayores y la falta de claridad sobre qué vías de tratamiento deben seguir al cribado o al diagnóstico¹¹. Las consultas de AP también se enfrentan a dificultades a la hora de añadir un componente adicional a las consultas de los pacientes.

¿Es rentable el cribado de fragilidad?

Dada la limitada certeza sobre la relación coste-efectividad de la detección de fragilidad, no se puede determinar claramente si los beneficios de cribado justifican la potencial carga económica de realizarlo. La evidencia que respalda tal cribado proviene de un reciente ensayo clínico llevado a cabo por Bleijenberg *et al.*⁴²; este estudio informó que la implementación proactiva del cribado de fragilidad en AP se asoció con una alta probabilidad de obtener beneficios significativos.

Tabla 1. Escalas de valoración de fragilidad.

Escala de evaluación de la fragilidad	Parámetros evaluados
Escala FRAIL de fragilidad ²²	Fatiga, resistencia, deambulación (capacidad aeróbica), comorbilidad, pérdida de peso.
The Cardiovascular Health Study (CHS) Frailty Screening Measure 6	Pérdida de peso no intencionada, debilidad, agotamiento (fatiga extrema), lentitud en la marcha, escasa actividad física.
The SHARE Frailty Instrument (SHARE-FI) ³¹ (aplicado a personas de >50 años)	Agotamiento, pérdida de peso, debilidad medida por la fuerza de agarre manual, lentitud, poca actividad física, aplicado a personas de >50 años.
El instrumento de fragilidad SHARE (SHARE-FI) 75+ ³² (aplicado a personas de >75 años)	Fatiga, falta de apetito, debilidad, lentitud.
Escala de fragilidad de atención domiciliaria interRAI ³³ (international Residential Assessment Instrument)	29 ítems de evaluación; incluye áreas de función, movimiento, cognición y comunicación, vida social, nutrición y síntomas clínicos.
Escala de fragilidad del estudio de fracturas osteoporóticas (SOF) ³⁴	Pérdida de peso, nivel de energía reducido, incapacidad para levantarse de una silla, nivel de energía reducido.
Indicador de fragilidad de Tilburg (TFI) ³⁵	Características sociodemográficas del individuo. Aspectos del dominio físico: salud física, pérdida de peso inexplicable, dificultad para caminar, equilibrio, problemas de audición, problemas de visión, fuerza en las manos y cansancio físico. Dominio psicológico: cognición, síntomas depresivos, ansiedad y afrontamiento. Dominio social: vivir solo, relaciones y apoyo sociales.
Easycare Two-step Olders Screening (Easycare-TOS) ³⁶	14 preguntas sobre el funcionamiento del paciente en aspecto somático, dominios psicológicos y sociales.
Índice de fragilidad (Frailty Index o FI) ³⁰	Medida cuantitativa de acumulación de déficits. Incluye 40 variables relacionadas con la salud física, cognitiva y funcional. Se calcula dividiendo el número total de déficits presentes en un individuo entre el número total de déficits evaluados.
Indicador de fragilidad de Groningen (GFI) ³⁷	Cuestionario autoadministrado de 15 elementos, incluyendo la evaluación de pérdida de funciones basada en cuatro dominios: físico, cognitivo, social y psicológico.
Batería de rendimiento físico breve (SPPB) ³⁸	Equilibrio, velocidad de marcha en 4 metros y prueba de "levantarse y sentarse" de una silla.
Escala fragilidad de Edmonton ¹⁸	Valora diversos dominios: esfera cognitiva, estado de salud general, soporte social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia, rendimiento y habilidades funcionales.
Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Clinical Frailty Scale (CFS) ¹⁶ o Escala de Fragilidad Clínica	Evalúa clínicamente y clasifica en su conjunto conceptos como capacidad funcional, movilidad/deambulación, cognición y presencia de enfermedades crónicas, expresados en nueve categorías.
Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST) ³⁹	Las primeras seis preguntas evalúan el estado del paciente (vivir solo, pérdida de peso involuntaria, fatiga, dificultades de movilidad, problemas de memoria y velocidad de la marcha), mientras que las dos últimas adicionales evalúan el estado médico general, opinión personal sobre el estado de fragilidad del individuo y la voluntad del paciente de ser derivado a la clínica de fragilidad para una evaluación adicional.
PRISMA-7 ⁴⁰	Detecta, a través de siete preguntas que corresponden a las iniciales de su acrónimo, la presencia de fragilidad evaluando los siguientes elementos: edad avanzada, género, enfermedades crónicas, dependencia, inactividad, apoyo social, necesidad de elementos de soporte físico (bastón, caminador, silla de ruedas).
FiND ⁴¹ (The Frail Non-Disabled [FiND] Questionnaire, o cuestionario del frágil sin discapacidad).	Consta de diez preguntas que cubren diferentes áreas relacionadas con la fragilidad, como la fuerza, el equilibrio, la movilidad y la resistencia.

Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, otro metaanálisis holandés con un enfoque proactivo en la identificación de la fragilidad (que también incluyó los datos del estudio de la investigación de Bleijenberg *et al.*) reveló lo opuesto: que no era coste-efectivo⁴³.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA PERSONA CON DIABETES Y FRAGILIDAD

A la hora de establecer unos objetivos terapéuticos será necesario adaptarlos a la situación funcional o estado de fragilidad del paciente, a su estado cognitivo y a su esperanza de vida⁴⁴.

Pese a que la mayoría de los estudios y guías de práctica clínica (GPC) se centran en la edad como primer parámetro a considerar a la hora de buscar objetivos terapéuticos, algunas como los *Standards of Care in Diabetes* de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) introducen y valoran ya la complejidad, la fragilidad y las características del paciente, más que la edad, a la hora de proponer objetivos de glucemia, hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial (PA) y lípidos⁴⁵.

Tal y como exponemos en el artículo de *Diabetes Práctica*⁴⁶ los pacientes frágiles leves (clasificados según la CFS como los niveles 4-5) deben ser considerados de igual forma que los ancianos robustos para la adecuación de los objetivos terapéuticos por tener una esperanza de vida similar, primando tratamientos que no aumenten el riesgo de hipoglucemia, de hipotensión o de caídas. Para ellos, puede ser razonable un objetivo de HbA1c de 7-7,5%, manteniendo glucemias basales y preprandiales entre 80 y 130 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 80 y 180 mg/dl⁴⁵. Su objetivo de PA será similar al del resto de personas con DM2 (< 130/80 mmHg)^{47,48}.

En aquellos pacientes considerados frágiles intermedios (CFS 6) o de complejidad intermedia⁴⁵ (coexistencia de tres o más enfermedades crónicas y/o con limitaciones en dos o más actividades de la vida diaria) se deben mantener objetivos de HbA1c de 7,6 a 8,5%⁴⁴, ambos valores incluidos. Se pueden plantear glucemias basales o preprandiales más relajadas entre 90 y 150 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 100 y 180 mg/dl. Se debe tener en cuenta el tratamiento hipoglucemiante que tiene pautado y valorar, si fuera necesario, una deprescripción o simplificación de la pauta de insulina. Cabe destacar que las personas frágiles insulinizadas tienen un aumento de mortalidad con cifras de HbA1c inferiores al 6%, pudiendo llegar a igualarse

la mortalidad tanto en cifras de HbA1c de 5,6% como con cifras superiores a 11%⁴⁹. Su objetivo de PA seguirá siendo similar al resto de personas con DM2 (130/80 mmHg)^{47,48}.

Los objetivos terapéuticos para pacientes frágiles graves (CFS 7-9) o con un deterioro cognitivo moderado-grave serán más laxos. El control glucémico objetivo vendrá determinado por el imperativo de evitar episodios de hipoglucemia y/o de hiperglucemia sintomática. Para ello, se pueden plantear cifras de glucemia basal entre 100 y 180 mg/dl y glucemias prenocturnas entre 110 y 200 mg/dl⁴⁵ (Tabla 2).

En lo relativo al control lipídico, algunas GPC recomiendan el uso de estatinas hasta el objetivo individualizado en pacientes frágiles leves y moderados. Sin embargo, en personas frágiles graves recomiendan la valoración de posibles beneficios con el uso de estatinas. Los objetivos de LDL recomendados y propuestos para frágiles leves y moderados hasta complejidad intermedia son similares a los marcados para personas robustas, siendo sugerida la cifra de LDL a 100 mg/dl como límite para personas con DM2 sin eventos previos, y cifras más estrictas (no se determina el límite preciso por no existir evidencia clara) en pacientes en prevención secundaria⁴⁵.

En conclusión, al establecer objetivos terapéuticos en personas con diabetes y fragilidad, es fundamental adaptarlos a la situación funcional, cognitiva y esperanza de vida del paciente. Aunque la edad solía ser el principal factor considerado, ahora se reconoce la importancia de evaluar la complejidad, fragilidad y características individuales del paciente. Los pacientes frágiles leves pueden tener objetivos terapéuticos similares a los ancianos robustos, priorizando tratamientos que minimicen el riesgo de complicaciones como hipoglucemia, hipotensión o caídas. Para los pacientes frágiles intermedios, se pueden relajar un poco los objetivos de control glucémico, teniendo en cuenta las comorbilidades y limitaciones funcionales. En el caso de pacientes frágiles graves o con deterioro cognitivo moderado-grave, los objetivos terapéuticos serán más laxos, enfocándose en evitar episodios de hipoglucemia o hiperglucemia sintomática. Respecto al control lipídico, se recomienda el uso de estatinas en pacientes frágiles leves y moderados, mientras que en los frágiles graves se deben evaluar los posibles beneficios antes de su prescripción. Los objetivos de LDL se basarán en consideraciones individuales y antecedentes clínicos. En general, la individualización de los objetivos terapéuticos es esencial para optimizar el cuidado de las personas con diabetes y fragilidad.

Tabla 2. Resumen de objetivos de control glucémico y de presión arterial en personas con diabetes de acuerdo con la fragilidad.

	Objetivo HbA1c (%)	Glucemia basal y/o preprandial (mg/dl)	Glucemia prenocturnas (mg/dl)	Objetivo de presión arterial (mmHg)
Leve	7-7,5	80-130	80-180	< 130/80
Moderado	7,6-8,5	90-150	100-180	< 130/80
Grave	Evitar hipoglucemias y/o hiperglucemias sintomáticas	100-180	110-200	< 140/90

Fuente: Elaboración propia.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;14:392-7.
- 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;54:991-1001.
- Dapp U, Minder CE, Anders J, Golgert S, von Renteln-Kruse W. Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens—results from the Longitudinal Urban Cohort Ageing Study (LUCAS). *BMC Geriatr*. 2014 Dec 19;14:141.
- Hoogendijk EO, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Flores Ruano T, Viña J, Rodríguez-Mañas L, et al. A New Functional Classification Based on Frailty and Disability Stratifies the Risk for Mortality Among Older Adults: The FRADEA Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019 Sep;20(9):1105-1110.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56.
- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(9):771-787.
- Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practitioners. 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.
- Abbasi M, Rolfson D, Khera AS, Dabravolskaj J, Dent E, Xia L. Identification and management of frailty in the primary care setting. *CMAJ*. 2018 Sep 24;190(38):E1134-E1140. Erratum in: *CMAJ*. 2019 Jan 14;191(2):E54.
- Woo J. Designing Fit for Purpose Health and Social Services for Ageing Populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Apr 25;14(5):457.
- van Gaans D, Dent E. Issues of accessibility to health services by older Australians: a review. *Public Health Rev*. 2018 Jul 16;39:20.
- Canadian frailty network. Assessing frailty [Internet]. Canadian Frailty Network. Disponible en: <https://www.cfn-nce.ca/frailty-matters/how-screening-for-frailty-helps/> (consultado el 16 de mayo de 2023).
- Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017 Aug;33(3):293-303.
- Romera-Liébana L, Orfila-Pernas F. Tratar la diabetes mellitus en el anciano frágil. *Diabetes Práctica* 2019;10(03):73-108.
- Gray WK, Richardson J, McGuire J, Dewhurst F, Elder V, Weeks J, et al. Frailty Screening in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr;64(4):806-23.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95.
- Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):601-8.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006 Sep;35(5):526-9.
- Akpan A, Roberts C, Bandeen-Roche K, Batty B, Bausewein C, Bell D, et al. Standard set of health outcome measures for older persons. *BMC Geriatr*. 2018 Feb 2;18(1):36.
- Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1478-86.
- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016 Jun;31:3-10.
- Thompson MQ, Theou O, Tucker GR, Adams RJ, Visvanathan R. FRAIL scale: Predictive validity and diagnostic test accuracy. *Australas J Ageing*. 2020 Dec;39(4):e529-e536.
- Wang X, Hu J, Wu D. Risk factors for frailty in older adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 26;101(34):e30169.

24. García-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillón P, López-García E, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2015 Sep 1;16(9):748-54.
25. Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw SM. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2016 Sep;32(9):1157-65.
26. Hogan DB, Maxwell CJ, Afilalo J, Arora RC, Bagshaw SM, et al. A Scoping Review of Frailty and Acute Care in Middle-Aged and Older Individuals with Recommendations for Future Research. *Can Geriatr J*. 2017 Mar 31;20(1):22-37.
27. Walston J, Buta B, Xue QL. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018 Feb;34(1):25-38.
28. De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *Br J Gen Pract*. 2009 May;59(562):e177-82.
29. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 May;46(2):127-37.
30. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014 Jan;43(1):10-2.
31. 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):323-326.
32. Romero-Ortuno R, Soraghan C. A Frailty Instrument for primary care for those aged 75 years or more: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, a longitudinal population-based cohort study (SHARE-FI75+). *BMJ Open*. 2014 Dec 23;4(12):e006645.
33. Morris JN, Howard EP, Steel KR. Development of the interRAI home care frailty scale. *BMC Geriatr*. 2016 Nov 21;16(1):188.
34. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):382-9.
35. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijckx KG, Schols JM. The predictive validity of the Tilburg Frailty Indicator: disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist*. 2012 Oct;52(5):619-31.
36. van Kempen JA, Schers HJ, Philp I, Olde Rikkert MG, Melis RJ. Predictive validity of a two-step tool to map frailty in primary care. *BMC Med*. 2015 Dec 3;13:287.
37. Drubbel I, Bleijenberg N, Kranenburg G, Eijkemans RJ, Schuurmans MJ, de Wit NJ, Numans ME. Identifying frailty: do the Frailty Index and Groningen Frailty Indicator cover different clinical perspectives? a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013 May 21;14:64.
38. Ramírez-Vélez R, López Sáez de Asteasu M, Morley JE, Cano-Gutiérrez CA, Izquierdo M. Performance of the Short Physical Performance Battery in Identifying the Frailty Phenotype and Predicting Geriatric Syndromes in Community-Dwelling Elderly. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(2):209-217.
39. Vellas B, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Ghisolfi-Marque A, Subra J, Bismuth S, Oustric S, Cesari M. Looking for frailty in community-dwelling older persons: the Gérontopôle Frailty Screening Tool (GFST). *J Nutr Health Aging*. 2013 Jul;17(7):629-31.
40. Raiche M.R. Hébert, M-F Dubois, and the PRISMA partners. User guide for the PRISMA-7 questionnaire to identify elderly people with severe loss of autonomy. In *Integrated service delivery to ensure persons' functional autonomy*, ed. R. Hébert, A. Tourigny, and M. Gagnon, 147-65. Quebec: Edisem.
41. Cesari M, Demougeot L, Boccalon H, Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Vellas B, Andrieu S. A self-reported screening tool for detecting community-dwelling older persons with frailty syndrome in the absence of mobility disability: the FiND questionnaire. *PLoS One*. 2014 Jul 7;9(7):e101745.
42. Bleijenberg N, Drubbel I, Neslo RE, Schuurmans MJ, Ten Dam VH, Numans ME, et al. Cost-Effectiveness of a Proactive Primary Care Program for Frail Older People: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Dec 1;18(12):1029-1036.e3.
43. Blom JW, Van den Hout WB, Den Elzen WPJ, Drewes YM, Bleijenberg N, Fabbrocetti IN, et al; TOPICS-MDS research consortium. Effectiveness and cost-effectiveness of proactive and multidisciplinary integrated care for older people with complex problems in general practice: an individual participant data meta-analysis. *Age Ageing*. 2018 Sep;47(5):705-14.
44. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018 Mar;218(2):74-88.
45. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D; on behalf of the American Diabetes Association, 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S216-S229.
46. Romera Liébana L, Urbina Juez A. Recomendaciones en el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus según grado de fragilidad. *Diabetes Práctica* 2023;14(03):92-102.
47. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
48. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
49. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Relationship between HbA1c and all-cause mortality in older patients with insulin-treated type 2 diabetes: results of a large UK Cohort Study. *Age Ageing*. 2019 Jan; 0:1-6.