REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académica de Número

¿ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO O PATOLÓGICO? EL SÍNDROME DE FRAGILIDAD

Ilma. Dra. Dña. Blanca Laffon Lage

Discurso de Contestación por la Académica de Número
Ilma. Dra. Dña. Soledad Muniategui Lorenzo



Santiago de Compostela,
12 de Junio de 2025

© Blanca Laffon Lage, Consellería de Sanidade y Real Academia de Farmacia de Galicia.

Maquetación: Miguel A. Suárez.

ISBN: 978-84-129441-9-8.

Depósito Legal: PO 290-2025.

"En la edad antigua, los hombres vivían según el Tao, el "Principio". Observaban la ley del Yang y del Yin, eran sobrios, vivían una vida regular y simple. Por esta razón, sanos de cuerpo y espíritu, podían vivir hasta cien años"

Palabras dirigidas al emperador chino Hoang-Ti por su ministro y médico Ji Pa (tercer milenio a.C.)

A Rafa, Jaime y Blanca

ÍNDICE

Índice 7
1. Agradecimientos 9
2. Semblanza del Dr. Isaac Arias Santos 13
3. Demografía del envejecimiento 15
4. Síndrome de fragilidad 21
5. Instrumentos para determinar la fragilidad 27
6. Fragilidad cognitiva 33
7. Patogénesis de la fragilidad 37
    7.1. Nivel celular 39
        7.1.1. Estrés oxidativo 39
        7.1.2. Inestabilidad genómica 40
        7.1.3. Modificaciones epigenéticas 40
    7.2. Nivel de sistema 42
        7.2.1. Alteraciones inmunológicas 42
        7.2.2. Desregulación endocrina 44
        7.2.3. Alteraciones metabólicas 46
    7.3. Nivel de organismo 47
        7.3.1. Alteraciones musculoesqueléticas 47
        7.3.2. Deterioro neurocognitivo 48
8. Factores de riesgo 51
    8.1. Género 51
    8.2. Determinantes genéticos 54
    8.3. Exposoma 57
        8.3.1. Consumo de alcohol 60

8.3.2. Exposición al humo del tabaco 61
8.3.3. Dieta 63
8.3.4. Contaminación ambiental 64
8.3.5. Factores ocupacionales 67
8.3.6. Polifarmacia 68
8.3.7. Factores perinatales 69
8.3.8. Infecciones y carga alostática 70
8.3.9. Microbioma intestinal 74
8.4. Reserva cognitiva 75
9. Tratamiento y prevención 79
9.1. Ejercicio físico 80
9.2. Nutrición 82
9.3. Vitamina D 83
9.4. Reducción de la polifarmacia 84
9.5. Otras terapias 84
10. Conclusión 87
11. Bibliografía 89
DISCURSO DE CONTESTACIÓN 129

1. AGRADECIMIENTOS

Ilmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia,

Ilmos. Sres. y Sras. Académicos,

Autoridades, queridos amigos, compañeros y familia,

Señoras y Señores,

Mis primeras palabras en este discurso de ingreso deben ser de agradecimiento. Agradecimiento a la Real Academia de Farmacia de Galicia y a todos sus miembros por depositar en mí su confianza y acogerme como nueva Académica de Número de esta noble Institución. Agradecimiento a los Académicos Dra. Soledad Muniategui Lorenzo, Dr. Jesús Simal Lozano y Dra. África González Fernández por haber avalado mi candidatura. Y especial agradecimiento a la Dra. Muniategui por su ofrecimiento para pronunciar el discurso de contestación y su apoyo incondicional durante todo este proceso. Es para mí un gran honor entrar a formar parte de esta Real Academia, entre cuyos miembros que se cuentan eminentes profesionales de la Farmacia en muy diversos campos, bajo la supervisión algunos de los cuales he tenido el privilegio de formarme en la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, hace ya algunos años.

Los méritos que se me reconocen con mi entrada en la Academia no son individuales, son fruto del trabajo colaborativo de numerosas personas que creo necesario reconocer y agradecer. En primer lugar, a los Dres. Mª Asunción Lage Yusty y Jesús Simal Lozano, Académico Emérito de esta casa, directores de mi Tesis de Licenciatura en el Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología de la Universidad de Santiago con los que di mis

primeros pasos en el fascinante mundo de la investigación. En segundo lugar, a la Dra. Josefina Méndez Felpeto, directora de mi Tesis Doctoral en el área de Genética, ya en la Universidade da Coruña. Con ella me inicié en la Toxicología Genética y me contagié de su energía y arrojo; aunque posteriormente me incorporé al área de Psicobiología, ella ha sido una presencia constante en mi trayectoria. En tercer lugar, al Dr. Eduardo Pásaro Méndez, que guio inicialmente mi periodo postdoctoral ya en Psicobiología, y me ha acompañado durante todo resto del camino, siempre apoyando y aportando una dosis de serenidad y experiencia. Agradecer también a todos los compañeros de poyata que he tenido en los diferentes grupos en los que he estado, con los que he compartido experiencias, risas y trabajo duro, a los compañeros Pargas, camaradas de incertidumbres en nuestros inicios en el mundo académico, y por supuesto a todos los jóvenes investigadores que han pasado por mi grupo de investigación, en cuya formación espero haber contribuido positivamente y de los que yo también he aprendido mucho; con su trabajo se han construido muchos de los méritos que hoy me traen aquí.

Mención especial merece la Dra. Vanessa Valdiglesias García, que inicialmente fue de mis primeras doctorandas, compañera luego, y hoy ya Profesora Titular. Con ella he recorrido una gran parte de mi vida profesional, trabajando codo con codo sin descanso, compartiendo satisfacciones y sinsabores, profesionales y personales. Ella es un ejemplo de perseverancia, de valentía y de optimismo, aportando siempre la visión positiva de cualquier circunstancia, por oscura que pudiese parecer. No podría haber encontrado mejor compañera de viaje. Y en los últimos años la Dra. Natalia Fernández Bertólez, con entusiasmo infinito e infatigable ánimo para luchar contra las adversidades.

También preciso agradecer con particular cariño a mi familia investigadora portuguesa, encabezada por el Dr. João Paulo Teixeira, con la que llevo colaborando ininterrumpidamente desde principios de este siglo. Ha sido siempre un placer trabajar con ellos, en una relación de apoyo mutuo constante, tanto que nos consideramos todos miembros del mismo grupo.

Hago extensivo también el agradecimiento a todos los investigadores de los numerosos grupos nacionales e internacionales con los que hemos colaborado, citando especialmente a los Dres. Stefano Bonassi, del IRCCS San Raffaele Pisana (Italia) y Luke Jostins-Dean, de la Universidad de Oxford (Reino Unido), en cuyos grupos he realizado estancias muy fructíferas, tanto en el aspecto profesional como en el personal. Y, por supuesto, debo mencionar también a los grupos de la UDC con los que hemos colaborado y seguimos colaborando (NanoToxGen, GIGG, Neurover, LIDIA, Nanoself y QANAP), y a mis compañeros de las Facultades de Ciencias de la Educación y Ciencias de la UDC, con los que comparto docencia, investigación y gestión.

Por último, un agradecimiento especial a mi familia y amigos. A mis amigas, por estar siempre a mi lado, compartiendo vida desde nuestra niñez. A mis padres, porque en gran medida son responsables de cómo soy y de lo que soy. A mi marido, Rafa, por su amor y su apoyo incondicional, compañero inestimable que ha soportado las ausencias y las interminables jornadas de trabajo, y ha sido mi estímulo constante para seguir mejorando y afrontar nuevos retos, incluso cuando yo dudaba. Y a mis hijos, Jaime y Blanca, porque son mi inspiración, mi alegría, mi mayor orgullo y mi razón de ser. A todos, GRACIAS.

2. SEMBLANZA DEL DR. ISAAC ARIAS SANTOS

En esta intervención quiero mencionar expresamente mi gratitud y admiración hacia el Dr. Isaac Arias Santos, que me ha precedido en la Medalla nº 8 de esta Real Academia. El Dr. Arias ingresó en esta docta Institución el 1 de marzo de 2003 con un discurso titulado "Farmacoterapia y Bioética: Interacción Sinérgica", la presidió durante los años 2006 a 2013 y pasó a ser Académico Emérito en el año 2017.

El Dr. Isaac Arias Santos es originario de Valencia de D. Juan, en la comarca de Los Oteros, provincia de León. Sus padres dedicaron sus vidas a la enseñanza, fueron Maestros Nacionales, y con ellos se desarrolló su vocación, en sus propias palabras, "por la luz (verdad), la austeridad y la docencia", trilogía que le ha acompañado toda su vida como motor para su desarrollo profesional.

Se licenció en Farmacia con Premio Extraordinario. Inició su andadura en el Departamento de Galénica bajo la supervisión del Prof. Rafael Cadórniga Carro, estableciendo su primer contacto con la investigación y docencia universitaria, y con la asistencia sanitaria en el Hospital Clínico, doctorándose en Farmacia, también con Premio Extraordinario, con la Tesis "Disponibilidad fisiológica in vitro de comprimidos: un nuevo concepto, estabilidad y caducidad biofarmacéutica".

Posteriormente, se adentra en el mundo de la Industria Farmacéutica, de la mano del Prof. Fermín Vázquez López. Así, fue subdirector técnico de laboratorios Farmabión (Grupo Alter). Y más tarde llega al campo de la Farmacia Hospitalaria. Pero su formación académica fue mucho más allá, ya que además se

licenció en Ciencias Biológicas, es Magister en Bioética, y Experto Universitario en Organización y Ciencias Sociales, en Economía y Administración Sanitaria, y en Farmacia Hospitalaria.

Fue Jefe de sección de Farmacia Hospitalaria primero en el Hospital Clínico de Santiago y posteriormente en el Hospital Universitario de Vigo, realizando numerosas e importantes aportaciones a la organización y gestión de la farmacia hospitalaria.

Colateralmente, ha sido Presidente de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, Director de la Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Director y fundador del Programa Nacional de Formación Continuada "Educontifarma" dirigido a farmacéuticos de hospital, Secretario y fundador del Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de Vigo, Presidente y fundador del Comité de Bioética Clínica, y ha dirigido 6 Tesis Doctorales.

Entre los muchos reconocimientos recibidos a lo largo de su carrera profesional se encuentran el Premio de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Medalla del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España, y las Insignias de oro de los Excmos. Aytos. De Valencia de D. Juan y de Pajares de los Oteros.

Por todo lo mencionado, el Dr. Arias ha dejado una impronta indeleble en la Real Academia de Farmacia de Galicia, y supone para mí una gran honra y un privilegio ser su sucesora como Académica de Número portadora de la Medalla nº 8. Espero resultar digna de ella y trabajar por la Farmacia y la Academia con la misma dedicación y entusiasmo que mi predecesor.

3. DEMOGRAFÍA DEL ENVEJECIMIENTO

La población mundial está experimentando un proceso de envejecimiento sin precedentes en la historia de la humanidad. Este envejecimiento está ocurriendo en todas las regiones del mundo y en países con diferentes niveles de desarrollo. Las principales causas de este fenómeno son, por una parte, el aumento de la esperanza de vida y, por la otra, la disminución de las tasas de fecundidad.

El aumento de la longevidad se debe a las mejoras en la nutrición, el saneamiento, los adelantos médicos, el cuidado de la salud, la educación y el bienestar socioeconómico. La esperanza de vida al nacer ha aumentado sustancialmente en todo el mundo. Según la División de Población de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la esperanza de vida mundial al nacer aumentó de 46,5 años en 1950 a 73,3 años en 2024, y se espera que ascienda a 77,3 en 2050 (United Nations, 2024). Además, es de destacar que la brecha mundial de esperanza de vida se está estrechando, ya que Asia y América Latina en particular están progresando rápidamente para alcanzar a Europa y América del Norte. En el caso de Europa, la esperanza de vida en 1950 era de 62,8 años, y las proyecciones apuntan a que en 2050 llegará a 83,8. España es actualmente el país más longevo de la Unión Europea, con una esperanza de vida al nacer de 84 años (81,2 en varones y 86,7 en mujeres), y para 2050 se alcanzarán los 86,9 años (84,3 en varones y 89,5 en mujeres (INE, 2024).

Esta creciente longevidad se acompaña de descensos en la natalidad. En la década de los 70, el 80% de la población mundial presentaba una fertilidad elevada (más de 5 hijos por mujer en edad

fértil) o intermedia (entre 2,1 y 5 hijos por mujer). Sin embargo, esta proporción se reducirá al 30% antes del año 2050 (United Nations, 2017). En España, la cantidad promedio de hijos en 1975 era de casi 3 por mujer, mientras que actualmente apenas es de 1,2, lo que dista bastante de la considerada como la tasa de reemplazo generacional (2,1 hijos por mujer) (Fundación General CSIC, 2010).

El envejecimiento de la población supone que el incremento en el porcentaje de personas mayores se acompaña del descenso en el porcentaje de jóvenes. Así, para 2050 se estima que, por primera vez en la historia, las personas de edad avanzada en el mundo superarán en número a los jóvenes y, de hecho, esta inversión en los porcentajes relativos de jóvenes y personas mayores ya se ha producido en los países desarrollados (United Nations, 2013).

En el caso concreto de España, nuestro país ha vivido desde el inicio del siglo XX una transición demográfica de una sociedad joven a una sociedad envejecida con una elevada esperanza de vida. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la población de personas de 65 años o más sobre el conjunto de la población se ha cuadruplicado en ese tiempo, al pasar del 5% en 1900 al 20% en diciembre de 2024 (Figura 1). Por el contrario, la población de menores de 15 años ha descendido del 33% al 13% actual. En el caso de Galicia, este fenómeno de envejecimiento es todavía más acusado, suponiendo actualmente la población mayor de 64 años el 27% y los menores de 15 años el 11%.

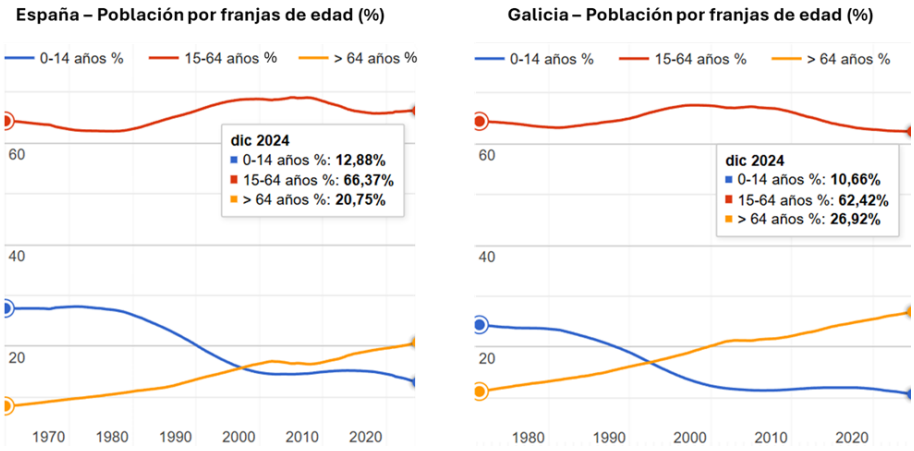

Figura 1: Población por franjas de edad desde 1970 hasta 2024 en España (izquierda) y Galicia (derecha). En los recuadros se indican los porcentajes correspondientes al mes de diciembre de 2024. Fuente: https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion).

El envejecimiento de la población española se aceleró a partir de la década de los setenta, momento en el que empezó a descender el número de nacimientos tras el *baby boom* de finales de la década de 1950 y hasta mediados de los setenta. En la Figura 2 se muestran las pirámides poblacionales españolas de 1970 y 2024, observándose en 2024 un acusado estrechamiento de la base, en donde se sitúa la población más joven, y un engrosamiento de la parte superior, que refleja a los adultos mayores.

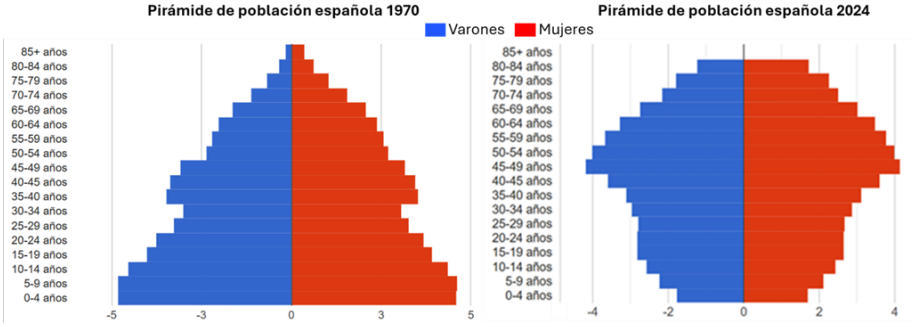

Figura 2: Pirámides de la población española en 1970 y 2024.
Fuente: https://datosmacro.expansion.com/demografia/estructura-poblacion).

Según las proyecciones realizadas por el INE, en 2050 la población mayor de 65 años en España aumentará a casi 13 millones de personas, y los octogenarios llegarán a más de 4 millones, por lo que constituirán por encima del 30% del total de la población mayor. Los estudios internacionales de prospectiva y proyecciones estimadas por la ONU sitúan a España en el año 2050 como el país más envejecido del mundo, aproximándose al 40% de la población por encima de los 60 años (Fundación General CSIC, 2010).

Este envejecimiento tiene importantes consecuencias en muy diversos aspectos. En lo **social**, afectará a la salud, el cuidado de la salud, la composición de la familia y las condiciones de vida, la vivienda y la migración. En lo **económico**, el envejecimiento de la población incidirá en el crecimiento, el ahorro, la inversión y el consumo, los mercados de trabajo, las pensiones, la tributación y las transferencias intergeneracionales. Es lo que se ha venido a llamar la "economía plateada" (*silver economy* en inglés), que puede ampliar mercado en el campo de los cuidados y las tecnologías de apoyo, el turismo, la cosmética y la moda, la cultura, la movilidad y la banca (Baños-Martínez y Mendizábal, 2022; Comisión Europea, 2021), previéndose un crecimiento del 5% anual (Comisión Europea, 2021). Y en lo **político**, el envejecimiento de la población influye en los patrones de voto y la representación.

Además, los marcados cambios en la composición de nuestra sociedad que conlleva el envejecimiento poblacional implican necesariamente importantes cambios en las necesidades de los ciudadanos. A nivel **personal**, los mayores se enfrentan a dificultades como la pérdida de la autonomía personal, la soledad no deseada o la brecha digital. A nivel **social**, supone un desafío, ya que el envejecimiento conlleva un aumento de las pensiones de

jubilación y un mayor uso de los sistemas sanitarios y los servicios sociales. La meta no es solo vivir más años, sino hacerlo con salud y bienestar.

En este escenario, la ONU ha declarado a los años 2021-2030 la **Década del Envejecimiento Saludable**, encargando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) su implementación (WHO, 2020). Responde a la preocupación de la ONU porque, a pesar de la previsibilidad del envejecimiento de la población y su ritmo acelerado, el mundo no está lo suficientemente preparado para responder a los derechos y necesidades de las personas mayores. Por ello, la ONU reconoce que el envejecimiento de la población afecta a los sistemas de salud, pero también a muchos otros aspectos de la sociedad, incluidos los mercados laborales y financieros y la demanda de bienes y servicios como la educación, la vivienda, los cuidados de larga duración, la protección social y la información. Por tanto, requiere un enfoque de toda la sociedad. Se trata de una colaboración global entre gobiernos, la sociedad civil, agencias internacionales, profesionales, la academia, los medios de comunicación y el sector privado para realizar una acción concertada, catalítica y colaborativa para promover vidas más longevas y saludables.

Esta Década del Envejecimiento Saludable busca reducir las desigualdades de salud y mejorar las vidas de la gente mayor, sus familias y comunidades, a través de iniciativas colectivas centradas en cuatro áreas principales: (I) cambiar la forma de sentir, pensar y actuar con respecto a la edad y edadismo; (II) facilitar la capacidad de las personas mayores para participar y contribuir de forma productiva en sus comunidades y en la sociedad; (III) prestar atención integral y servicios primarios de salud que respondan a las

necesidades del adulto mayor; y (IV) proporcionar acceso a cuidados a largo plazo de calidad a los mayores que lo necesiten.

Podría considerarse que el incremento en la longevidad simplemente se traduce en años adicionales que permiten una jubilación más prolongada. Empero, cada vez más adultos reconsideran esta etapa de sus vidas como una oportunidad para realizar distintas actividades como continuar los estudios, dedicarse a una afición desatendida o afrontar nuevos retos de distinto tipo. Es más, dado que las personas más jóvenes cuentan ya con vivir durante más tiempo, planifican su vida de forma diferente en cuanto a objetivos como consolidar su actividad profesional o formar una familia.

Por otra parte, son importantes las contribuciones que las personas mayores realizan en la sociedad en calidad de apoyo económico, asistencial (cuidado de nietos y de otras personas mayores), emocional, y como voluntarios, empresarios, votantes e implicados en otras actividades diversas. Sin embargo, el alcance de las oportunidades de una mayor longevidad dependerá, en gran medida, de un factor clave: **la salud**. La salud es fundamental para una satisfactoria experiencia de la vejez y para aprovechar las oportunidades que brinda el envejecimiento.

4. SÍNDROME DE FRAGILIDAD

El incremento en la esperanza de vida no necesariamente se acompaña de un buen estado de salud, ya que no existe una correlación indispensable entre ambos y, en la mayoría de los casos, estas dos variables se encuentran disociadas (Crimmins, 2015; Partridge *et al.*, 2018). De hecho, estudios en modelos animales muestran que ciertas variaciones genéticas pueden contribuir a prolongar la extensión de la vida, pero sin asociarse con beneficios para la salud (Bansal *et al.*, 2015).

El envejecimiento, según la definición de la OMS, consiste en "el deterioro progresivo y generalizado de las funciones, que produce una pérdida de respuesta adaptativa al estrés y un mayor riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la edad". Es, por tanto, un proceso dinámico que se caracteriza por la acumulación progresiva de un amplio rango de alteraciones celulares y moleculares que ocurren de manera no lineal o consistente. Como consecuencia, el envejecimiento es un proceso muy heterogéneo y por ello el estado de salud de individuos con la misma edad cronológica (cantidad de años vividos) puede mostrar discrepancias sustanciales con la edad biológica (entendida como el conjunto de características fisiológicas que evidencian la edad de células y tejidos) (Graham *et al.*, 1999).

Es por ello que hoy día se distingue entre el **envejecimiento fisiológico**, proceso relacionado con los cambios en los órganos y sistemas del organismo por el paso del tiempo, y el **envejecimiento patológico**, determinado por la presencia de alteraciones patológicas o por influencia de factores ambientales. En el camino que transcurre durante el envejecimiento desde la robustez hasta la dependencia, entendida ésta como la pérdida de autonomía para realizar actividades básicas de la vida diaria, existe un estadio intermedio denominado "**fragilidad**" (Angulo *et al.*, 2016), que

constituye una manifestación del envejecimiento patológico, emergiendo como una medida más precisa de la edad biológica.

La fragilidad es un síndrome geriátrico multidimensional caracterizado por un descenso en las reservas biológicas (energía, capacidad física, cognición, salud), debido a la desregulación de los sistemas fisiológicos con consecuencias diversas, que pueden incluir, entre otras, inflamación, resistencia a la insulina, modificaciones neuroendocrinas, alteraciones en la coagulación, o disfunción endotelial y vascular. Las personas frágiles presentan un incremento en su vulnerabilidad, lo que implica un mayor riesgo de resultados adversos de salud – como caídas, fracturas, deficiencia funcional o discapacidad, institucionalización, hospitalización, y muerte – cuando se enfrentan a estresores endógenos o exógenos (Alonso-Bouzón *et al.*, 2014; Court *et al.*, 2025; Ekram *et al.*, 2021; Rodríguez-Mañas, 2015). Cuando una persona frágil se enfrenta a un suceso estresante (como una caída, una infección o una hospitalización) su capacidad para recuperarse es a menudo incompleta, y puede no llegar a recobrar el nivel de funcionalidad previa, situándose más cercano a la dependencia (Figura 3).

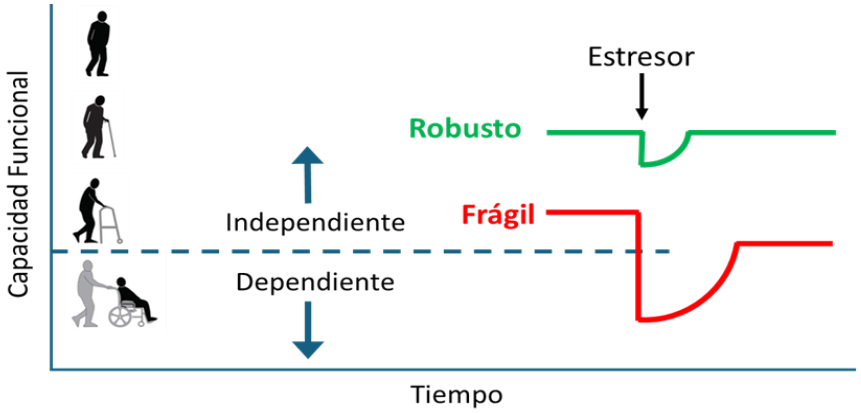

Figura 3: Vulnerabilidad de las personas frágiles ante un cambio repentino en su estado de salud (estresor). La línea verde representa una persona robusta que sufre un pequeño deterioro en su función y retorna a la homeostasis. La línea roja corresponde a una persona frágil que, ante un estrés similar, experimenta mayor deterioro y puede no recobrar la homeostasis previa (modificada de Clegg *et al.*, 2013).

Las manifestaciones de la fragilidad incluyen pérdida de peso, fatiga, debilidad muscular, disminución progresiva de las funciones fisiológicas y deterioro cognitivo leve. Aunque los estadios iniciales de la fragilidad pueden ser clínicamente silentes, cuando el descenso en las reservas alcanza un cierto umbral puede detectarse el síndrome mediante marcadores clínicos, funcionales, conductuales y biológicos, y el individuo muestra ya una importante vulnerabilidad (Lang *et al*., 2009).

En la actualidad, el síndrome de fragilidad se considera un indicador más preciso del **envejecimiento biológico** y de la supervivencia que el propio envejecimiento cronológico (Howlett *et al*., 2021), mostrando el estado de fragilidad de un individuo mayor valor explicativo sobre su funcionamiento físico/cognitivo que la edad. Se considera, además, que la fragilidad es un mejor predictor de gasto sanitario que la edad o la presencia de comorbilidad (Bock *et al*., 2016). Así, el criterio de edad cronológica empleado tradicionalmente para determinar si un individuo debe ser derivado a cuidados geriátricos ya no resulta fiable (Cesari *et al*., 2016). En su lugar, la fragilidad se ha convertido en un concepto clave en atención geriátrica, recomendándose a los geriatras y profesionales de la salud que usen la fragilidad para proporcionar la atención adecuada y personalizada a los mayores que la requieran.

Debido al progresivo envejecimiento de la población, la fragilidad ha atraído creciente atención durante los últimos años, produciéndose avances importantes en todos sus ámbitos, desde la epidemiología, la patogenia, la clínica, el diagnóstico y, en menor medida, en su tratamiento.

En Europa, la **prevalencia** estimada de fragilidad y prefragilidad (estadio prodrómico previo a la fragilidad) en personas de 65 años o más viviendo en comunidad es del 17% y

del 42,3%, respectivamente (Santos-Eggimann *et al.*, 2009). Esta prevalencia es muy superior en mayores institucionalizados: 52,3% y 40,2%, respectivamente (revisado en Kojima, 2015). A nivel nacional, la prevalencia de la fragilidad es del 18 % en mayores de 65 años, con variaciones de entre 2,5-6% en las personas de 75-80 años y entre 18-38% en los mayores de 85 (Ministerio de Sanidad, 2022). La prevalencia de prefragilidad en España se ha estimado en 48,5% en una cohorte representativa de personas de edad igual o superior a 70 años (Abizanda Soler *et al.*, 2011). En el caso concreto de Galicia, se ha observado una prevalencia especialmente elevada de prefragilidad (71,8%), principalmente como resultado de la debilidad muscular, indicando que una proporción significativa de la población mayor gallega se encuentra en riesgo de progresar a fragilidad (Lorenzo-López *et al.*, 2016).

A pesar de que la prevalencia de la fragilidad se incrementa de forma exponencial con el aumento de la edad, no es una consecuencia inevitable del envejecimiento, sino que representa más bien un estado de envejecimiento acelerado o patológico. Además, la fragilidad es un **proceso dinámico** que puede empeorar o mejorar con el tiempo, de forma que sus efectos negativos pueden ser prevenidos, controlados e incluso revertidos si se detectan en estadios tempranos (Rodríguez-Mañas y Fried, 2015) (Figura 4). De hecho, los resultados de un metaanálisis que analizó las transiciones entre estados de fragilidad en personas mayores mostraron la existencia de cambios dinámicos y bidireccionales en el continuo de fragilidad (robusto, prefrágil y frágil) (Kojima *et al.*, 2019a). No obstante, resultan más frecuentes las transiciones entre estados adyacentes (transiciones de un solo paso) y desde los estados de menor fragilidad a aquellos de mayor fragilidad (Bentur *et al.*, 2016; Espinoza *et al.*, 2012; Gill *et al.*, 2006; Trevisan *et al.*, 2017; Xue *et al.*, 2008).

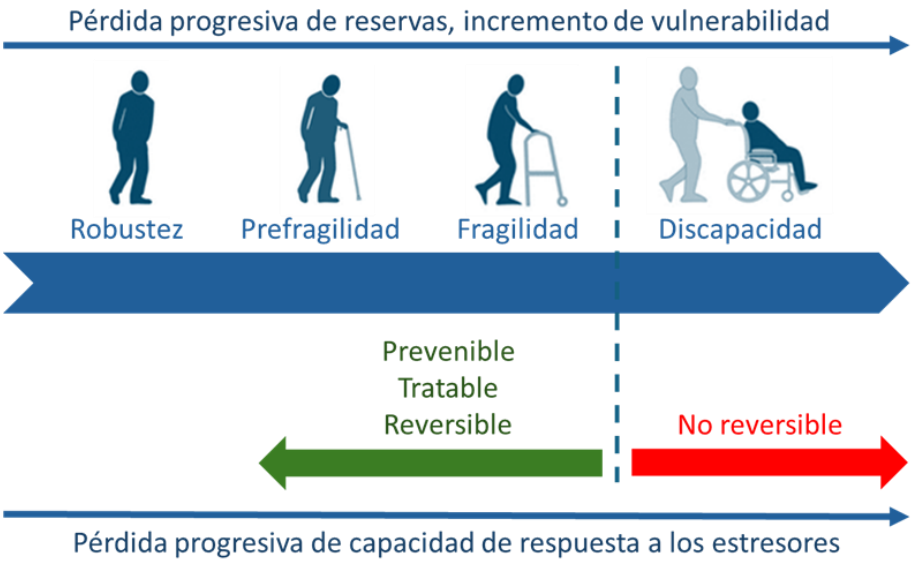

Figura 4: Evolución del envejecimiento patológico desde la robustez hasta la discapacidad (elaboración propia).

Por ello, explorar en profundidad la progresión o evolución natural del síndrome de fragilidad a lo largo del continuo de severidad (robustez, prefragilidad y fragilidad) es fundamental para la identificación de factores protectores y de riesgo, y para poder desarrollar tratamientos efectivos en etapas preclínicas, momento en el que las intervenciones preventivas y de reversión se muestran más efectivas, siendo más probable recuperar el nivel funcional previo (Clegg *et al.*, 2013; Turner *et al.*, 2014).

5. INSTRUMENTOS PARA DETERMINAR LA FRAGILIDAD

Las definiciones operativas y conceptuales de la fragilidad se han ido transformando a lo largo del tiempo, culminando con el reconocimiento del constructo como un síndrome médico con importantes consideraciones etiológicas, sintomáticas y fisiopatológicas. El concepto de fragilidad se mencionó por primera vez en la literatura científica en 1968, cuando O'Brien y colaboradores describieron el desarrollo gradual de fragilidad como una reacción excesiva y desproporcionada de personas mayores ante sucesos adversos (O'Brien *et al.*, 1968). Tras esta primera publicación, el concepto de fragilidad rara vez volvió a aparecer en la literatura hasta los años 80, cuando Winograd *et al.* (1988) definieron su primera medida cuantitativa; de acuerdo con la definición operativa que propusieron, las personas frágiles presentarían una o más de 15 condiciones clínicas geriátricas habituales.

El cambio cualitativo y cuantitativo en el concepto de fragilidad se produjo en el inicio de este siglo con la publicación de dos estudios independientes. El grupo de Linda Fried con el fenotipo de fragilidad por un lado (Fried *et al.*, 2001), y el grupo de Kenneth Rockwood y Arnold Mitnitski con el índice de fragilidad acumulativo por otro lado (Mitnitski *et al.* 2001; Rockwood *et al.* 2005) contribuyeron a dar gran visibilidad a la fragilidad en la comunidad científica, de forma que el número de artículos publicados abordando este tema se ha incrementado exponencialmente desde entonces (Figura 5). A partir de ese momento y hasta la actualidad, la definición de fragilidad ha ido evolucionando desde una mera descripción de dependencia hasta un

modelo más dinámico que engloba aspectos tanto biomédicos como psicosociales. En consecuencia, se han propuesto un gran número de definiciones y medidas de fragilidad en estos últimos años.

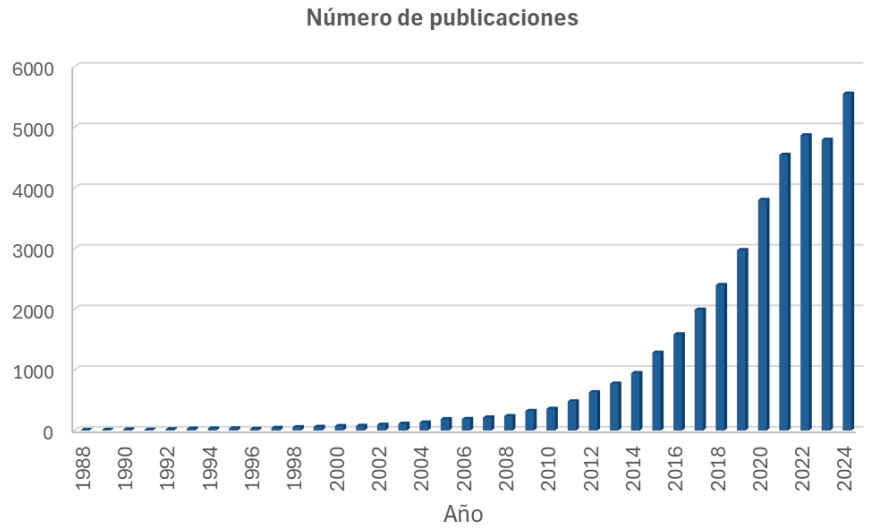

Figura 5: Evolución cronológica del número de publicaciones científicas acerca de la fragilidad. Base de datos PubMed (datos obtenidos en marzo de 2025).

El **modelo fenotípico** propuesto por Fried y colaboradores se basa en cinco criterios que incluyen pérdida de peso no intencionada, debilidad muscular, cansancio, lentitud en la marcha y baja actividad física (Figura 6). Aquellos individuos con tres o más de esos criterios son considerados frágiles, mientras que los que presentan uno o dos son prefrágiles, y la ausencia de todos ellos determina la no fragilidad o robustez (Fried *et al.*, 2001).

El **modelo de acumulación de déficits**, propuesto por el grupo de Rockwood y Mitniski, calcula un índice de fragilidad como el cociente entre el número de déficits que un individuo presenta y el total de déficits considerado para el cálculo (Mitniski *et al.*, 2001; Rockwood *et al.*, 2005) (Figura 6). Los déficits evaluados

comprenden un total de 92 parámetros que incluyen criterios físicos, exámenes neurológicos, síntomas psicológicos, y parámetros analíticos de laboratorio, entre otros. Así, el índice de fragilidad resulta de un cálculo sencillo de la presencia o ausencia de cada parámetro como una proporción del total. Este modelo va más allá del aspecto biológico en el que se centra el modelo físico de Fried (Fried *et al.*, 2001), incluyendo el dominio clínico y psicosocial. Con este modelo entra en escena el concepto de multimorbilidad como la manifestación clínica de la fragilidad.



Figura 6: Principales instrumentos validados para la identificación de fragilidad (elaboración propia).

Estos dos modelos comparten características comunes, ya que ambos destacan la condición sindrómica, multifactorial y heterogénea de la fragilidad, defienden que está relacionada biológicamente con el envejecimiento, que puede presentar múltiples trayectorias, que su curso puede ser fluctuante y reversible y que hay una multiplicidad de posibilidades de interacción con factores extrínsecos que funcionarían como factores desencadenantes de sus consecuencias adversas

(Rodríguez-Mañas, 2021). Además, se ha mostrado que existe una correspondencia moderada entre ellos (Mitnitski *et al.*, 2011). Sin embargo, los dos modelos constituyen constructos muy diferentes y difieren también en sus objetivos, por lo que muchos autores defienden que no deben considerarse como alternativos o sustituibles, sino más bien como complementarios (Cesari *et al.*, 2014). En concreto, el fenotipo de fragilidad se centra más en la determinación del dominio físico de la fragilidad, mientras que el modelo de acumulación de déficits se basa en los resultados de una evaluación geriátrica global.

Aparte de estos dos modelos más comunes, existen otras muchas herramientas de identificación de la fragilidad, la mayoría de ellas resultantes de modificaciones de las escalas originales validadas. Así, se han identificado más de 260 versiones diferentes del fenotipo de fragilidad publicadas en la literatura y, aunque todas ellas son válidas para identificar la fragilidad, las variaciones introducidas en los criterios originales tienen un impacto importante sobre su clasificación y capacidad predictiva (revisado en Theou *et al.*, 2015). En otra revisión posterior se describieron 29 instrumentos diferentes para identificar fragilidad. Entre ellos destacan el Cuestionario Funcional del Mayor Frágil (*Frail elderly functional questionnaire*) como adecuado para estudios de intervención, ya que es apropiado para utilizar por teléfono o mediante entrevista, válido, seguro y sensible al cambio, y los indicadores de fragilidad Groningen y Tilburg por su sencillez, ya que únicamente se componen de preguntas que el propio paciente puede responder. La comparación entre todos ellos concluyó que no existe la medida perfecta de fragilidad, ya que algunos instrumentos resultan mejores para la evaluación de fragilidad a nivel poblacional, mientras que otros son más adecuados para la práctica clínica (Dent *et al.*, 2016).

Además, existen otras herramientas para identificar la fragilidad que son de autoaplicación, con preguntas sencillas de contestar por los pacientes, fáciles de implementar y rápidas de interpretar por personal no experto, que pueden ayudar a la detección temprana de la fragilidad, mejorando potencialmente el cuidado de la salud de los afectados (revisado en Ma, 2018). Sin embargo, la fiabilidad de estos instrumentos no ha sido todavía verificada.

La utilización de instrumentos diversos para identificar la fragilidad impide la comparación entre diversos estudios y el conocimiento de la prevalencia real de la fragilidad en las distintas poblaciones. Aun así, parece que el valor predictivo de la fragilidad para los efectos adversos para la salud, incluyendo caídas, hospitalización, discapacidad, institucionalización y mortalidad, se confirma utilizando los diversos instrumentos y en distintas poblaciones y escenarios (Fried *et al.*, 2009; Clegg *et al.*, 2013; Theou *et al.*, 2013).

En la práctica, el modelo fenotípico de Fried es el más extendido para la identificación de individuos frágiles tanto en el ámbito clínico como en investigación, esencialmente por su facilidad de implementación y su reproducibilidad. Mientras que el índice de fragilidad requiere una evaluación clínica exhaustiva, incluyendo la determinación de parámetros de laboratorio, el fenotipo de fragilidad se basa en un número reducido de signos y síntomas físicos. Sin embargo, este modelo obvia otros componentes potencialmente importantes de este síndrome como el estado de ánimo, la cognición, las alteraciones sensoriales y aspectos socioeconómicos (van Kan *et al.*, 2008; Zaslavsky *et al.*, 2013). De hecho, numerosos investigadores han discutido que la fragilidad es multidimensional y no puede ser capturada de forma

global aplicando únicamente criterios físicos (Dent *et al.*, 2016; Zaslavsky *et al.*, 2013). Es por ello que consideran que no es correcto definir la fragilidad únicamente en su dimensión física, subrayando la necesidad de desarrollar otros marcadores de fragilidad a diferentes niveles, e incluso de evaluar separadamente la fragilidad física y cognitiva (Dulac y Aubertin-Leheudre, 2016; Kelaiditi *et al.*, 2013).

Independientemente del instrumento utilizado, el diagnóstico de la fragilidad se basa actualmente en la determinación de **parámetros físicos y funcionales**, algunos de ellos autoinformados. Por tanto, la fragilidad se diagnostica cuando ya se han manifestado sus síntomas y signos clínicos, y no con anticipación. Dado que este síndrome geriátrico es reversible en sus estadios más tempranos, en los últimos años se ha centrado el interés en la búsqueda de **biomarcadores de fragilidad** que puedan contribuir a su identificación temprana y al desarrollo de herramientas clínicas más precisas y con mayor poder diagnóstico (Gruenewald *et al.*, 2009; Sánchez-Flores *et al.*, 2017), facilitando así la implementación de intervenciones preventivas. Y es en este aspecto en el que nuestro grupo de investigación trabaja actualmente.

6. FRAGILIDAD COGNITIVA

Durante el proceso de envejecimiento fisiológico se produce un declive progresivo y heterogéneo en las funciones cognitivas, que se corresponde con un fenómeno natural y no constituye una patología. El **deterioro cognitivo leve**, por el contrario, es una entidad clínica caracterizada por evidencias objetivas de déficit cognitivo, más allá de lo esperado en función de la edad y el nivel educativo, pero que no llega a ser tan severo como para interferir de manera significativa en la realización de las actividades de la vida cotidiana. Se considera un estadio clínico intermedio entre los cambios cognitivos normales asociados al envejecimiento fisiológico y la demencia (Winblad *et al.*, 2004).

La fragilidad física y el deterioro cognitivo constituyen dos de los síndromes geriátricos de mayor importancia. Numerosas evidencias apuntan a que las personas con rendimiento cognitivo pobre tienen mayor tendencia a desarrollar fragilidad (Doba *et al.*, 2012; Raji *et al.*, 2010), y viceversa (Boyle *et al.*, 2010; Del Brutto *et al.*, 2019; Mitnitski *et al.*, 2011; Samper-Ternent *et al.*, 2008), sugiriendo que la cognición y la fragilidad interaccionan en un ciclo de deterioro durante el envejecimiento (Zheng *et al.*, 2020). De hecho, los individuos frágiles presentan un peor rendimiento en cuanto a función cognitiva global, atención, funciones ejecutivas (razonamiento, fluencia verbal, inhibición de respuesta) y velocidad de procesamiento (revisado en Bartoli *et al.*, 2020). Un estudio reciente realizado por nuestro grupo de investigación en una población muy numerosa de casi 32.000 individuos mayores de 60 años sin diagnóstico de demencia demostró que la presencia de fragilidad determina un peor rendimiento en varios dominios cognitivos, en concreto en la memoria de trabajo, la atención

visuoespacial, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (Lorenzo-López *et al.*, 2025). Una posible explicación para la relación entre fragilidad y función cognitiva se basa en la mayor probabilidad de que los individuos con función cognitiva preservada se impliquen en actividades preventivas encaminadas al mantenimiento de la salud física. Estas actividades pueden ayudar a mitigar los efectos de la fragilidad y, a su vez, potencialmente salvaguardar en el tiempo las capacidades cognitivas. Esta perspectiva sugiere una relación bidireccional en la que la preservación cognitiva permite un mejor manejo de la fragilidad física, mientras que el manejo de la fragilidad física puede también contribuir al mantenimiento de la salud cognitiva.

En este contexto, y con el objetivo de encapsular el deterioro cognitivo que se observa a menudo en mayores frágiles sin demencia, un grupo de consenso internacional compuesto por investigadores de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatría y de la Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento estableció oficialmente en 2013 la definición operativa de **fragilidad cognitiva** (Kelaiditi *et al.*, 2013). Según ésta, consiste en la presencia simultánea de fragilidad física y deterioro cognitivo diagnosticado con un valor de 0,5 en la escala de evaluación clínica de la demencia (CDR, del inglés *Clinical Dementia Rating*) (Hughes *et al.*, 1982), que supone un estadio similar al deterioro cognitivo leve, en ausencia de diagnóstico de enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencia.

Se considera por tanto que la fragilidad cognitiva es una condición diferente al deterioro cognitivo que ocurre en ausencia de fragilidad física. Según este modelo, la fragilidad cognitiva debe ser entendida de manera independiente a la demencia o trastornos cerebrales preexistentes, y es una condición potencialmente

reversible. Desde esta perspectiva, las personas identificadas como frágiles cognitivas representan una nueva y potencial diana para implementar estrategias de prevención primaria y secundaria frente a la demencia.

Se ha estimado que la prevalencia de la fragilidad cognitiva es de 1,0 a 12,1% en mayores viviendo en comunidad, pero asciende a 10,7-39,7% en aquellos institucionalizados (Sugimoto *et al.*, 2018). Los componentes de la fragilidad física que más fuertemente se asocian con la función cognitiva son la lentitud en la marcha y la debilidad muscular, mientras que los dominios cognitivos mayoritariamente relacionados con la fragilidad física son las funciones ejecutivas, los procesos atencionales y la velocidad de procesamiento (revisado en Robertson *et al.*, 2013).

La coexistencia de ambas condiciones (fragilidad física y deterioro cognitivo) conlleva efectos negativos acumulativos. Así, recientes metaanálisis han descrito que la fragilidad cognitiva aumenta el riesgo de hospitalización, discapacidad y mortalidad por todas las causas (Bu *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2022a; Vatanabe *et al.*, 2022) y de trastornos neurocognitivos y demencia (Bu *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2022a; Vatanabe *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2020). Por lo tanto, la consideración de factores tanto físicos como cognitivos es indispensable para la identificación de personas mayores vulnerables a resultados de salud adversos (Aliberti *et al.*, 2019; Morley *et al.*, 2015).

Desde su definición, se ha generado un intenso debate sobre la verdadera entidad de la fragilidad cognitiva y los mecanismos potenciales que conectan la fragilidad física y cognitiva. La hipótesis prevalente defiende que la fisiopatología que subyace al deterioro cognitivo en el síndrome de fragilidad es diferente de aquella que determina la trayectoria cognitiva en los trastornos

neurodegenerativos. Dado que el deterioro cognitivo en la fragilidad estaría causado por factores físicos (Bu *et al.*, 2022), una posibilidad apunta a que los individuos frágiles son más vulnerables al desarrollo de neuropatologías relacionadas con la edad. Se han propuesto una serie de mecanismos para la fragilidad cognitiva que conectan el cerebro y la función muscular, el sistema endocrino y metabólico o factores psicosociales (revisado en Cozza *et al.*, 2025). Sin embargo, hasta la fecha no se conocen en profundidad los sustratos neurobiológicos de la fragilidad cognitiva, y en qué medida éstos son reversibles.

7. PATOGÉNESIS DE LA FRAGILIDAD

Asumiendo que la fragilidad es una condición de **envejecimiento acelerado**, es posible especular que las mismas características distintivas indicadas para el proceso de envejecimiento sean también clave en el síndrome de fragilidad. Estas características son las siguientes: inflamación, alteración en la comunicación intercelular, agotamiento de las células madre, disfunción mitocondrial, desregulación de la sensibilidad a los nutrientes, senescencia celular, inestabilidad genómica, acortamiento de los telómeros, modificaciones epigenéticas, pérdida de la proteostasis, autofagia comprometida, perturbación del microbioma, desregulación de la maduración del ARN y alteración en las propiedades mecánicas celulares (Schmauk-Medina *et al.*, 2022). Sin embargo, el peso de cada una de estas características en el proceso de envejecimiento todavía no está del todo claro y, además, su importancia respectiva puede variar en función del modelo de fragilidad considerado.

En los últimos años se ha ido haciendo evidente que la fragilidad no se debe únicamente a la disfunción de un único sistema. Antes bien, una intrincada red de anomalías biológicas es probablemente la causante de la **cadena fisiopatológica de eventos** que conducen a su desarrollo, a través de la pérdida de homeostasis, el descenso en las reservas fisiológicas y el aumento de la vulnerabilidad ante la morbilidad y mortalidad (Zaslavsky *et al.*, 2013).

Los procesos o funciones fisiológicas que se encuentran alterados en los pacientes frágiles se pueden agrupar en tres dimensiones, según el nivel de organización afectado: **nivel celular, nivel de sistema y nivel de organismo** (Sánchez-Flores *et al.*, 2017;

Zaslavski *et al.*, 2013) (Figura 7). A nivel celular, la fragilidad se relaciona con el aumento del estrés oxidativo, deficiencias en la capacidad de reparación celular y la consiguiente acumulación de daño genético, y modificaciones epigenéticas. A nivel de sistema, las numerosas evidencias sugieren que la desregulación fisiológica asociada a la fragilidad implica a sistemas multiorgánicos, incluyendo principalmente a los sistemas inmunológico, endocrino y al metabolismo energético. Finalmente, a medida que más sistemas funcionan de forma anormal, la severidad de la fragilidad va incrementándose y estas desregulaciones, aunque inicialmente silentes, se tornan físicamente evidentes, afectando al organismo completo y manifestándose los signos clínicos de la fragilidad: pérdida de masa muscular y deterioro neurocognitivo, entre otros. A continuación, se tratarán brevemente cada una de estas alteraciones.

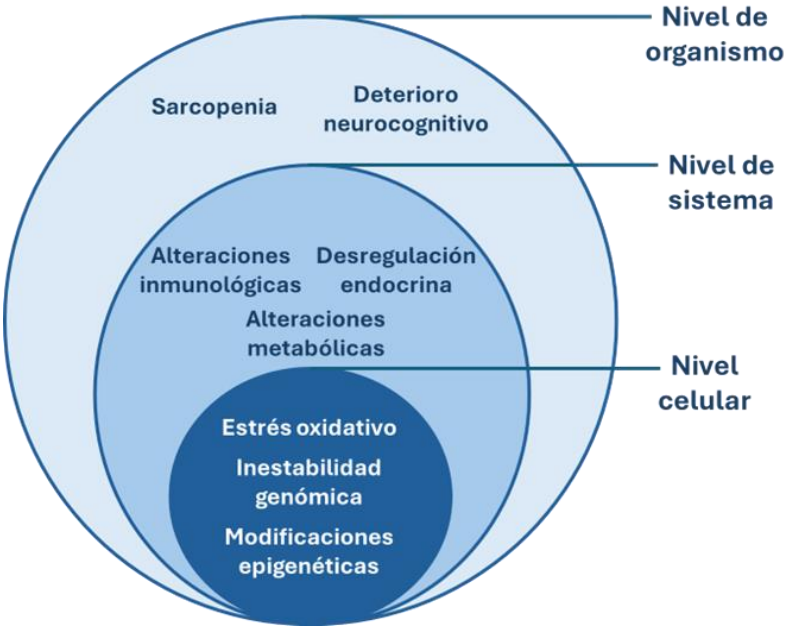

Figura 7: Dimensiones implicadas en la patogénesis de la fragilidad (elaboración propia).

7.1. Nivel celular

7.1.1. Estrés oxidativo

Las **especies reactivas de oxígeno** (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) son radicales libres que se forman durante el metabolismo normal, gran parte en las mitocondrias, o por exposición a agentes exógenos como las radiaciones ionizantes, la contaminación ambiental y un amplio elenco de sustancias químicas (Halliwell, 2007). Las ROS son neutralizadas por las defensas antioxidantes del organismo, pero cuando éstas se sobrepasan se produce el estrés oxidativo, que es altamente destructivo para las células y el organismo. La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo juegan un importante papel en las enfermedades neurodegenerativas, a menudo asociadas con el envejecimiento (revisado en Selvaraj *et al.*, 2025), y se consideran factores de riesgo para el envejecimiento (Coppedè y Migliore, 2009). De hecho, la **teoría de envejecimiento de los radicales libres**, una de las más extendidas, sugiere que el envejecimiento es el resultado de la acumulación del daño producido por los radicales libres sobre componentes celulares y tejidos (Harman, 2001). El daño oxidativo ha recibido apoyo científico como una de las rutas causales plausibles que conducen a la fragilidad (Walston, 2004). Así, diversos estudios han abordado la relación entre el estrés oxidativo y la fragilidad. Sus resultados muestran que varios biomarcadores de estrés oxidativo, como alteraciones en los sistemas antioxidantes, aumento en los niveles de peroxidación lipídica y daño oxidativo en el ADN, se encuentran asociados con el estado de fragilidad en adultos mayores (revisado en Sánchez-Flores *et al.*, 2017).

7.1.2. Inestabilidad genómica

La inestabilidad genómica se refiere a una serie de eventos capaces de producir modificaciones temporales o permanentes en el genoma, y está causada por el incesante bombardeo del ADN por una amplia variedad de agentes que causan de cientos a miles de lesiones por día (Li y Vijg, 2012). El daño puede proceder de fuentes endógenas, como productos del metabolismo o errores en la replicación, o exógenas, como sustancias ambientales o radiaciones ionizantes (Helleday *et al.*, 2014). Para combatir este daño, las células han desarrollado una serie de mecanismos complejos que detectan las lesiones y promueven su reparación (Ciccia y Elledge, 2010), de forma que es muy baja la tasa de lesiones que quedan fijadas. No obstante, las rutas de reparación pierden eficacia con la edad, permitiendo la progresiva acumulación de mutaciones y el descenso de la integridad genómica (Vijg y Suh, 2013). Múltiples evidencias apoyan el papel de la inestabilidad genómica y la acumulación de daño en el ADN en el desencadenamiento de la senescencia celular y el detrimento de la funcionalidad de los tejidos relacionada con la edad (revisado en Niedernhofer *et al.*, 2018), características íntimamente relacionadas con la fragilidad, así como su implicación directa como factor desencadenante del envejecimiento patológico y la fragilidad (Dent *et al.*, 2016; Laffon *et al.*, 2021).

7.1.3. Modificaciones epigenéticas

La epigenética engloba los cambios en el ADN heredables pero reversibles que regulan la expresión de los genes y son modulados a lo largo de la vida por estímulos ambientales (Boyd-Kirkup *et al.*, 2013). Los mecanismos epigenéticos incluyen la metilación del ADN, modificaciones en las histonas (proteínas esenciales para el empaquetamiento y organización del ADN dentro

del núcleo) y ARNs no codificantes (moléculas de ARN funcionales que regulan la expresión génica y otros procesos celulares). Durante el envejecimiento, los daños que se van acumulando – producidos por oxidación, daños en el ADN, acumulación de proteína amiloide, etc. – pueden interferir en el control epigenético normal, conduciendo a expresión génica aberrante, reactivación de elementos transponibles e inestabilidad genómica (Pal y Tyler, 2016).

La **metilación del ADN** es una de las modificaciones epigenéticas de mayor importancia observadas con el avance de la edad, y media el efecto del medio ambiente sobre los fenotipos de envejecimiento. En los últimos años se han desarrollado una serie de **relojes epigenéticos** como biomarcadores del envejecimiento biológico, que consisten en modelos matemáticos construidos con combinaciones de niveles de metilación de lugares CpG (secuencias de ADN donde la citosina está seguida de guanina) a lo largo del genoma (Horvath y Raj, 2018). Los relojes de primera generación (Horvath, 2013; Hannum *et al.* 2013) trataban de estimar la edad cronológica; los relojes de segunda generación (PhenoAge y GrimAge) (Levine *et al.*, 2018; Lu *et al.*, 2019) se desarrollaron para pronosticar sucesos relacionados con la salud y predecir el tiempo para el fallecimiento; mientras que el reloj de tercera generación (DunedinPACE) (Belsky *et al.*, 2022) se diseñó para monitorizar y comprender el impacto de las intervenciones sobre el envejecimiento y cómo los cambios en procesos patológicos o elecciones del estilo de vida influyen en el envejecimiento epigenético.

Diversos estudios han encontrado relaciones de la fragilidad o sus manifestaciones clínicas con marcadores epigenéticos, desde niveles de metilación global y aceleración de la edad epigenética (relojes epigenéticos) hasta microARNs (un tipo de ARN no codificante) (revisado en Lozupone *et al.*, 2023).

7.2. Nivel de sistema

7.2.1. Alteraciones inmunológicas

El sistema inmunológico constituye la primera línea de defensa frente a las infecciones y lesiones. Proporciona una respuesta inmediata a los estresores externos y resulta crítico en el desarrollo de la inflamación y la protección frente a patógenos. Las alteraciones que se producen en el sistema inmunológico como consecuencia del envejecimiento se engloban bajo el término "**inmunosenescencia**", y comprometen la competencia inmunitaria, afectando a la capacidad de generar respuestas específicas ante estímulos antigénicos (Shegufta *et al.*, 2011). Una de las manifestaciones de la inmunosenescencia es un estado de inflamación sistémica crónica de baja intensidad en ausencia de infección manifiesta, denominado ***inflammageing*** (Franceschi y Campisi, 2014), que se caracteriza por la presencia de elevados niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias. Las citoquinas son pequeñas proteínas que regulan las respuestas inmunitarias e inflamatorias. El desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el envejecimiento puede incrementar la susceptibilidad a infecciones, disminuir la eficacia de las vacunas, conducir al deterioro funcional progresivo, y también aumentar la ocurrencia y severidad de varias enfermedades dependientes de la edad (revisado en Sharma, 2024) y de deterioro cognitivo (Sartori *et al.*, 2012). Aunque la etiología exacta del *inflammageing* aún no ha sido identificada, se cree que es el resultado de la exposición a lo largo de la vida a estímulos antigénicos causados por infecciones, así como a antígenos no infectivos (De Martinis *et al.*, 2005). Varios factores contribuyen a este estado de *inflammageing*, tales como el estrés oxidativo, las infecciones crónicas, desregulaciones en la microbiota intestinal, la obesidad visceral, alteraciones en la

eliminación de restos celulares, la predisposición genética, y factores relacionados con el estilo de vida, como los hábitos sedentarios y la elevada ingesta calórica (Ferrucci y Fabbri, 2018; Franceschi y Campisi, 2014; Woods *et al.*, 2012).

Asimismo, se ha propuesto que la acumulación de células senescentes puede ser un importante contribuidor del *inflammageing*, a través de su fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, del inglés *senescent-associated secretory phenotype*) liberando citoquinas (Liu *et al.*, 2023a). La senescencia celular tiene un papel fisiológico protector frente al daño. Representa uno de los mecanismos más importantes de supresión del cáncer y la reparación de tejidos, e incluso resulta útil para limitar las infecciones virales (Marcozzi *et al.*, 2023). La senescencia celular implica una serie compleja de procesos que conducen a la detención permanente del ciclo celular y a cambios fenotípicos que incluyen modificaciones en su secretoma (van Deursen, 2014). Este fenotipo SASP es responsable del inicio del reconocimiento y eliminación de las células senescentes por parte de las células del sistema inmunitario, pero también supone una fuente importante de estímulos inflamatorios, promoviendo el *inflammageing* (Prata *et al.*, 2018).

El *inflammageing* se ha postulado como uno de los mecanismos principales implicados en la fisiopatología de la fragilidad, ya sea actuando directamente o bien indirectamente a través de su influencia perjudicial sobre otros sistemas fisiológicos, como el musculoesquelético o el endocrino, entre otros (Ferrucci y Fabbri, 2018; Wilson *et al.*, 2017). Apoyando esta hipótesis, varias revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes han descrito la existencia de relación entre la fragilidad y niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP, del inglés *C-reactive protein*), la interleucina 6 (IL-6) o el factor de

necrosis tumoral alfa (TNFα, del inglés *tumour necrosis factor alpha*) (Mailliez *et al.*, 2020; Marcos-Pérez *et al.*, 2020a; Tran Van Hoi et al., 2023; Xu *et al.*, 2022). Además, la inflamación se asocia con anorexia y catabolismo del músculo esquelético y el tejido adiposo, que a su vez contribuyen a la debilidad muscular, compromiso nutricional y pérdida de peso que caracterizan a la fragilidad (Oldenburg *et al.*, 1993; Payette *et al.*, 2003; Schaap *et al.*, 2003).

Por otra parte, se ha apuntado también la implicación de la **activación inmune** mediada por monocitos y macrófagos en la fisiopatología de la fragilidad, en base a diversos estudios que muestran niveles elevados de biomarcadores relacionados con este tipo de activación, en concreto de neopterina y de la relación quinurenina/triptófano, asociados con la fragilidad (Fahey *et al.*, 2000; Leng *et al.*, 2011; Marcos-Pérez *et al.*, 2017), sugiriéndose que la activación inmune podría preceder a la inflamación crónica en la patogénesis de la fragilidad.

7.2.2. Desregulación endocrina

A medida que el organismo envejece, se producen cambios hormonales que resultan en el deterioro funcional de una serie de sistemas fisiológicos interconectados. Los sistemas nervioso y endocrino están intrínsecamente relacionados a través del eje hipotalámico-pituitario, que controla el metabolismo y la energía a través de la acción de señalización de una serie de hormonas (Bishop *et al.*, 2010). Durante el envejecimiento, se produce el descenso en la producción de tres tipos de estas hormonas principales:

1. El descenso en la síntesis de **hormona del crecimiento** por la hipófisis causa la reducción en la producción del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (**IGF-1**, del inglés *insulin-like growth factor 1*)**,** que promueve la

plasticidad neuronal y la potencia muscular (Florini *et al.*, 1991). Además, el IGF-1 regula la producción de muchos factores de transcripción implicados en la expresión de genes asociados con la regulación de la inflamación y la autofagia (Kenyon, 2010), mecanismos ambos asociados con la fragilidad.

2. El descenso rápido de los **estrógenos** en mujeres tras la menopausia, y el descenso más gradual de **testosterona** en los varones conllevan una disminución de la masa y fuerza muscular, así como un declive en la masa ósea, con riesgo de osteoporosis (Fukagawa *et al.*, 1995; O'Donnell *et al.*, 2004).

3. Desciende también la liberación por la corteza adrenal de dehidroepiandrosterona (**DHEA**), hormona precursora de otras hormonas esteroideas, especialmente la testosterona y el estradiol (Florini *et al.*, 1991; Lamberts, 2002).

Todos estos cambios en las hormonas anabolizantes se consideran importantes contribuidores al desarrollo de la fragilidad (Swiecicka *et al.*, 2017), y numerosos estudios muestran asociación de menores niveles de estas hormonas con un estado de senescencia multisistémico y, por tanto, con la fragilidad (revisado en Zaslavsky *et al.*, 2013).

Por otra parte, el envejecimiento se acompaña también de una reducción en la regulación de la respuesta al estrés, tanto fisiológico como psicológico, por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, con incremento en la secreción de **cortisol** (Yiallouris *et al.*, 2019). El aumento de esta hormona catabólica se relaciona con la disminución en la masa y fuerza muscular, pérdida de peso, y descenso del apetito y el gasto energético (Attaix *et al.*, 2005). Todas estas características

son típicas del fenotipo de fragilidad, y apoyan la implicación de la sobreactivación de este eje en el estado de fragilidad. De hecho, varios estudios han descrito mayores niveles de cortisol a lo largo del día asociados con la fragilidad en mayores (Holanda *et al.*, 2012; Johar *et al.*, 2014; Marcos-Pérez *et al.*, 2019; Varadhan *et al.*, 2008).

La **vitamina D** es crucial para el mantenimiento de la homeostasis del sistema inmune (revisado en Daryabor *et al.*, 2023) y para el desarrollo y mantenimiento de la salud ósea y el metabolismo del calcio (Khazai *et al.*, 2008). Además, el músculo esquelético posee receptores para la vitamina D, cuyo déficit produce degradación de las miofibrillas, disminución del recambio proteico, y puede estar relacionado con la pérdida de masa y fuerza muscular, características de la fragilidad (Topinková *et al.*, 2008). Varios metaanálisis han demostrado que la deficiencia de vitamina D se asocia con el riesgo de fragilidad en personas mayores (Ju *et al.*, 2018; Marcos-Pérez *et al.*, 2020b; Zhou *et al.*, 2016).

En suma, los cambios en el sistema endocrino durante el envejecimiento parecen jugar un importante papel en el deterioro funcional de varios sistemas fisiológicos asociado con la fragilidad.

7.2.3. Alteraciones metabólicas

El metabolismo energético está constituido por varias rutas responsables del transporte y descomposición de sustratos de la dieta, como la glucosa y los ácidos grasos, para generar trifosfato de adenosina (ATP, del inglés *adenosine triphosphate*) a través del ciclo de Krebs y la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Las investigaciones realizadas al respecto apuntan a que la integridad de los sistemas bioenergéticos influye en la transición de la robustez a la fragilidad (revisado en Fountain *et al.*, 2024).

Con el envejecimiento aumenta la **resistencia a la insulina**, resultando en alteración de la captación de glucosa por parte del músculo esquelético, secundaria a la afectación de la fosforilación oxidativa por disfunción mitocondrial, que resulta en incremento en los niveles de ROS (Heineman *et al*., 2010), y en una menor absorción de aminoácidos disponibles para la síntesis de proteínas (Marcell, 2003). Estudios previos han demostrado la existencia de relación entre la elevada resistencia a la insulina y muchos de los indicadores clínicos de la fragilidad, como la debilidad muscular, problemas en la movilidad de las extremidades inferiores, discapacidad física y deterioro cognitivo (Abbatecola y Paolisso, 2008), por lo que se ha sugerido que la resistencia a la insulina constituye una alteración metabólica con impacto directo sobre la fragilidad. Además, la sobreproducción de cortisol en la fragilidad puede resultar asimismo en el incremento de la resistencia a la insulina, en el aumento en la masa de tejido adiposo, en la pérdida de masa magra, y en la supresión de la función inmune (Goulet *et al*., 2009).

Tanto la prevalencia como la incidencia de la fragilidad se han relacionado con aumento en la resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo energético, y en hormonas reguladoras de la energía, como la leptina, la grelina y la adiponectina (revisado en Fried *et al*., 2021).

7.3. Nivel de organismo

7.3.1. Alteraciones musculoesqueléticas

La **sarcopenia**, que consiste en la pérdida de masa muscular, fuerza y rendimiento físico, es propia del envejecimiento y es uno de los componentes principales del fenotipo de fragilidad (Cruz-Jentoft *et al*., 2010; Howard *et al*., 2007; Wleklik *et al*., 2020). Sus consecuencias son de gran importancia, ya que se asocian al incremento de riesgo de alteraciones funcionales y discapacidad.

En condiciones normales, la homeostasis muscular se mantiene en un delicado equilibrio entre formación de nuevas células musculares, hipertrofia y pérdida de proteínas. Este equilibrio está estrechamente regulado por los sistemas neuroendocrino e inmunológico. Sin embargo, diversas causas pueden alterar el equilibrio y acelerar el desarrollo de sarcopenia, entre las que se incluyen los cambios relacionados con la edad en las neuronas motoras, en las fibras musculares tipo I, la atrofia muscular, déficits nutricionales, los niveles de hormona del crecimiento y esteroides sexuales, y la actividad física (Clegg *et al.*, 2013). Asimismo, la inflamación crónica puede contribuir también a la sarcopenia, ya que las citoquinas inflamatorias aceleran la degradación muscular, generando aminoácidos para obtener energía y fragmentando péptidos antigénicos (Gaczynska *et al.*, 1994). Esta respuesta, inicialmente protectora, se torna en patológica en presencia de la respuesta inflamatoria exacerbada que caracteriza a la fragilidad, conduciendo a la pérdida de masa y fuerza muscular, con el consiguiente deterioro de la capacidad funcional.

7.3.2. Deterioro neurocognitivo

Como se ha comentado en el apartado dedicado a la fragilidad cognitiva, se piensa que el deterioro cognitivo en la fragilidad está causado por factores físicos (Bu *et al.*, 2022). Uno de los posibles mecanismos apunta a la conexión entre el cerebro y la función muscular, el denominado **eje o bucle músculo-cerebro** (Lauretani *et al.*, 2017, Arosio *et al.*, 2023). Las evidencias indican que existe un fuerte vínculo entre la sarcopenia, manifestación clínica de la fragilidad, y el deterioro cognitivo, mediado por la secreción de miocinas (Arosio *et al.*, 2023). El músculo esquelético libera miocinas durante la actividad física, que se unen a receptores

neuronales y estimulan la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) (Chen *et al.*, 2021; Arosio *et al.*, 2023). El BDNF está implicado en la regulación de la función sináptica, en el mantenimiento del sistema neuromuscular y en el desarrollo y metabolismo muscular (Hurtado *et al.*, 2017), y además protege del deterioro cognitivo a través de mecanismos de señalización mediados por la miocina irisina (de Freitas *et al.*, 2020; Lourenco *et al.*, 2019).

Por otra parte, la insulina influye en la bioenergética cerebral, y promueve la viabilidad sináptica y la renovación de los neurotransmisores, por lo que es un regulador clave de la supervivencia neuronal (Kellar y Craft, 2020). La resistencia a la insulina, alteración metabólica asociada a la fragilidad, podría asimismo mediar el deterioro neurocognitivo en individuos frágiles. De hecho, la resistencia a la insulina se ha relacionado con deterioro cognitivo en mayores frágiles y prediabéticos (Mone *et al.*, 2023).

8. FACTORES DE RIESGO

Los cambios fisopatológicos que subyacen al síndrome de fragilidad detallados anteriormente son iniciados por la exposición prologada a una serie de factores de riesgo, en una espiral descendente de eventos que conducen a la manifestación de la sintomatología asociada a la fragilidad. Entre estos factores de riesgo se incluyen el género, la carga genética del individuo, y también factores ambientales y del estilo de vida, que se abordan en más detalle a continuación. Avanzar en el conocimiento de los determinantes del riesgo de fragilidad ayuda a guiar el diseño de iniciativas efectivas de salud pública y medidas de prevención, particularmente cuando se trata de factores que es posible corregir mediante intervenciones orientadas.

8.1. Género

A pesar de su mayor esperanza de vida, las mujeres generalmente muestran peores condiciones de salud en el envejecimiento que los hombres (Dix 2014; Hubbard y Rockwood 2011; Van Oyen *et al.* 2013). De hecho, las mujeres presentan mayor prevalencia de comorbilidad, de fragilidad (identificada ésta mediante diversas escalas) y de discapacidad (Ahrenfeldt *et al.*, 2019; Gordon *et al.*, 2017; Theou *et al.*, 2014). A esto se le conoce como la **paradoja de salud-supervivencia varón-mujer** (Oksuzyan *et al.* 2008).

Recientemente, el concepto de fragilidad se ha incorporado a este paradigma definiendo la **paradoja de sexo-fragilidad** (Arosio y Picca, 2024). Esta paradoja se basa en el hecho de que las mujeres son más frágiles porque manifiestan un peor estado de salud, pero, al mismo tiempo, su riesgo de mortalidad es menor que en varones de

la misma edad, es decir, parece que toleran mejor la fragilidad. Esto supone que el proceso de envejecimiento es cualitativamente diferente entre ambos sexos, presentando mujeres y hombres una diferente probabilidad de alcanzar la longevidad.

Las diferencias en la esperanza de vida, por una parte, y en los niveles de fragilidad, comorbilidad, discapacidad y salud autopercibida, están ya presentes a una mediana edad y, por lo tanto, no pueden ser atribuidas únicamente a la mayor longevidad (Hubbard y Rockwood, 2011; Mitnitski *et al.*, 2002). Se han identificado varios factores biológicos, conductuales y sociales como mediadores potenciales en la paradoja de salud-supervivencia varón-mujer, aunque todavía queda mucho camino para entender en profundidad por qué hombres y mujeres envejecemos de distinta manera.

Entre los **factores biológicos**, se ha propuesto que la presencia de un cromosoma X adicional en mujeres, así como la erosión más lenta de los telómeros de los cromosomas podrían conferir una ventaja para la supervivencia en las mujeres (Öngel *et al.*, 2021). Entre los genes del cromosoma X se incluyen secuencias que codifican receptores tipo Toll y receptores de varias citoquinas, así como genes involucrados en la actividad de los linfocitos T y B. Por otra parte, el cromosoma Y porta secuencias implicada en rutas inflamatorias que se expresan exclusivamente en varones (Charchar *et al.*, 2012; Giefing-Kröll *et al.*, 2015; Hirokawa *et al.*, 2013). Como resultado, el proceso de inmunosenenscencia ocurre más rápidamente en los hombres (Hirokawa *et al.*, 2013), conduciendo a una mayor respuesta innata y proinflamatoria, y una menor respuesta adaptativa que en mujeres (Márquez *et al.*, 2020). Estos cambios pueden conducir a un mayor deterioro del sistema inmunitario en varones, causando su menor supervivencia (Gale *et al.*, 2013; Gubbels Bupp, 2015).

Sin embargo, este mayor deterioro del sistema inmunitario en varones respecto a las mujeres atribuido a diferencias genéticas podría también deberse a los cambios en las concentraciones de las hormonas sexuales que alteran el ambiente de las células inmunitarias (Franceschi *et al.*, 2000b; ter Horst *et al.*, 2016), debido al descenso drástico de los estrógenos en mujeres tras la menopausia y de la testosterona en varones a partir de la madurez.

Complementariamente, el inicio de la pérdida de masa, fuerza y potencia muscular asociada al envejecimiento, que culmina en la sarcopenia, íntimamente asociada a la fragilidad, está de hecho influenciada por cambios hormonales y alteraciones en la respuesta inflamatoria (Walston, 2012). Durante la transición menopaúsica, las mujeres experimentan un deterioro muscular progresivo desencadenado por el descenso de la proliferación de células satélite musculares, que son células madre responsables del crecimiento, la reparación y el mantenimiento del músculo esquelético (Seale y Rudnicki, 2000), el incremento de niveles de marcadores inflamatorios, y la alteración en las concentraciones de estradiol, generando una mayor incidencia de sarcopenia en las mujeres (Geraci *et al.*, 2021).

Entre los **factores conductuales y sociales**, la diferente percepción del estrés entre mujeres y hombres puede ser la base de una mayor sensibilidad de las mujeres al malestar físico, lo que, por ejemplo, las lleva a buscar atención médica con mayor frecuencia (Boerma *et al.*, 2016; Park y Ko, 2021). Sin embargo, las mujeres en general afrontan mejor su vulnerabilidad debido a que suelen tener una mayor red de apoyo social, mientras que los hombres parecen experimentar una mayor mortalidad debido a una relativa falta de mecanismos para afrontar situaciones adversas de salud (Park y Ko, 2021).

8.2. Determinantes genéticos

Desde que la fragilidad fue definida por primera vez, se han llevado a cabo diversos intentos para descifrar los posibles determinantes genéticos de este síndrome geriátrico. Inicialmente, se realizaron estudios en gemelos para determinar la carga genética en la fragilidad utilizando tanto el fenotipo de fragilidad (Dato *et al.*, 2012; Miles, 1997) como el índice de fragilidad (Kim *et al.*, 2013; Young *et al.*, 2016; Mak *et al.*, 2021) y ambas herramientas (Livshits *et al.*, 2018a). Los resultados de estos estudios mostraron que la **heredabilidad** explica entre el 25% y el 45% de la variabilidad en la fragilidad; la heredabilidad del índice de fragilidad fue ligera pero significativamente mayor en mujeres (52%) que en hombres (45%) (Mak *et al.*, 2021).

La posible modificación del riesgo de fragilidad por ciertos **polimorfismos genéticos** también ha sido abordada en varios estudios, obteniendo resultados positivos para dos genes implicados en la respuesta inflamatoria, en concreto para el polimorfismo en el codón 1846 (cambio G>A) del gen de la proteína C reactiva (Almeida *et al.*, 2012) y para el genotipo 2849 AA en el promotor del gen de la interleucina 10, relacionado este último con una menor producción de esta citoquina (van den Biggelaar *et al.*, 2004). Sin embargo, no se encontró asociación con los polimorfismos en el gen de la subunidad β de la hormona luteinizante (van den Beld *et al.*, 1999) ni con polimorfismos individuales o bloques de haplotipos del gen de la interleucina 6 (Walston *et al.*, 2005).

Los **estudios de asociación de genes candidatos** para la fragilidad han sugerido la implicación de genes que participan en las rutas inflamatorias (Viña *et al.*, 2016), incluyendo el factor de necrosis tumoral (Mekli *et al.*, 2016) y la interleucina 18 (Mekli *et al.*,

2015). Sathyan *et al.* (2018) investigaron la asociación del fenotipo de fragilidad con una región genómica específica del cromosoma 9 (9p21-23), que es un *locus* de riesgo para ciertas enfermedades complejas relacionadas con el envejecimiento (cardiovasculares, diabetes tipo 2, Alzheimer, demencia vascular o varios tipos de cáncer), en un grupo de adultos mayores judíos asquenazíes que viven en la comunidad (estudio *LonGenity*). Encontraron asociaciones modestas de cuatro polimorfismos de nucleótido único (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) en la región estudiada con el fenotipo de fragilidad. Sin embargo, el tamaño relativamente pequeño de la población analizada (637 individuos) supone una limitación a la potencia estadística de este estudio. Posteriormente, Mourtzi *et al.* (2022) comprobaron la reproducibilidad de la asociación del *locus* 9p21-23 con la fragilidad en una población más numerosa y étnicamente diferente (1.172 participantes griegos del estudio *HELIAD*) y confirmaron la relación entre el alelo C del polimorfismo rs7038172 (uno de los cuatro descritos en el estudio de Sathyan *et al.*, 2018) y el síndrome de fragilidad, utilizando definiciones multidimensionales de fragilidad [índices de fragilidad de Rockwood y de Tilburg (Gobbens *et al.*, 2010)].

El primer **estudio de asociación del genoma completo** (GWAS, del inglés *genome wide association study*) con un diseño de descubrimiento-réplica en dos muestras independientes de adultos mayores [el estudio *Health and Retirement Study* (HRS) de EE.UU., con 8.232 participantes, y el *English Longitudinal Study of Ageing* (ELSA) del Reino Unido, con 5.248 participantes] examinó genes y vías asociados con el modelo de fragilidad de acumulación de déficits (Mekli *et al.*, 2018). Se encontraron dos variantes asociadas con menor fragilidad: rs6765037 (ubicado cerca del gen *KBTBD12*) y rs7134291 (ubicado en el gen *GRIN2B*). Únicamente la variante

de este último, involucrado en el desarrollo cerebral, la plasticidad sináptica y la cognición, resultó también significativa en la réplica. En contraste, en un GWAS realizado en voluntarios del Reino Unido (3.626 participantes de edades entre 17 y 93 años del *NIHR BRC Twins UK BioResource*), no se encontraron asociaciones significativas con la fragilidad, medida utilizando el índice de fragilidad (Livshits *et al*., 2018b).

Un estudio posterior sobre variantes genéticas asociadas con la fragilidad, realizado en 78 individuos frágiles y 74 no frágiles evaluados según los criterios de Fried, se encontraron 15 SNPs, 18 genes y 4 vías relacionados con la interacción citoquina-receptor de citoquina, la citotoxicidad mediada por células asesinas naturales (NK, del inglés *natural killer*), la regulación de la autofagia y el sistema renina-angiotensina como las más fuertemente asociadas con la fragilidad, aunque ninguna de ellas resistió la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples (Inglés *et al*., 2019).

Atkins *et al.* (2021) realizaron un metaanálisis de GWAS de fragilidad, identificada con el índice de fragilidad, en 164.610 participantes del biobanco del Reino Unido (UK Biobank) de 60 a 70 años de ascendencia europea y 10.616 participantes de 41 a 87 años del estudio *Swedish TwinGene*. Este análisis identificó 14 *loci* asociados significativamente con el índice de fragilidad. En el análisis de enriquecimiento, se observó que los genes expresados en la corteza frontal y el hipocampo estaban significativamente infrarregulados.

Más recientemente, Lin *et al.* (2024) integraron los datos del GWAS de Atkins *et al.* (2021) con datos de expresión genética de rasgos cuantitativos (eQTL, del inglés *expression quantitative trait locus*) del proyecto *Genotyped Tissue Expression* (GTEx) para realizar un estudio de asociación transcriptómica (TWAS, del inglés *transcriptomic wide association study*). Identificaron dos genes

novedosos de susceptibilidad asociados con el riesgo de fragilidad mediante cuatro métodos TWAS, con una aleatorización mendeliana que reveló que el gen *HTT* (implicado en la enfermedad de Huntington) puede aumentar el riesgo de fragilidad, mientras que el gen *LRPPRC* (cuyas mutaciones se relacionan con la variante francesa-canadiense del síndrome de Leigh) podría actuar como un factor protector contra su aparición.

Desde una perspectiva diferente, considerando el fenotipo de fragilidad como una variable ordinal, es decir, contabilizando el número de criterios positivos, otro GWAS realizado en 386.565 participantes del UK Biobank (de edad media 57±8 años) identificó 37 nuevos *loci* independientes asociados con la fragilidad (Ye *et al.*, 2023). Las variantes descritas se encuentran significativamente enriquecidas en tejidos cerebrales, así como en vías relacionadas con el envejecimiento. Los resultados del GWAS de descubrimiento se replicaron en 9.720 individuos del *Health and Retirement Study* (HRS). En la réplica, la puntuación de riesgo poligénico construida a partir del GWAS inicial se asoció significativamente con el fenotipo de fragilidad en los individuos del HRS.

En resumen, aunque los estudios citados apuntan a una cierta predisposición genética a la fragilidad y todavía queda mucho por saber sobre bases genéticas de este síndrome y sus implicaciones fisiológicas, el peso de los determinantes genéticos no parece ser definitivo para su desarrollo.

8.3. Exposoma

Como se ha visto, la fragilidad tiene un cierto componente genético, pero también existen determinantes ambientales que desde el inicio de la vida (*i.e. in utero*) influyen en su desarrollo y contribuyen a un rápido declive durante la madurez,

incrementando la vulnerabilidad. Así, una vertiente del estudio de la fragilidad se orienta hacia la determinación de cómo los factores ambientales pueden contribuir a la aceleración del proceso de envejecimiento, al incremento de la edad biológica, y al desarrollo y progresión de las características fenotípicas de la fragilidad.

En este marco, el Dr. Wild propuso en 2005 el concepto de **exposoma** para abarcar todas las exposiciones ambientales que suceden desde el momento de la concepción del ser humano y que influyen sobre aspectos relacionados con la salud (Wild, 2005). Se incluyen tanto factores internos (como la actividad física, el microbioma, el metabolismo), como factores externos generales (educación, estatus social, clima, entorno rural o urbano) y específicos (contaminantes ambientales, factores de estilo de vida, o aspectos laborales). Esta serie de factores presenta el potencial de alterar los procesos fisiológicos y promover la patogénesis de enfermedades no transmisibles. Estudios realizados empleando metodologías de epidemiología ambiental han confirmado la contribución significativa de la exposición a contaminantes ambientales (incluyendo el material particulado presente en la polución ambiental y exposiciones ocupacionales) al exposoma, influyendo sobre la longevidad y el desarrollo de diversas patologías relacionadas con la edad, como las enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y el cáncer (Finch y Haghani, 2021; Finch y Kulminski, 2019; Huang *et al*., 2021; Kalia *et al*., 2022; Misra, 2020). Además, se ha demostrado que las exposiciones ambientales se encuentran asociadas con las características moleculares del envejecimiento (Blajszczak y Bonini, 2017; Boovarahan y Kurian, 2018; Zhou *et al*., 2020).

Recientemente se ha publicado un estudio de asociación de exposición completa (EWAS, del inglés *exposure wide association study*)

sobre la fragilidad realizado en una amplia población de participantes del UK Biobank. Los estudios EWAS consideran un amplio espectro de exposiciones potenciales, abarcando la evaluación de su influencia colectiva sobre el fenotipo de interés (la fragilidad). Los resultados mostraron 90 factores de riesgo modificables asociados con la fragilidad (67 con impacto negativo y 23 con efecto protector), pertenecientes a diez dominios, de entre los cuales el historial médico y de salud, los factores psicosociales y la actividad física fueron los contribuidores de mayor peso (Ma *et al.*, 2025).

En las siguientes secciones se revisarán las evidencias científicas existentes hasta el momento sobre distintos factores ambientales y del estilo de vida que parecen contribuir individualmente al desarrollo de fragilidad. Estas evidencias proceden de estudios epidemiológicos transversales y longitudinales, así como de estudios de aleatorización mendeliana. Las principales características y utilidad de estos estudios son las siguientes:

- **Estudios transversales**: realizan observaciones de una población determinada en un punto temporal específico. Se utilizan para describir la prevalencia de una condición o un factor de riesgo en la población estudiada. Son útiles para generar hipótesis, y su realización es rápida y poco costosa, pero no permiten establecer causalidad, sino únicamente asociación.

- **Estudios longitudinales**: realizan el seguimiento de una población a lo largo de un tiempo definido. Resultan de utilidad para examinar el desarrollo de una condición (como

la fragilidad) con el tiempo, es decir, su incidencia, y establecer relaciones de causalidad.

- **Estudios de aleatorización mendeliana**: son estudios observacionales que utilizan variantes genéticas como instrumentos para evaluar la relación causal entre un factor de exposición y una variable de salud. Se basan en los principios de la herencia mendeliana y utilizan grandes bases de datos epidemiológicas y de polimorfismos genéticos (SNPs). Las variantes genéticas que se utilizan deben estar asociadas a la exposición. Como estas variantes genéticas se transmiten aleatoriamente de los progenitores a la descendencia, no se encuentran influenciadas por factores ambientales o de estilo de vida, minimizando la confusión y la causalidad inversa y evitando así los sesgos comunes en estudios epidemiológicos convencionales.

8.3.1. Consumo de alcohol

Los estudios realizados para investigar la relación entre la fragilidad y el consumo de alcohol muestran a menudo una relación inversa, es decir, los consumidores de alcohol suelen presentar menor prevalencia de fragilidad, tanto en estudios transversales (Brinkman *et al.*, 2018; DeClercq *et al.*, 2020; Romero-Ortuno, 2014; Woo *et al.*, 2010, 2015) como en longitudinales (Jazbar *et al.*, 2021; Kojima *et al.*, 2019b; Shah *et al.*, 2018; Strandberg *et al.*, 2018), e incluso en estudios recientes de aleatorización mendeliana (Lv *et al.*, 2023; Xin *et al.*, 2025), aunque hay también algún otro estudio que no halló relación alguna (Gu *et al.*, 2023; Guo *et al.*, 2023; Santiago *et al.*, 2019). Ciertos trabajos describen una asociación entre consumo de alcohol y riesgo de fragilidad en forma de U o J, presentando los bebedores moderados un menor riesgo de fragilidad (Etman

et al., 2015; Jazbar *et al.*, 2021; Woods *et al.*, 2005). Esto ha sido confirmado en un estudio reciente realizado por nuestro equipo de investigación en un grupo muy numeroso (más de 200.000 participantes del UK Biobank de 60 años o más), ya que encontramos menor riesgo de fragilidad en los sujetos que consumen alcohol todos o casi todos los días, y ligeramente menor en los bebedores ocasionales en comparación con los abstemios. Sin embargo, este menor riesgo desaparece en aquellos individuos que consumen semanalmente grandes cantidades de alcohol, e incluso se revierte si ese consumo es diario (Hemadeh *et al.*, 2025).

La protección aparente frente a la fragilidad aportada por el consumo moderado de alcohol puede deberse a un fenómeno de causalidad inversa o **efecto de supervivencia saludable** entre los consumidores de alcohol, ya que la propia fragilidad puede motivar la ausencia de consumo. De hecho, los resultados del último estudio citado también mostraron que los individuos frágiles tenían una mayor tendencia a haber reducido el consumo de alcohol en los últimos diez años. Por otra parte, el consumo de alcohol a menudo acompaña a actividades sociales beneficiosas, potenciando y facilitando la socialización, lo que a su vez previene el aislamiento que contribuye al desarrollo de fragilidad.

8.3.2. Exposición al humo del tabaco

Estudios transversales han encontrado elevada prevalencia de fragilidad, o mayores puntuaciones de fragilidad, relacionados con el consumo de tabaco (Brinkman *et al.*, 2018; DeClercq *et al.*, 2020; Hubbard *et al.*, 2009). La mayor probabilidad de ser frágil está presente también en los consumidores de pequeñas cantidades de tabaco (fumadores

ligeros) (Hemadeh *et al.*, 2025) e incluso se ha descrito asociada a exposición pasiva al humo de tabaco (García-Esquinas *et al.*, 2015). Además, se observaron mayores niveles de cotinina en suero, indicativos de exposición reciente al humo de tabaco, asociados con mayor probabilidad de prefragilidad y fragilidad frente a la robustez, tanto en individuos fumadores (Xu *et al.*, 2024) como en no fumadores (Fu *et al.*, 2022). En estudios longitudinales, el consumo de tabaco basal (al inicio del estudio) resultó ser un buen predictor del desarrollo de fragilidad (Kojima *et al.*, 2018a, 2015; Rodríguez-Laso *et al.*, 2022). Además, utilizando metodologías de aleatorización mendeliana, análisis más recientes indicaron que el consumo de tabaco se encuentra asociado con fenotipos de envejecimiento desfavorables (Park *et al.*, 2023) y con incremento de la fragilidad (evaluada tanto según el índice de fragilidad como según el fenotipo de fragilidad) (Gu *et al.*, 2023; Guo *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2023b; Lv *et al.*, 2023; Xin *et al.*, 2025), apoyando la hipótesis de que fumar es un factor causal para la fragilidad.

Los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento y condiciones médicas complejas coexistentes pueden exacerbar la vulnerabilidad de los adultos mayores a los efectos de la exposición al tabaco (García-Esquinas *et al.*, 2015). Sin embargo, los mecanismos por los que esta exposición contribuye al desarrollo de la fragilidad son todavía inciertos; probablemente sean diversos, considerando el gran número de sustancias tóxicas que contiene el humo del tabaco. Uno de los mecanismos que apunta con mayor fuerza es la inflamación crónica, consistente con el *inflammageing* como conductor de la fragilidad, aunque también se ha sugerido que las alteraciones epigenéticas, y particularmente la metilación del ADN inducida

por el tabaco, pueden jugar un papel en desarrollo de fragilidad mediado por el tabaco, ya que se han identificado nueve lugares CpG de metilación asociados significativamente con el índice de fragilidad, tras ser validados y realizar corrección por comparaciones múltiples (Gao *et al.*, 2017).

8.3.3. Dieta

En la nutrición de las personas mayores tienen importancia tanto los factores cuantitativos de la dieta (relativos a la ingesta energética total) como los factores cualitativos (referentes a la calidad de los nutrientes ingeridos) en cuanto al desarrollo del síndrome de fragilidad, lo que ha sido confirmado en una revisión sistemática al respecto (Lorenzo-López *et al.*, 2017).

En cuanto a la composición de la dieta, se ha encontrado mayor riesgo de fragilidad asociado con una dieta rica en **carne roja** (ya sea procesada o no procesada) (Hemadeh *et al.*, 2025; Struijk *et al.*, 2022) o en **alimentos ultraprocesados** (Sandoval-Insausti *et al.*, 2020), proponiéndose que esta asociación podría estar mediada por el estrés oxidativo potencialmente relacionado con el consumo de este tipo de alimentos (Van Hecke *et al.*, 2017).

Por otro lado, diversos estudios describen un menor riesgo de fragilidad en personas que siguen dietas con alto consumo de **verduras y frutas** (Fung *et al.*, 2020; Hemadeh *et al.*, 2025; Sotos-Prieto *et al.*, 2022; Struijk *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2024), así como con la dieta mediterránea, rica en estos alimentos (Boucham *et al.*, 2024; Kojima *et al.*, 2018b; Wang *et al.*, 2018).

La prevalencia e incidencia de la fragilidad también se ha asociado inversamente con el consumo de **pescado** (Ahn *et al.*, 2023; Hemadeh *et al.*, 2025; Maroto-Rodríguez *et al.*, 2022; O'Connell *et al.*, 2021; Shibasaki *et al.*, 2019), y específicamente con el consumo de pescado azul (Del Brutto *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2024). Se ha sugerido que esta relación podría explicarse por la proteína de alta calidad y los aminoácidos de cadena ramificada presentes en el pescado (O'Connell *et al.*, 2021). Además, el pescado azul es rico en grasas insaturadas, entre las que cabe destacar los ácidos grasos omega 3, con efectos cardioprotectores.

El consumo de **azúcares** en la dieta se ha asociado también con el desarrollo de fragilidad, de forma que el mayor consumo de azúcares añadidos a los alimentos supone un mayor riesgo de fragilidad, mientras que el consumo de azúcares naturalmente presentes en los alimentos (en frutas, verduras, leche) parece tener un cierto efecto protector (Laclaustra *et al.*, 2018).

Además, algunos estudios han demostrado asimismo que el consumo de **leche y/o ciertos productos lácteos** es efectivo para prevenir la fragilidad (Hong *et al.*, 2024; Lana *et al.*, 2015; Siefkas *et al.*, 2023) y, de hecho, un estudio reciente describe mayor consumo de lácteos en personas robustas que en personas frágiles (Hemadeh *et al.*, 2025).

8.3.4. Contaminación ambiental

Existen evidencias robustas que apoyan que la exposición ambiental prolongada a la contaminación ambiental se encuentra asociada con el desarrollo de efectos adversos para la salud y mortalidad, incluso a niveles inferiores a los

estándares de calidad del aire de los EE. UU. (Di *et al.*, 2017). Específicamente, varios estudios han sugerido que la exposición de personas mayores e individuos susceptibles a la contaminación ambiental está relacionada con la reducción en la esperanza de vida, alteraciones en la función pulmonar y mortalidad respiratoria, y con disrupciones en la salud mental (Eckel *et al.*, 2012; Shin *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2019).

La polución ambiental está compuesta por una mezcla de sustancias (gases y materia particulada) originadas principalmente por la combustión del petróleo y otros combustibles fósiles por los vehículos de motor, y por procesos naturales o industriales que implican formación de polvo y liberación de gases. La materia particulada de tamaño inferior a 2,5 μm (PM2.5), inferior a 10 μm (PM10), el dióxido de nitrógeno (NO_2) y los óxidos de nitrógeno (NO_x) se encuentran entre los indicadores de polución ambiental más frecuentemente utilizados.

Varios estudios han demostrado asociaciones positivas entre la contaminación ambiental (tanto exterior como interior) y la fragilidad. Así, el uso de combustibles sólidos (madera, carbón, o residuos de las cosechas) para cocinar, que es común en hogares de las áreas rurales de China e indicativo de una pobre calidad del aire, se ha asociado con la prevalencia y la incidencia de prefragilidad y fragilidad, en comparación con el uso para cocinar de combustibles limpios (gas natural, metano, gas licuado del petróleo o electricidad) (Cao *et al.*, 2022). Otro estudio transversal reveló la existencia de una relación significativa entre la exposición a PM2.5 y la fragilidad, mostrando mayor efecto en los grupos vulnerables (de mayor edad, con menores ingresos o mayor comorbilidad) (Lee *et al.*,

2020). De forma similar, se encontraron asociaciones entre la exposición durante más de un año a PM2.5 y PM10 y la fragilidad, con efecto más leve en el grupo de prefrágiles que en el de frágiles (Shin y Choi, 2021). Recientes estudios realizados en participantes del UK Biobank utilizando diferentes aproximaciones estadísticas mostraron que el aumento en la exposición a materia particulada y NO_X, y la disminución en el medio ambiente natural (zonas verdes) se asocia con una mayor probabilidad de presentar prefragilidad y fragilidad (Hemadeh *et al.*, 2025; Veronese *et al.*, 2023).

En estudios longitudinales, la exposición crónica a PM2.5 se ha visto relacionada con el incremento en la probabilidad de desarrollar fragilidad tras un infarto de miocardio (Myers *et al.*, 2013), y se ha evidenciado que la exposición prolongada a la polución ambiental contribuye a una mayor incidencia de fragilidad, sugiriendo adicionalmente que el empeoramiento de la calidad del aire puede determinar peor evolución en las trayectorias de fragilidad (Hu *et al.*, 2020). Además, estudiando las transiciones de la fragilidad, se observó que la exposición a largo plazo a materia particulada se encontraba relacionada con mayor riesgo de empeoramiento y menor probabilidad de mejora (Guo *et al.*, 2024). En la misma línea se encuentran los resultados recientemente publicados por Jiang et al. (2025), que describieron que la reducción en la exposición a PM2.5 mediante el control de la contaminación ambiental incrementa la probabilidad de mejora en los individuos prefrágiles o frágiles en más de un 50%, mientras que disminuye el riesgo de empeoramiento de la fragilidad y de mortalidad, demostrando que la mejora en la calidad del aire resulta beneficiosa para aliviar la carga de fragilidad. Reforzando esta idea, la utilización de aleatorización

mendeliana permitió asimismo describir una asociación causal entre la exposición a PM2.5 y la fragilidad (Xiao *et al.*, 2023).

Por los resultados anteriores, parece que la **materia particulada de menor tamaño (PM2.5)** tiene una especial relevancia en cuanto al desarrollo de fragilidad. En general, este indicador es el que suele generar mayor preocupación, ya que estas partículas pueden descender a zonas más profundas del tracto respiratorio dadas sus pequeñas dimensiones, y además probablemente contienen una mezcla de sustancias más nocivas (Rajagopalan *et al.*, 2018). Además, el indicador PM2.5 es actualmente reconocido como un acelerador del envejecimiento humano y factor predisponente para varias enfermedades relacionadas con la edad (Wang *et al.*, 2024a).

Respecto a los mecanismos moleculares por los que la exposición a la contaminación ambiental puede incrementar el riesgo de fragilidad, existen evidencias que sugieren que la contaminación, junto con la exposición crónica a PM2.5, induce inflamación, entre otros efectos (Delfino *et al.*, 2009; Hart *et al.*, 2013; Rückerl *et al.*, 2014). Como se mencionó anteriormente, el *inflammageing* es mecanismo patogénico implicado en el desarrollo de fragilidad y su sintomatología característica.

8.3.5. Factores ocupacionales

Hasta la fecha, son muy escasas las evidencias existentes acerca de la posible relación entre el desarrollo de trayectorias de fragilidad en el envejecimiento y factores ocupacionales, incluyendo las exposiciones y condiciones ambientales en el lugar de trabajo, las condiciones de trabajo o el tipo de tareas realizadas. Una revisión acerca de la contribución de factores

ocupacionales a aspectos cuantitativos y cualitativos de la fragilidad concluyó que las ocupaciones manuales, obreras o intrínsicamente más duras constituyen posibles determinantes de la manifestación y severidad de la fragilidad en la edad avanzada (Iavicoli *et al.*, 2018). No obstante, los estudios incluidos no contemplaban cuestiones relacionadas con la exposición crónica a agentes químicos, físicos o biológicos en el puesto de trabajo. El único estudio recogido hasta la fecha que aborda esos aspectos sobre la calidad del lugar de trabajo (muy ruidoso, muy frío, muy cálido, con mucho polvo, con sustancias químicas u otros gases, con amianto, con pesticidas, con escapes de diésel…), realizado por nuestro grupo de investigación, describe un incremento significativo en el riesgo de fragilidad relacionado con lugares de trabajo poco saludables (todos los factores anteriormente mencionados), apoyando la hipótesis de que las exposiciones ocupacionales durante la edad adulta contribuyen al desarrollo posterior de fragilidad (Hemadeh *et al.*, 2025).

8.3.6. Polifarmacia

La polifarmacia se define como el empleo simultáneo de múltiples medicamentos, por lo general más de cinco al día. La polifarmacia puede aumentar el riesgo de consumo de medicamentos potencialmente inapropiados, que son aquellos prescritos a un determinado paciente en el cual los riesgos superan a los beneficios (Tamura *et al.*, 2012). Con el avance de la edad se producen cambios en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos, que se asocian con el descenso en el aclaramiento renal, la función hepática, las reservas de agua totales del organismo, la relación entre tejido magro y graso, la absorción gastrointestinal, la distribución, y el funcionamiento

de los sistemas enzimáticos metabolizadores. En la actualidad, no se dispone en la práctica clínica habitual de pruebas específicas para detectar la mayoría de estos cambios farmacológicos relacionados con la edad, lo que limita la estimación de los riesgos de los medicamentos y las posibilidades de individualizar las terapias en los pacientes geriátricos (Fialová *et al.*, 2019). Además, las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en respuesta a los principios activos pueden incluso exacerbarse en los sujetos frágiles (Shi *et al.*, 2008), incrementando su susceptibilidad a la aparición de reacciones adversas. De hecho, parece haber una relación entre la fragilidad y los daños causados por los medicamentos (revisado por Lam *et al.*, 2022). Aunque una revisión sistemática sugirió que la relación causal entre la polifarmacia y la fragilidad podría ser bidireccional (Gutiérrez-Valencia *et al.*, 2018), los resultados de otros estudios apoyan la hipótesis de que la sobreprescripción puede contribuir a la fragilidad en adultos mayores (Hemadeh *et al.*, 2025). En un estudio longitudinal reciente, la polifarmacia resultó asociada con el empeoramiento de la fragilidad en periodo de tiempo relativamente corto, incrementando el riesgo de evolucionar desde la robustez hasta la fragilidad (Lorenzo-López *et al.*, 2019). Todos estos resultados subrayan la importancia de monitorizar estrechamente la polifarmacia en personas mayores para optimizar sus efectos beneficiosos sobre la salud.

8.3.7. Factores perinatales

Como factores contribuyentes a la fragilidad se han descrito asimismo algunos relacionados con el periodo perinatal, como el consumo de tabaco por parte de la madre

durante el embarazo y la infancia o el haber sido amamantado durante los primeros meses de vida.

Existen potentes evidencias que apuntan a una asociación entre **fumar durante el embarazo** y bajo peso al nacer (Suzuki *et al.*, 2008; Zheng *et al.*, 2016). Asimismo, el bajo peso al nacer se ha asociado también con la fragilidad, tanto en un estudio transversal (Haapanen *et al.*, 2018) como en un análisis de aleatorización mendeliana (Gu *et al.*, 2023), apoyando la hipótesis de que el riesgo de fragilidad puede encontrarse influenciado por la interrelación entre el consumo de tabaco durante el embarazo y el bajo peso al nacer.

Varios estudios realizados en participantes del UK Biobank apoyan la relación inversa entre la **lactancia materna** y la fragilidad. Dos de ellos, que no incluyeron restricciones de edad en los participantes, encontraron asociación de no haber sido amamantado con el envejecimiento biológico acelerado (incluyendo el fenotipo de fragilidad) (Gao *et al.*, 2024) o con un mayor índice de fragilidad (Maharani *et al.*, 2023). El último estudio, realizado en individuos de 60 años o más, describió también una relación entre la ausencia de lactancia materna y una mayor probabilidad de desarrollar fragilidad (Hemadeh *et al.*, 2025).

8.3.8. Infecciones y carga alostática

Como se ha mencionado anteriormente, la inflamación sistémica crónica juega un papel crucial en la patogénesis de la fragilidad. Este ambiente proinflamatorio asociado a la edad (*inflammageing*) resulta en cierta medida de la desregulación del sistema inmunológico con el envejecimiento (inmunosenescencia) e implica tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, lo que

sugiere la disfunción de la vigilancia inmunitaria con el tiempo. Esto se caracteriza fenotípicamente por la acumulación de células T efectoras de memoria, especialmente linfocitos T $CD8^+$. Las células T pueden ser inducidas a una diferenciación tardía y/o al agotamiento por la estimulación continua de antígenos provenientes de **infecciones latentes persistentes** de agentes microbianos.

La latencia de estos microorganismos resulta del equilibrio entre su replicación mínima, la actividad de linfocitos T $CD8^+$ específicos, y las concentraciones circulantes estables de anticuerpos específicos. Para contener su replicación, es necesario un nivel persistente de activación inmune de baja intensidad, mediada por citoquinas proinflamatorias.

En base a la conexión existente entre la inflamación crónica y la fragilidad, algunos estudios apuntan a una posible relación entre la continua estimulación antigénica por parte de infecciones persistentes y latentes y la fragilidad. Las infecciones persistentes y latentes que son altamente prevalentes a nivel mundial incluyen las causadas por virus (como los distintos herpesvirus) bacterias (como *Helicobacter pylori* o *Mycoplasma pneumoniae*) o protozoos (como *Toxoplasma gondii*). Así, una revisión sistemática con metaanálisis realizada por Araújo Carvalho *et al.* (2018) analizó la asociación entre la seropositividad para cuatro tipos de herpesvirus (citomegalovirus, virus de la varicela-zóster, virus Epstein-Barr y virus del herpes simple) y la fragilidad. Los resultados mostraron la existencia de una asociación significativa únicamente para la infección por citomegalovirus en aquellas personas de entre 60 y 79 años. Los autores sugieren que la ausencia de asociación en personas de edad superior podría estar relacionada con los efectos deletéreos a largo plazo de la exposición al virus, que conducirían a una infrarrepresentación del grupo de edad más avanzada.

Asimismo, un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación analizó los niveles en sangre de adultos mayores de ADN viral correspondiente al Torque teno virus, un virus de la familia Anelloviridae altamente prevalente en humanos, endógeno y no patogénico. Observamos que la viremia se encontraba fuertemente asociada con la fragilidad física en las tres cohortes estudiadas: española, portuguesa e italiana (Giacconi *et al.*, 2023).

En cuanto a las infecciones por protozoos que pueden permanecer latentes, nuestro grupo también describió que, en aquellos mayores seropositivos para *Toxoplasma gondii*, la serointensidad (nivel de anticuerpos específicos para el parásito) se asocia positiva y significativamente con la fragilidad (Mohyuddin *et al.*, 2024).

Por otra parte, la carga patogénica de seropositividad conjunta para 10 microorganismos que generan infecciones latentes (virus, bacterias y micoplasma) se examinó en relación con el índice de fragilidad y el fenotipo de fragilidad (Ng *et al.*, 2020). Aunque este estudio no encontró asociaciones significativas para patógenos específicos, sí se observaron asociaciones entre una elevada carga patogénica y el incremento tanto en el índice de fragilidad y como en la probabilidad de presentar fragilidad física.

Todos estos estudios apoyan la **hipótesis de la carga alostática**. La carga alostática se refiere a un concepto acumulativo que refleja el desgaste con el tiempo de los múltiples sistemas fisiológicos implicados en el esfuerzo del organismo para adaptarse a los estresores externos e internos (Mc Ewen y Stellar, 1993; Arkesteijn *et al.*, 2025). Así, la respuesta del sistema inmune al estrés crónico generado por infecciones latentes representa un proceso alostático para mantener la homeostasis (Gruenewald *et al.*, 2009). El índice de carga alostática incluye en su estimación biomarcadores que indican desregulación potencial de múltiples

sistemas fisiológicos, incluyendo el inmunológico, neuroendocrino, metabólico y cardiovascular (Karlamangla *et al.*, 2002; McEwen, 2015); como se ha comentado, estos sistemas se encuentran asimismo potencialmente implicados en el desarrollo de fragilidad. Según esta hipótesis, el mayor número de infecciones latentes de patógenos de diverso tipo se asocia con el incremento de la fragilidad. Las respuestas de vigilancia inmunitaria ante las estimulaciones antigénicas específicas para cada patógeno pueden causar un deterioro gradual del sistema inmunitario y otros sistemas orgánicos a lo largo de la vida, causando el desarrollo de la fragilidad asociada al envejecimiento.

De hecho, la existencia de una asociación entre el desarrollo de fragilidad y la carga alostática global ha sido observada tanto en estudios transversales (Fried *et al.*, 2009; Szanton *et al.*, 2009) como en longitudinales (Ding *et al.*, 2017; Gruenewald *et al.*, 2009; Karlamangla *et al.*, 2002) (revisado en Guidi *et al.*, 2021). Así, por ejemplo, en el estudio transversal de Szanton *et al.* (2009) el riesgo de fragilidad aumentó en 16% por unidad de incremento de la carga alostática, y en el estudio longitudinal de Gruenewald *et al.* (2009) cada unidad de aumento de la carga alostática al inicio se asoció con un riesgo de fragilidad 10% mayor tras tres años de seguimiento. No obstante, todos estos trabajos consideraron la fragilidad como una variable categórica, evaluada mediante el fenotipo de Fried o modificaciones de éste, por lo que podrían haber subestimado cambios sutiles en la condición de fragilidad que podrían detectarse con una variable continua, como el índice de fragilidad. No obstante, en un reciente estudio longitudinal en el que la fragilidad se determinó con el índice de fragilidad, se encontró relación entre una mayor carga alostática al inicio y mayor probabilidad de transiciones desfavorables en el estado de fragilidad a lo largo de los 10 años de seguimiento (Shi *et al.*, 2024).

8.3.9. Microbioma intestinal

El microbioma intestinal es una comunidad constituida por más de 100 billones de microorganismos entre bacterias, virus y levaduras, y tiene una conformación única en cada individuo (Bibbò *et al.*, 2016). Este microbioma cambia a lo largo de la vida, y ejerce un fuerte impacto sobre la salud, especialmente durante el proceso de envejecimiento.

El microbioma intestinal ejerce un importante impacto sobre el sistema inmunológico y, de hecho, la inflamación intestinal está ligada a la disbiosis, alteración en la composición del microbioma intestinal (Chen *et al.*, 2022b). En consecuencia, parece que el intestino juega un notable papel en el manejo de la inflamación crónica asociada a la fragilidad. El desequilibrio ecológico intestinal conduce al predominio en la microbiota intestinal de bacterias patógenas y al descenso de la diversidad microbiana (Gomaa, 2020). Este desequilibrio favorece la permeabilidad de la barrera mucosa, facilitando la penetración de bacterias y sus subproductos, induciendo así inflamación sistémica (Mou *et al.*, 2022). Además, el microbioma intestinal participa en muchos procesos metabólicos que influyen sobre el cerebro, los músculos y otros órganos cuya desregulación está implicada en la fragilidad (Sánchez y Sánchez de la Barquera *et al.*, 2022).

Apoyando esta hipótesis, diversos estudios han descrito que los mayores frágiles presentan alteraciones en su microbioma intestinal (revisado en Sánchez y Sánchez de la Barquera *et al.*, 2022), y dos estudios muy recientes de aleatorización mendeliana proporcionaron evidencias de causalidad para la existencia de correlación genética entre la composición del microbioma intestinal y la fragilidad, identificando varios géneros bacterianos relacionados con incremento de riesgo o bien con efectos protectores (Wang *et al.*, 2024b; Yan *et al.*, 2025).

8.4. Reserva cognitiva

La reserva cognitiva es un constructo complejo que refleja la capacidad del cerebro para preservar la función cognitiva a pesar de los cambios en este órgano relacionados con la edad o con el deterioro de la salud cerebral (Stern, 2002, 2012). En otras palabras, se refiere a la **adaptabilidad** de los procesos cognitivos frente al envejecimiento y las alteraciones fisiológicas cerebrales. Así, las experiencias vitales, en combinación o interacción con factores innatos (genéticos o determinados *in utero*), capacitan a los procesos cognitivos para ser resilientes al deterioro mediante su influencia sobre la eficacia, capacidad o flexibilidad de las redes neuronales, permitiendo a los individuos lidiar de manera más favorable con el envejecimiento o las patologías cerebrales. Estas experiencias incluyen el nivel educativo, las actividades laborales, la capacidad cognitiva general o inteligencia, y la implicación en actividades estimulantes cognitiva, social y físicamente (Stern *et al.*, 2020). Por tanto, la reserva cognitiva es dinámica y susceptible de cambio con el estilo de vida y los sucesos vitales experimentados. Aunque estos indicadores socioculturales no constituyen una medida directa de la reserva cognitiva, ayudan a explicar las diferencias individuales en la relación entre el estado subyacente del cerebro y su nivel de función (Stern *et al.*, 2020).

Diversos estudios han sugerido un posible papel protector de los indicadores de reserva cognitiva, especialmente el nivel educativo y las actividades ocupacionales, frente al desarrollo y evolución de la fragilidad en adultos mayores, tanto en estudios transversales como longitudinales (revisado en Sardella *et al.*, 2020). Se han descrito también asociaciones entre la reserva cognitiva y criterios específicos de fragilidad, como la velocidad de la marcha y la fuerza muscular (Quattropani *et al.*, 2021), así como entre mayor

reserva cognitiva y menor mortalidad en individuos frágiles (Zijlmans *et al.*, 2021). Asimismo, la fragilidad cognitiva se ha relacionado con reducción en la reserva cognitiva (Kelaiditi *et al.*, 2013; Navarro-Pardo *et al.*, 2020).

El indicador de reserva cognitiva más frecuentemente utilizado es el **nivel educativo**. Niveles limitados de educación, comunes entre la población actualmente mayor, han mostrado un efecto negativo sobre la fragilidad (Brigola *et al.*, 2019), y se ha visto también un papel protector de la educación académica frente al desarrollo y progresión de la fragilidad (Robertson *et al.*, 2013; Niederstrasser *et al.*, 2019; Hoogendijk *et al.*, 2014).

Las **actividades laborales** que requieren una mayor demanda cognitiva, resolución de problemas y aprendizaje continuo se asocian habitualmente con una mejor función y reserva cognitivas (Lane *et al.*, 2017). Los individuos con estas ocupaciones podrían presentar capacidades cognitivas más robustas, ofreciendo un efecto protector potencial frente al deterioro cognitivo y la fragilidad. Adicionalmente, este tipo de trabajos puede proporcionar mejor acceso a los recursos, cuidado de la salud y hábitos de vida más saludables, lo que es posible que influya en su susceptibilidad frente a la fragilidad. Aunque los factores ocupacionales han sido escasamente estudiados en cuanto al desarrollo y severidad de la fragilidad, se ha descrito la existencia de asociación entre las condiciones laborales a lo largo de la vida y la fragilidad en el envejecimiento, sugiriéndose que los trabajos manuales podrían ser considerados como potenciales determinantes de la fragilidad (revisado en Iavicoli *et al.*, 2018).

En cuanto al **apoyo social**, poseer fuertes conexiones sociales, la implicación en actividades comunitarias y la participación frecuente en actividades sociales se han asociado con

menor riesgo de desarrollar fragilidad en personas mayores (Sun *et al.*, 2022), así como la soledad y el aislamiento social se han identificado como factores de riesgo en estudios longitudinales (Gale *et al.*, 2018) y de aleatorización mendeliana (Huang *et al.*, 2024). La falta de implicación social y la soledad pueden conducir a efectos negativos para la salud, tanto física como mental, contribuyendo así al desarrollo de fragilidad.

Recientemente, un estudio transversal llevado a cabo por nuestro grupo de investigación utilizando datos procedentes de una cohorte muy numerosa del UK Biobank, de casi 32.000 adultos de edad igual o superior a 60 años, corroboró los resultados previos mencionados, ya que encontró asociaciones entre menor riesgo de fragilidad e indicadores principales de mayor reserva cognitiva (Lorenzo-López *et al.*, 2025), en concreto mayor nivel educativo, destreza cognitiva ocupacional y apoyo social, y menor puntuación en el índice de privación, índice socioeconómico que indica la privación por área considerando múltiples dominios que incluyen el nivel de ingresos, el empleo, la discapacidad, la educación y habilidades, la delincuencia, las barreras para acceder a vivienda y servicios, y las condiciones de vida (Lloyd *et al.*, 2023).

Todos estos trabajos apuntan a que los adultos mayores con elevada reserva cognitiva compensan o se adaptan mejor a los cambios fisiológicos asociados con la fragilidad, potencialmente retrasando o mitigando la aparición y el impacto del deterioro cognitivo asociado con la fragilidad. Los factores que contribuyen a la reserva cognitiva, como la educación, la estimulación cognitiva y la implicación social pueden también influir en la salud global y la resiliencia, afectando indirectamente al desarrollo y progresión de la fragilidad física.

9. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Ya en el año 44 a.C. Cicerón en su obra *De Senectute* (Sobre la Vejez) postuló que "*pugnandum tamquam contra morbum sic contra senectutem*" (con el mismo ahínco que se lucha contra la enfermedad, se debe luchar contra la vejez), de forma que es el propio envejecimiento, y más concretamente la biología del envejecimiento patológico, la que debe ser combatida.

La fragilidad, entendida como envejecimiento acelerado o patológico, supone un detrimento de la calidad de vida y un paso previo a la dependencia. Además, los adultos frágiles son los mayores consumidores de los recursos sanitarios, suponiendo una carga económica sustancial a los sistemas de salud. Dado que la fragilidad puede ser prevenida, o incluso revertida, si se detecta en estadios tempranos (Rodríguez-Mañas y Fried, 2015), actuar sobre la fragilidad con intervenciones efectivas supone **cambiar la trayectoria de envejecimiento** desde un patrón de envejecimiento patológico a otro patrón más personal y económicamente deseable de "envejecimiento exitoso". Por ello, resulta prioritario realizar intervenciones encaminadas a prevenir y revertir la fragilidad, a fin de preservar el mayor tiempo posible la independencia física y la capacidad cognitiva. En este sentido, el Grupo de Trabajo sobre Intervenciones en Fragilidad (*Interventions on Frailty Working Group*) propuso unas recomendaciones para la realización de ensayos clínicos dirigidos a la prevención del deterioro funcional en mayores con fragilidad, centrándose en la identificación de la población diana, los criterios de inclusión y exclusión, los resultados primarios y secundarios, y las tasas de abandono (Ferrucci *et al*., 2004).

Hace una década, un comité de expertos reunidos en la Conferencia de Consenso sobre la Fragilidad (*Frailty Consensus Conference*), celebrada en Orlando, Florida, acordaron que, hasta ese momento, las evidencias científicas apoyaban cuatro posibles estrategias para el tratamiento de la fragilidad: el ejercicio físico (de resistencia y aeróbico), la suplementación calórica y proteínica, el aporte de vitamina D y la reducción de la polifarmacia (Morley *et al.*, 2013). De hecho, una revisión reciente apunta a estos cuatro abordajes como los más utilizados en la actualidad para tratar la fragilidad (Li *et al.*, 2023), considerando que pueden aplicarse en diferentes combinaciones en forma de **intervenciones multimodales** (revisado en Bujnowska-Fedak *et al.*, 2017), idealmente personalizadas. Entre éstas, las más extendidas y que han proporcionado mejores resultados consisten en programas de ejercicio físico e intervenciones nutricionales para prevenir las deficiencias (revisado en Dedeyne *et al.*, 2017; Nascimento *et al.*, 2019).

9.1. Ejercicio físico

Nunca es tarde para empezar a ser físicamente activo. Incluso personas sedentarias que comienzan a realizar ejercicio físico a los 85 años ven incrementada su esperanza de vida en 3 años (Wen *et al.*, 2011). El ejercicio tiene efectos fisiológicos sobre el cerebro, el sistema endocrino, el sistema inmunológico y el músculo esquelético (Handschin y Spiegelman, 2008; van Praag, 2009), y en las personas mayores es clave para mejorar la capacidad funcional, disminuir el riesgo de caídas y contribuir a mejorar la marcha, el equilibrio, la capacidad cardiorrespiratoria y la fortaleza muscular (revisado en Apóstolo *et al.*, 2018; Jadczak *et al.*, 2018). Además, las evidencias sugieren que el ejercicio físico puede ser asimismo beneficioso para la fragilidad cognitiva (revisado en Li *et al.*, 2022), ya que mejora el flujo sanguíneo cerebral e incrementa la actividad de varios factores

neurotróficos y de crecimiento vascular, lo que favorece la neurogénesis, la angiogénesis, la plasticidad sináptica y la densidad dendrítica en el hipocampo (van Pragg, 2009).

La relación entre la realización de actividad física moderada o vigorosa con la fragilidad parece ser unidireccional, es decir, los individuos que realizan menos ejercicio presentan mayor probabilidad de desarrollo de fragilidad, y es más probable que los individuos con mayor grado de fragilidad pasen más tiempo en comportamientos sedentarios (Mañas *et al*., 2020). Respaldando esta idea, un estudio reciente de aleatorización mendeliana proporcionó evidencias que apoyan la existencia de una relación causal inversa entre la actividad física y el riesgo de fragilidad, así como una relación directa de ésta y del riesgo de caídas con el tiempo de ocio dedicado a la visualización de pantallas (Zhou *et al*., 2024). Estos resultados apoyan la realización de actividad física como una medida preventiva para disminuir el riesgo de desarrollo de fragilidad.

Puesto que las diferentes modalidades de ejercicio físico inducen adaptaciones fisiológicas diferentes y abordan componentes distintos de la fragilidad, la tendencia actual se centra en recomendar **programas de entrenamiento multicomponente** que incluyan ejercicios aeróbicos (para la capacidad cardiovascular), de resistencia (para la función neuromuscular), de flexibilidad (para la movilidad articular) y de equilibrio, para mejorar el estado de los mayores prefrágiles y frágiles, ya que constituyen las intervenciones más efectivas para la mejora de su condición física y su estado de salud global (Izquierdo *et al*., 2025; de Labra *et al*., 2015). Además, las intervenciones de ejercicio multicomponente que incluyen la realización simultánea de **tareas cognitivas** (en tareas duales) mejoran significativamente las características definitorias de la fragilidad (baja masa corporal, fuerza, movilidad, actividad física y energía) junto con la función cognitiva, optimizando así la capacidad funcional durante el envejecimiento (Cadore *et al*., 2019; Merchant *et al*., 2021).

Es conveniente que estas intervenciones sean **personalizadas**, en vista de la gran variabilidad interindividual en la adaptación al ejercicio que presentan los mayores. La realización previa de una evaluación global del estado físico, cognitivo y funcional de la persona es necesaria para desarrollar un plan adecuado de ejercicio que se alinee con sus objetivos, preferencias y necesidades. Asimismo, es recomendable que los programas de entrenamiento incluyan ajustes graduales del volumen, intensidad y complejidad de los ejercicios (Izquierdo *et al.*, 2025). En general, parece que las intervenciones con ejercicio físico son más efectivas cuando se realizan **en grupo**, probablemente por la mayor adherencia y compromiso (revisado en Gwyther *et al.*, 2018).

El ejercicio físico debe contemplarse como una estrategia terapéutica más, con prescripciones ajustadas a objetivos específicos. Sin embargo, no está todavía integrado en la práctica gerontológica. Una estrategia global combinando la prescripción de ejercicio junto con la farmacoterapia optimizaría la vitalidad e independencia funcional de los mayores, mientras que minimizaría las reacciones adversas a los medicamentos.

La práctica de ejercicio físico cobra asimismo un especial interés para la prevención de la fragilidad, no solo como favorecedor de la masa y fuerza muscular, sino también como factor protector de riesgo cardiovascular, modulador en situaciones proinflamatorias y además capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina (Cuesta Triana y Matía Martín, 2014).

9.2. Nutrición

La tendencia general apunta a que se debe prescribir una **suplementación oral** cuando la ingestión de la dieta habitual no logre cubrir las necesidades calculadas, un hecho bastante frecuente en la población mayor, encontrándose en riesgo de desnutrición. La base suele ser el empleo de fórmulas concentradas que permitan

administrar un contenido proteico y energético adecuado, completando igualmente el aporte de micronutrientes (Cuesta Triana y Matía Martín, 2014).

Las **dietas de elevada calidad** (caracterizadas por elevado consumo de frutas, verduras y cereales integrales, como la dieta mediterránea) han mostrado eficacia en el descenso del riesgo de fragilidad o el retraso en su desarrollo en personas mayores (Domínguez *et al.*, 2023).

En la fragilidad se produce un incremento del catabolismo muscular. Incrementar el consumo de **proteínas** en la dieta aumenta el anabolismo muscular y reduce la progresión del declive funcional (Artaza-Artabe *et al.*, 2016). En este sentido, una revisión reciente apunta que la suplementación con proteínas, especialmente cuando se combina con ejercicio, reduce la fragilidad, y este efecto puede ser particularmente pronunciado en mujeres (Mishra *et al.*, 2024).

Otros enfoques más novedosos que parecen ser efectivos frente a la fragilidad, aunque las evidencias hasta la fecha son escasas, son el consumo de genisteína (fitoestrógeno) (Mas-Bargues *et al.*, 2022) o de chocolate funcionalizado con vitamina E, en este último caso en combinación con ejercicio físico (Pedrinolla *et al.*, 2023).

9.3. Vitamina D

La deficiencia de vitamina D es muy común en las personas mayores, incluso en aquellas que residen en lugares con elevada exposición a la luz del sol (Pludowski *et al.*, 2013). Esta vitamina juega un papel crucial en el metabolismo óseo, además de estar implicada en la mejora de la función neuromuscular (revisado en Rejnmark, 2011) y, como se comentó anteriormente, sus niveles bajos se asocian con la fragilidad.

Aunque la suplementación con vitamina D, generalmente en combinación con calcio, en personas mayores con deficiencia puede reducir las caídas y el riesgo de fracturas, la prescripción general de vitamina D como tratamiento para la fragilidad, sin evaluar la situación previa de deficiencia, resulta controvertida (revisado en Bujnowska-Fedak *et al.*, 2017).

9.4. Reducción de la polifarmacia

La polifarmacia se reconoce como un importante factor de riesgo para el desarrollo de fragilidad. Por ende, intervenir en la reducción de medicación potencialmente inapropiada supone aminorar los efectos secundarios en este grupo de población, además de disminuir costes al sistema sanitario. Los problemas de prescripción relacionados con medicación potencialmente inapropiada y potenciales omisiones de prescripción pueden detectarse con la ayuda de **criterios estandarizados** como los contenidos en las herramientas STOPP/START (*Screening Tool Of Older People's Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment*), que consisten en un conjunto de criterios explícitos basados en sistemas fisiológicos (última versión O'Mahony *et al.*, 2023). Controlar la prescripción y el uso de medicación inapropiada y las posibles interacciones ayuda a facilitar el cumplimiento terapéutico, evitando el riesgo de fragilidad (Antón Jiménez *et al.*, 2014).

9.5. Otras terapias

Los tratamientos con **hormonas sexuales**, **hormona del crecimiento**, **factor de crecimiento similar a la insulina**, **dehidroepidandrosterona** o **inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina** podrían suponer intervenciones potenciales para mejorar la masa y fuerza muscular, con el fin último de mejorar su función y ralentizar su declive durante el envejecimiento. Sin embargo, hasta la fecha no se recomiendan estas terapias para el abordaje de la fragilidad, debido a que su

eficacia en la mejora funcional es inconsistente, y el tratamiento se puede acompañar de efectos secundarios indeseados (revisado en Bujnowska-Fedak *et al.*, 2017; Clegg *et al.*, 2013; Espinoza *et al.*, 2005).

En la actualidad, se está trabajando en el desarrollo de un nuevo tipo de fármacos denominado **senoterapéuticos**, dirigidos a atenuar la acumulación de células senescentes, como potenciales terapias frente a la fragilidad y otras patologías relacionadas con la edad (Childs *et al.*, 2017). Se distinguen dos categorías: los fármacos **senolíticos**, que eliminan de forma selectiva las células senescentes, y los **supresores de SASP**, que suprimen los marcadores de senescencia característicos del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP, del inglés *senescent-associated secretory phenotype*) (revisado en Marcozzi *et al.*, 2023).

Otra nueva terapia propuesta para el tratamiento de la fragilidad consiste en el uso de **células madre mesenquimales**. Estas células tienen una potente capacidad de autorrenovación y diferenciación y son fáciles de obtener de múltiples tejidos. Las evidencias actuales indican que las células madre mesenquimáticas podrían mejorar el estado de fragilidad promoviendo las funciones de diversos órganos, incluyendo el cerebro, los músculos, el corazón, y el sistema endocrino. Mediante su interacción con las células del sistema inmune innato y adaptativo, pueden suprimir la liberación de citoquinas proinflamatorias, y también secretan una gran variedad de factores que facilitan la respuesta antiinflamatoria y promueven la reparación de los tejidos (Samsonraj *et al.*, 2017). Algunos ensayos clínicos han demostrado inicialmente eficacia y seguridad de las terapias usando este tipo de células alogénicas (obtenidas de donantes) para la fragilidad, mejorando la función física y los niveles de biomarcadores inflamatorios (revisado en Zhu *et al.*, 2021). No obstante, todavía existen reservas acerca de su falta de eficacia, de su potencial tumorigénico, y de la escasez de

ensayos clínicos y el bajo número de pacientes tratados hasta el momento.

El **entrenamiento cognitivo** puede también resultar efectivo para mejorar el estado de las personas frágiles, ya que se ha demostrado que mejora la velocidad de marcha y las funciones ejecutivas durante tareas duales (por ejemplo, caminar y realizar simultáneamente una tarea cognitiva interferente, como decir letras alternas del abecedario), pudiendo estar mediado el efecto por adaptaciones neurales (Marusic *et al.*, 2022).

Las **intervenciones psicológicas** pueden mejorar la salud funcional de pacientes mayores deprimidos, aunque las investigaciones al respecto muestran efectos moderados (Dai *et al.*, 2011). Las terapias psicológicas se han propuesto más bien como refuerzo de otro tipo de intervenciones, como la física, la nutricional y la farmacológica (Ostir *et al.*, 2004).

Desde un punto de vista preventivo se contemplan también las **vacunaciones de rutina**, debido a que las enfermedades infecciosas son más comunes en la edad avanzada, a menudo siguen un curso más severo y conllevan complicaciones. Así, se recomiendan la vacuna anual contra la gripe y las vacunas contra el neumococo, el herpes zóster, el tétanos y la hepatitis B (revisado en Bujnowska-Fedak *et al.*, 2017).

10. CONCLUSIÓN

En conclusión, el envejecimiento acelerado de la población mundial y el aumento progresivo de la longevidad incrementa la preocupación por las circunstancias asociadas al envejecimiento y las enfermedades asociadas con éste. La fragilidad es un síndrome geriátrico multidimensional de pérdida de reservas y mayor vulnerabilidad, que constituye una manifestación del envejecimiento patológico y es un estadio reversible previo a la discapacidad y a la dependencia. Aunque existen diferentes modelos conceptuales de fragilidad, que implican distintas herramientas para su identificación, todos ellos presentan un elevado valor predictivo para los efectos adversos de salud incluyendo caídas, hospitalización, discapacidad, institucionalización y mortalidad.

La etiología de la fragilidad es multifactorial, con alteraciones a nivel celular, sistémico y orgánico. Las investigaciones realizadas muestran que el camino para el desarrollo de esta condición comienza en fases tempranas de la vida y resulta influenciado significativamente por factores relacionados con el género, el estilo de vida y hábitos de consumo, con las exposiciones experimentadas a lo largo de la vida, incluyendo las relacionadas con la contaminación ambiental y las condiciones de trabajo, y con factores sociales. Hasta el momento, el abordaje efectivo de la fragilidad se basa en estrategias de ejercicio físico multicomponente, nutrición, control de la vitamina D y reducción de la polifarmacia, aunque muchas otras están en investigación actualmente. El avance en el conocimiento de los factores de riesgo de la fragilidad permitirá desarrollar estrategias efectivas para promover un envejecimiento más saludable, mitigar los efectos perjudiciales de los factores evitables y mejorar el bienestar global de la población de mayores.

He dicho.

11. BIBLIOGRAFÍA

Abbatecola, A.M. y Paolisso, G. (2008). Is There a relationship between insulin resistance and frailty syndrome? *Current Pharmaceutical Design* 14: 405-410.

Abizanda Soler, P.; López-Torres Hidalgo, J.; Romero Rizos, L.; López Jiménez, M.; Sánchez Jurado, P.M.; Atienzar Núñez, P.; Esquinas Requena, J.L.; García Nogueras, I.; Hernández Zegarra, P.; Bardales Mas, Y.; Campos Rosa, R.; Martínez Peñalver, M.; de la Osa Nieto, E.; Carión González, M.; Ruiz Gómez, A.; Aguilar Cantos, C.; Mañueco Delicado, P. y Oliver Carbonell, J.L. (2011). Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología. Revista Española de Geriatría y Gerontología 46: 81-88.

Ahn, J.; Kim, M.; Won, C.W. y Park, Y. (2023). Association between fish intake and prevalence of frailty in community-dwelling older adults after 4-year follow-up: the Korean frailty and aging cohort study. *Frontiers in Nutrition* 10: 1247594.

Ahrenfeldt, L.J.; Möller, S.; Thinggaard, M.; Christensen, K. y Lindahl-Jacobsen, R. (2019). Sex Differences in Comorbidity and Frailty in Europe. *International Journal of Public Health* 64: 1025-1036.

Aliberti, M.r.J.R.; Cenzer, I.S.; Smith, A.K.; Lee, S.J.; Yaffe, K. y Covinsky, K.E. (2019). Assessing risk for adverse outcomes in older adults: the need to include both physical frailty and cognition. *Journal of the American Geriatrics Society* 67: 477-483.

Almeida, O.P.; Norman, P.E.; van Bockxmeer, F.M.; Hankey, G.J. y Flicker, L. (2012). *CRP* 1846G>A polymorphism increases risk of frailty. *Maturitas* 71: 261-266.

Alonso-Bouzón, C.; Carcaillon, L.; García-García, F.J.; Amor-Andrés, M.S.; El Assar, M. y Rodríguez-Mañas, L. (2014). Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *AGE* 36: 495-505.

Angulo, J.; El Assar, M. y Rodríguez-Mañas, L. (2016). Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Molecular Aspects of Medicine* 50: 1-32.

Antón Jiménez, M.; Artaza Artabe, I.; López Trigo, J.A.; Martín Pérez, E.; Martínez Velilla, N.; Matía Martín, P.; Petidier Torregrossa, R. (2014). *Envejecimiento y nutrición. Pautas de intervención nutricional en el anciano frágil*. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Madrid: IMC.

Apóstolo, J.; Cooke, R.; Bobrowicz-Campos, E.; Santana, S.; Marcucci, M.; Cano, A.; Vollenbroek-Hutten, M.; Germini, F.; D'Avanzo, B.; Gwyther, H. y Holland, C. (2018). Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBI Evidence Synthesis* 16: 140-232.

Araújo Carvalho, A.C.; Tavares Mendes, M.L.; Santos, V.S.; Tanajura, D.M.; Prado Nunes, M.A. y Martins-Filho, P.R.S. (2018). Association between human herpes virus seropositivity and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 48: 145-152.

Arkesteijn, M.; Bennett, R.; Davies, J.L. y Sumner, R.C. (2025). Does allostatic load in 50-89-year-olds predict the development of frailty? Evidence from a national longitudinal study over 12 years. *Stress and Health* 41: e3517.

Arosio, B. y Picca, A. (2024). The biological roots of the sex-frailty paradox. *Experimental Gerontology* 198: 112619.

Artaza-Artabe, I.; Sáez-López, P.; Sánchez-Hernández, N.; Fernández-Gutierrez, N. y Malafarina, V. (2016). The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* 93: 89-99.

Atkins, J.L.; Jylävä, J.; Pedersen, N.L.; Magnusson, P.K.; Lu, Y.; Wang, Y.; Hägg, S.; Melzer, D.; Williams, D.M. y Pilling, L.C. (2021). A genome-wide association study of the frailty index highlights brain pathways in ageing. *Aging Cell* 20: e13459.

Attaix, D.; Mosoni, L.; Dardevet, D.; Combaret, L.; Mirand, P.P. y Grizard, J. (2005). Altered responses in skeletal muscle protein turnover during aging in

anabolic and catabolic periods. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37: 1962-1973.

Baños-Martínez, V. y Mendizábal, M.R.L. (2022) Investigación sobre la producción científica en relación con la silver economy. *International Technology, Science and Society Review Revista Internacional de Tecnología, Ciencia y Sociedad* 12: 1–11.

Bansal, A.; Zhu, L.J.; Yen, K. y Tissenbaum, H.A. (2015). Uncoupling lifespan and healthspan in *Caenorhabditis elegans* longevity mutants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112: E277-E286.

Bartoli, M.; Palermo, S.; Cipriani, G.E. y Amanzio, M. (2020). A possible association between executive dysfunction and frailty in patients with neurocognitive disorders. *Frontiers in Psychology* Volume 11 - 2020.

Belsky, D.W.; Caspi, A.; Corcoran, D.L.; Sugden, K.; Poulton, R.; Arseneault, L.; Baccarelli, A.; Chamarti, K.; Gao, X.; Hannon, E.; Harrington, H.L.; Houts, R.; Kothari, M.; Kwon, D.; Mill, J.; Schwartz, J.; Vokonas, P.; Wang, C.; Williams, B.S. y Moffitt, T.E. (2022). DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *eLife* 11: e73420.

Bentur, N.; Sternberg, S.A. y Shuldiner, J. (2016). Frailty transitions in community dwelling older people. *The Israel Medical Association Journal* 18: 449-453.

Bibbò, S.; Ianiro, G.; Giorgio, V.; Scaldaferri, F.; Masucci, L.; Gasbarrini, A. y Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20: 4742-4749.

Bishop, N.A.; Lu, T. y Yankner, B.A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 464: 529-535.

Blajszczak, C. y Bonini, M.G. (2017). Mitochondria targeting by environmental stressors: Implications for redox cellular signaling. *Toxicology* 391: 84-89.

Bock, J.-O.; König, H.-H.; Brenner, H.; Haefeli, W.E.; Quinzler, R.; Matschinger, H.; Saum, K.-U.; Schöttker, B. y Heider, D. (2016). Associations of frailty with health care costs –results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Services Research* 16: 128.

Boerma, T.; Hosseinpoor, A.R.; Verdes, E. y Chatterji, S. (2016). A global assessment of the gender gap in self-reported health with survey data from 59 countries. *BMC Public Health* 16: 675.

Boovarahan, S.R. y Kurian, G.A. (2018). Mitochondrial dysfunction: a key player in the pathogenesis of cardiovascular diseases linked to air pollution. *Reviews on Environmental Health* 33: 111-122.

Boucham, M.; Salhi, A.; El Hajji, N.; Gbenonsi, G.Y.; Belyamani, L. y Khalis, M. (2024). Factors associated with frailty in older people: an umbrella review. *BMC Geriatrics* 24: 737.

Boyd-Kirkup, J.D.; D., G.C.; Gang, W.; Dan, W. y and Han, J.-D.J. (2013). Epigenomics and the regulation of aging. *Epigenomics* 5: 205-227.

Boyle, P.A.; Buchman, A.S.; Wilson, R.S.; Leurgans, S.E. y Bennett, D.A. (2010). Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 58: 248-255.

Brigola, A.G.; Alexandre, T.d.S.; Inouye, K.; Yassuda, M.S.; Pavarini, S.C.I. y Mioshi, E. (2019). Limited formal education is strongly associated with lower cognitive status, functional disability and frailty status in older adults. *Dementia & Neuropsychologia* 13: 216-224.

Brinkman, S.; Voortman, T.; Kiefte-de Jong, J.C.; van Rooij, F.J.A.; Ikram, M.A.; Rivadeneira, F.; Franco, O.H. y Schoufour, J.D. (2018). The association between lifestyle and overall health, using the frailty index. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 76: 85-91.

Bu, Z.; Huang, A.; Xue, M.; Li, Q.; Bai, Y. y Xu, G. (2021). Cognitive frailty as a predictor of adverse outcomes among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior* 11: e01926.

Bujnowska-Fedak, M.M.; Waligóra, J.; D'Avanzo, B.; Holland, C. y Kurpas, D. (2017). Approaches to therapy and prevention of frailty in the light of contemporary medicine. *Family Medicine & Primary Care Review* 19: 289-297.

Cadore, E.L.; Sáez de Asteasu, M.L. e Izquierdo, M. (2019). Multicomponent exercise and the hallmarks of frailty: Considerations on cognitive impairment and acute hospitalization. *Experimental Gerontology* 122: 10-14.

Cao, L.; Zhai, D.; Kuang, M. y Xia, Y. (2022). Indoor air pollution and frailty: A cross-sectional and follow-up study among older Chinese adults. *Environmental Research* 204: 112006.

Cesari, M.; Gambassi, G.; Abellan van Kan, G. y Vellas, B. (2014). The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age and Ageing* 43: 10-12.

Cesari, M.; Prince, M.; Thiyagarajan, J.A.; De Carvalho, I.A.; Bernabei, R.; Chan, P.; Gutierrez-Robledo, L.M.; Michel, J.-P.; Morley, J.E.; Ong, P.; Rodriguez Manas, L.; Sinclair, A.; Won, C.W.; Beard, J. y Vellas, B. (2016). Frailty: An emerging public health priority. *Journal of the American Medical Directors Association* 17: 188-192.

Charchar, F.J.; Bloomer, L.D.S.; Barnes, T.A.; Cowley, M.J.; Nelson, C.P.; Wang, Y.; Denniff, M.; Debiec, R.; Christofidou, P.; Nankervis, S.; Dominiczak, A.F.; Bani-Mustafa, A.; Balmforth, A.J.; Hall, A.S.; Erdmann, J.; Cambien, F.; Deloukas, P.; Hengstenberg, C.; Packard, C.; Schunkert, H.; Ouwehand, W.H.; Ford, I.; Goodall, A.H.; Jobling, M.A.; Samani, N.J. y Tomaszewski, M. (2012). Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *The Lancet* 379: 915-922.

Chen, B.; Wang, M.; He, Q.; Wang, Y.; Lai, X.; Chen, H. y Li, M. (2022a). Impact of frailty, mild cognitive impairment and cognitive frailty on adverse health outcomes among community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine* 9: 1009794.

Chen, S.-y.; Rong, X.-y.; Sun, X.-y.; Zou, Y.-r.; Zhao, C. y Wang, H.-j. (2022b). A Novel Trimethylamine Oxide-Induced Model Implicates Gut microbiota-related mechanisms in frailty. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12: 803082.

Chen, W.; Wang, L.; You, W. y Shan, T. (2021). Myokines mediate the cross talk between skeletal muscle and other organs. *Journal of Cellular Physiology* 236: 2393-2412.

Childs, B.G.; Gluscevic, M.; Baker, D.J.; Laberge, R.-M.; Marquess, D.; Dananberg, J. y van Deursen, J.M. (2017). Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing. *Nature Reviews Drug Discovery* 16: 718-735.

Ciccia, A. y Elledge, S.J. (2010). The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Molecular Cell* 40: 179-204.

Clegg, A.; Young, J.; Iliffe, S.; Rikkert, M.O. y Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The Lancet* 381: 752-762.

Comisión Europea (2021). Libro verde sobre el envejecimiento. Fomentar la solidaridad y la responsabilidad entre generaciones. Disponible en: https://commission.europa.eu/document/2d800530-4408-4291-a229-ebd08729d561_es. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

Coppedè, F. y Migliore, L. (2009). DNA damage and repair in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* 6: 36-47.

Court, T.; Capkova, N.; Pajak, A.; Tamosiunas, A.; Bobák, M. y Pikhart, H. (2025). Frailty index is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in Eastern Europe: a multicentre cohort study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 79: 56-63.

Cozza, M. y Boccardi, V. (2025). Cognitive frailty: A comprehensive clinical paradigm beyond cognitive decline. *Ageing Research Reviews* 108: 102738.

Crimmins, E.M.; Johnston, M.; Hayward, M. y Seeman, T. (2003). Age differences in allostatic load: an index of physiological dysregulation. *Experimental Gerontology* 38: 731-734.

Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.-P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; Topinková, E.; Vandewoude, M. y Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 39: 412-423.

Cuesta Triana, F.; Matía Martín, P. (2014) Fragilidad y nutrición. En: Anciano frágil. Ribera Casado, J. (coordinador). Programa integral de formación continuada en atención primaria. Sexta edición. Ediciones Mayo S.A. Pp: 1-7.

Dai, B.; Li, J. y Cuijpers, P. (2011). Psychological treatment of depressive symptoms in Chinese elderly inpatients with significant medical comorbidity: A meta-analysis. *BMC Psychiatry* 11.

Daryabor, G.; Gholijani, N. y Kahmini, F.R. (2023). A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Experimental and Molecular Pathology* 132-133: 104866.

Dato, S.; Montesanto, A.; Lagani, V.; Jeune, B.; Christensen, K. y Passarino, G. (2012). Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: a longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty. *Age (Dordr)* 34: 571-582.

de Freitas, G.B.; Lourenco, M.V. y De Felice, F.G. (2020). Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 155: 602-611.

de Labra, C.; Guimaraes-Pinheiro, C.; Maseda, A.; Lorenzo, T. y Millán-Calenti, J.C. (2015). Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatrics* 15: 154.

De Martinis, M.; Franceschi, C.; Monti, D. y Ginaldi, L. (2005). Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Letters* 579: 2035-2039.

DeClercq, V.; Duhamel, T.A.; Theou, O. y Kehler, S. (2020). Association between lifestyle behaviors and frailty in Atlantic Canadian males and females. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 91: 104207.

Dedeyne, L.; Deschodt, M.; Verschueren, S.; Tournoy, J. y Gielen, E. (2017). Effects of multi-domain interventions in (pre)frail elderly on frailty, functional, and cognitive status: a systematic review. *Clinical Interventions in Aging* 12: 873-896.

Del Brutto, O.H.; Mera, R.M.; Ha, J.-E.; Gillman, J.; Zambrano, M. y Sedler, M.J. (2020). Dietary oily fish intake and frailty. a population-based study in frequent fish consumers living in rural coastal Ecuador (the Atahualpa Project). *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics* 39: 88-97.

Del Brutto, O.H.; Mera, R.M.; Zambrano, M. y Sedler, M.J. (2019). Influence of frailty on cognitive decline: a population-based cohort study in rural Ecuador. *Journal of the American Medical Directors Association* 20: 213-216.

Delfino, R.J.; Staimer, N.; Tjoa, T.; Gillen, D.L.; Polidori, A.; Arhami, M.; Kleinman, M.T.; Vaziri, N.D.; Longhurst, J. y Sioutas, C. (2009). Air

pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: clues to potential causal component mixtures and mechanisms. *Environmental Health Perspectives* 117: 1232-1238.

Dent, E.; Kowal, P. y Hoogendijk, E.O. (2016). Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *European Journal of Internal Medicine* 31: 3-10.

Di, Q.; Wang, Y.; Zanobetti, A.; Wang, Y.; Koutrakis, P.; Choirat, C.; Dominici, F. y Schwartz, J.D. (2017). Air pollution and mortality in the Medicare population. *New England Journal of Medicine* 376: 2513-2522.

Ding, Y.Y.; Kuha, J. y Murphy, M. (2017). Multidimensional predictors of physical frailty in older people: identifying how and for whom they exert their effects. *Biogerontology* 18: 237-252.

Dix, D. (2014). The female health-survival advantage: paradox unwarranted. *International Journal of Public Health* 59: 213-213.

Doba, N.; Tokuda, Y.; Goldstein, N.E.; Kushiro, T. y Hinohara, S. (2012). A pilot trial to predict frailty syndrome: The Japanese Health Research Volunteer Study. *Experimental Gerontology* 47: 638-643.

Domínguez, L.J.; Donat-Vargas, C.; Sayon-Orea, C.; Barberia-Latasa, M.; Veronese, N.; Rey-Garcia, J.; Rodríguez-Artalejo, F.; Guallar-Castillón, P.; Martínez-González, M.Á. y Barbagallo, M. (2023). Rationale of the association between Mediterranean diet and the risk of frailty in older adults and systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology* 177: 112180.

Dulac, M.C. y Aubertin-Leheudre, M. (2016). Exercise: An important key to prevent physical and cognitive frailty. *The Journal of Frailty and Aging* 5: 3-5.

Eckel, S.P.; Louis, T.A.; Chaves, P.H.M.; Fried, L.P. y Margolis, a.H.G. (2012). Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology* 176: 214-223.

Ekram, A.R.M.S.; Woods, R.L.; Britt, C.; Espinoza, S.; Ernst, M.E. y Ryan, J. (2021). The association between frailty and all-cause mortality in

community-dwelling older individuals: an umbrella review. *The Journal of Frailty & Aging* 10: 320-326.

Espinoza, S.E. y Walston, J.D. (2005). Frailty in older adults: Insights and interventions. *Clevelad Clinic Journal of Medicine* 72: 1105-1112.

Espinoza, S.E.; Jung, I. y Hazuda, H. (2012). Frailty transitions in the San Antonio longitudinal study of aging. *Journal of the American Geriatrics Society* 60: 652-660.

Etman, A.; Kamphuis, C.B.M.; van der Cammen, T.J.M.; Burdorf, A. y van Lenthe, F.J. (2015). Do lifestyle, health and social participation mediate educational inequalities in frailty worsening? *European Journal of Public Health* 25: 345-350.

Fahey, J.L.; Schnelle, J.F.; Boscardin, J.; Thomas, J.K.; Gorre, M.E.; Aziz, N.; Sadeghi, H. y Nishanian, P. (2000). Distinct categories of immunologic changes in frail elderly. *Mechanisms of Ageing and Development* 115: 1-20.

Ferrucci, L. y Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology* 15: 505-522.

Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Studenski, S.; Fried, L.P.; Cutler, G.B.; Walston, J.D. y The Interventions on Frailty Working, G. (2004). Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society* 52: 625-634.

Fialová, D.; Laffon, B.; Marinkovic, V.; Tasic, L.; Doro, P.; Sóos, G.; Mota, J.; Dogan, S.; Brkic, J.; Teixeira, J.P.; Valdiglesias, V.; Costa, S., for the Euroageism H2020 project and WG1b group "Healthy clinical strategies for healthy aging" of the EU Cost Action IS1402 (2019). Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *European Journal of Clinical Pharmacology* 75: 451-466.

Finch, C.E. y Haghani, A. (2021). Gene-environment interactions and stochastic variations in the gero-exposome. *The Journals of Gerontology: Series A* 76: 1740-1747.

Finch, C.E. y Kulminski, A.M. (2019). The Alzheimer's disease exposome. *Alzheimer's & Dementia* 15: 1123-1132.

Florini, J.R.; Ewton, D.Z. y Magri, K.A. (1991). Hormones, growth factors, and myogenic differentiation. *Annual Review of Physiology* 53: 201-216.

Fountain, W.A.; Bopp, T.S.; Bene, M. y Walston, J.D. (2024). Metabolic dysfunction and the development of physical frailty: an aging war of attrition. *GeroScience* 46: 3711-3721.

Franceschi, C. y Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A* 69: S4-S9.

Franceschi, C.; Motta, L.; Valensin, S.; Rapisarda, R.; Franzone, A.; Berardelli, M.; Motta, M.; Monti, D.; Bonafé, M.; Ferrucci, L.; Deiana, L.; Pes, G.M.; Carru, C.; Desole, M.S.; Barbi, C.; Sartoni, G.; Gemelli, C.; Lescai, F.; Olivieri, F.; Marchegiani, F.; Cardelli, M.; Cavallone, L.; Gueresi, P.; Cossarizza, A.; Troiano, L.; Pini, G.; Sansoni, P.; Passeri, G.; Lisa, R.; Spazzafumo, L.; Amadio, L.; Giunta, S.; Stecconi, R.; Morresi, R.; Viticchi, C.; Mattace, R.; De Benedictis, G.; Baggio, G. y the Italian Multicenter Study on Centenarians (IMUSCE) (2000). Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? *Aging Clinical and Experimental Research* 12: 77-84.

Fried, L.P.; Cohen, A.A.; Xue, Q.-L.; Walston, J.; Bandeen-Roche, K. y Varadhan, R. (2021). The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature Aging* 1: 36-46.

Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G. y McBurnie, M.A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A* 56: M146-M157.

Fried, L.P.; Xue, Q.-L.; Cappola, A.R.; Ferrucci, L.; Chaves, P.; Varadhan, R.; Guralnik, J.M.; Leng, S.X.; Semba, R.D.; Walston, J.D.; Blaum, C.S. y Bandeen-Roche, K. (2009). Nonlinear multisystem physiological

dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 64A: 1049-1057.

Fu, Z.; Zhou, T.; Dong, F.; Li, M.; Lin, X.; Ma, W.; Song, Y. y Ge, S. (2022). Secondhand smoke is positively associated with pre-frailty and frailty in non-smoking older adults. *Frontiers in Psychiatry* 13.

Fukagawa, N.K.; Poehlman, E.T.; Toth, M.J.; Fishman, P.S.; Vaitkevicius, P.; Gottlieb, S.S.; Fisher, M.L. y Fonong, T. (1995). Sarcopenia in aging humans: the impact of menopause and disease. *The Journals of Gerontology: Series A* 50A: 73-77.

Fundación General CSIC (2010). Informe de la I+D+i sobre Envejecimiento. Madrid: CSIC. Disponible en: https://fgcsic.es/wp-content/uploads/2021/11/FGCSIC_Informe_Envejecimiento_2010.pdf. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

Fung, T.T.; Struijk, E.A.; Rodriguez-Artalejo, F.; Willett, W.C. y Lopez-Garcia, E. (2020). Fruit and vegetable intake and risk of frailty in women 60 years old or older. *The American Journal of Clinical Nutrition* 112: 1540-1546.

Gaczynska, M.; Rock, K.L.; Spies, T. y Goldberg, A.L. (1994). Peptidase activities of proteasomes are differentially regulated by the major histocompatibility complex-encoded genes for LMP2 and LMP7. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91: 9213-9217.

Gale, C.R.; Baylis, D.; Cooper, C. y Sayer, A.A. (2013). Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *AGE* 35: 2493-2501.

Gale, C.R.; Westbury, L. y Cooper, C. (2018). Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and Ageing* 47: 392-397.

Gao, X.; Wang, Y.; Song, Z.; Jiang, M.; Huang, T. y Baccarelli, A.A. (2024). Early-life risk factors, accelerated biological aging and the late-life risk of mortality and morbidity. *QJM: An International Journal of Medicine* 117: 257-268.

Gao, X.; Yan, Z.; Kai-Uwe, S.; Ben, S.; Philipp, B.L. y and Brenner, H. (2017). Tobacco smoking and smoking-related DNA methylation are associated with the development of frailty among older adults. *Epigenetics* 12: 149-156.

García-Esquinas, E.; Navas-Acien, A. y Rodríguez-Artalejo, F. (2015). Exposure to secondhand tobacco smoke and the frailty syndrome in US older adults. *Age (Dordr)* 37: 26.

Geraci, A.; Calvani, R.; Ferri, E.; Marzetti, E.; Arosio, B. y Cesari, M. (2021). Sarcopenia and menopause: the role of estradiol. *Frontiers in Endocrinology* 12.

Giacconi, R.; Laffon, B.; Costa, S.; Teixeira-Gomes, A.; Maggi, F.; Macera, L.; Spezia, P.G.; Piacenza, F.; Bürkle, A.; Moreno-Villanueva, M.; Bonassi, S.; Valdiglesias, V.; Teixeira, J.P.; Dollé, M.E.T.; Rietman, M.L.; Jansen, E.; Grune, T.; Gonos, E.S.; Franceschi, C.; Capri, M.; Weinberger, B.; Sikora, E.; Stuetz, W.; Toussaint, O.; Debacq-Chainiaux, F.; Hervonen, A.; Hurme, M.; Slagboom, P.E.; Schön, C.; Bernhardt, J.; Breusing, N.; Pásaro, E.; Maseda, A.; Lorenzo-López, L.; Millán-Calenti, J.C.; Provinciali, M. y Malavolta, M. (2023). Association of Torquetenovirus viremia with physical frailty and cognitive impairment in three independent European Cohorts. *Gerontology* 69: 684-693.

Giefing-Kröll, C.; Berger, P.; Lepperdinger, G.n. y Grubeck-Loebenstein, B. (2015). How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 14: 309-321.

Gill, T.M.; Gahbauer, E.A.; Allore, H.G. y Han, L. (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Archives of Internal Medicine* 166: 418-423.

Gobbens, R.J.J.; van Assen, M.A.L.M.; Luijkx, K.G.; Wijnen-Sponselee, M.T. y Schols, J.M.G.A. (2010). The Tilburg frailty indicator: psychometric properties. *Journal of the American Medical Directors Association* 11: 344-355.

Gomaa, E.Z. (2020). Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek* 113: 2019-2040.

Gordon, E.H.; Peel, N.M.; Samanta, M.; Theou, O.; Howlett, S.E. y Hubbard, R.E. (2017). Sex differences in frailty: A systematic review and meta-analysis. *Experimental Gerontology* 89: 30-40.

Goulet, E.D.B.; Hassaine, A.; Dionne, I.J.; Gaudreau, P.; Khalil, A.; Fulop, T.; Shatenstein, B.; Tessier, D. y Morais, J.A. (2009). Frailty in the elderly is associated with insulin resistance of glucose metabolism in the postabsorptive state only in the presence of increased abdominal fat. *Experimental Gerontology* 44: 740-744.

Graham, J.E.; Mitnitski, A.B.; Mogilner, A.J. y Rockwood, K. (1999). Dynamics of cognitive aging: distinguishing functional age and disease from chronologic age in a population. *American Journal of Epidemiology* 150: 1045-1054.

Gruenewald, T.L.; Seeman, T.E.; Karlamangla, A.S. y Sarkisian, C.A. (2009). Allostatic load and frailty in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 57: 1525-1531.

Gu, Y.; Li, Z.; Dang, A.; Zhang, W.; Liu, J.; Han, X.; Li, Y. y Lv, N. (2023). Obesity, birth weight, and lifestyle factors for frailty: a Mendelian randomization study. *Aging (Albany NY)* 15: 14066-14085.

Gubbels Bupp, M.R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cellular Immunology* 294: 102-110.

Guidi, J.; Lucente, M.; Sonino, N. y Fava, G.A. (2021). Allostatic load and its impact on health: a systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* 90: 11-27.

Guo, X.; Tang, P.; Zhang, L. y Li, R. (2023). Tobacco and alcohol consumption and the risk of frailty and falling: a Mendelian randomisation study. *Journal of Epidemiology and Community Health*: jech-2022-219855.

Guo, Z.; Xue, H.; Fan, L.; Wu, D.; Wang, Y.; Chung, Y.; Liao, Y.; Ruan, Z. y Du, W. (2024). Differential effects of size-specific particulate matter on frailty transitions among middle-aged and older adults in China: findings from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), 2015-2018. *International Health* 16: 182–193.

Gutiérrez-Valencia, M.; Izquierdo, M.; Cesari, M.; Casas-Herrero, Á.; Inzitari, M. y Martínez-Velilla, N. (2018). The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 84: 1432-1444.

Gwyther, H.; Bobrowicz-Campos, E.; Luis Alves Apóstolo, J.o.; Marcucci, M.; Cano, A. y Holland, C. (2018). A realist review to understand the efficacy and outcomes of interventions designed to minimise, reverse or prevent the progression of frailty. *Health Psychology Review* 12: 382-404.

Haapanen, M.J.; Perälä, M.M.; Salonen, M.K.; Kajantie, E.; Simonen, M.; Pohjolainen, P.; Eriksson, J.G. y von Bonsdorff, M.B. (2018). Early life determinants of frailty in old age: the Helsinki Birth Cohort Study. *Age and Ageing* 47: 569-575.

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions* 35: 1147-1150.

Handschin, C. y Spiegelman, B.M. (2008). The role of exercise and PGC1α in inflammation and chronic disease. *Nature* 454: 463-469.

Hannum, G.; Guinney, J.; Zhao, L.; Zhang, L.; Hughes, G.; Sadda, S.; Klotzle, B.; Bibikova, M.; Fan, J.-B.; Gao, Y.; Deconde, R.; Chen, M.; Rajapakse, I.; Friend, S.; Ideker, T. y Zhang, K. (2013). Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Molecular Cell* 49: 359-367.

Harman, D. (2001). Aging: overview. *Annals of the New York Academy of Sciences* 928: 1-21.

Hart, J.E.; Källberg, H.; Laden, F.; Bellander, T.; Costenbader, K.H.; Holmqvist, M.; Klareskog, L.; Alfredsson, L. y Karlson, E.W. (2013). Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 72: 888-894.

Heineman, J.M.; Hamrick-King, J. y Sewell, B.S. (2010). Review of the aging of physiological systems. En: Mauk, K.L. (Ed.). Gerontological nursing (2ª edición). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. Pp: 172–177.

Helleday, T.; Eshtad, S. y Nik-Zainal, S. (2014). Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nature Reviews Genetics* 15: 585-598.

Hemadeh, A.; Lema-Arranz, C.; Bonassi, S.; Buscarini, L.; Infarinato, F.; Romano, P.; Finti, A.; Marinozzi, F.; Bini, F.; Fernández-Bertólez, N.; Teixeira, J.P.; Lorenzo-López, L.; Valdiglesias, V. y Laffon, B. (2025). Lifestyle, environment and other major determinants of frailty in older

adults: a population-based study from the UK Biobank. *Biogerontology* 26: 100.

Hirokawa, K.; Utsuyama, M.; Hayashi, Y.; Kitagawa, M.; Makinodan, T. y Fulop, T. (2013). Slower immune system aging in women versus men in the Japanese population. *Immunity & Ageing* 10: 19.

Holanda, C.M.d.A.; Guerra, R.O.; Nóbrega, P.V.d.N.; Costa, H.F.; Piuvezam, M.R. y Maciel, Á.C.C. (2012). Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: A cross-sectional study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 54: e146-e151.

Hong, Y.J.; Otsuka, R.; Song, Z.; Fukuda, C.; Tajima, R.; Lin, J.; Hibino, M.; Kobayashi, M.; He, Y.; Matsunaga, M.; Ota, A.; Nakano, Y.; Li, Y.; Tamakoshi, K. y Yatsuya, H. (2024). Association between milk consumption in middle age and frailty in later life: The Aichi Workers' cohort study. *Geriatrics & Gerontology International* 24: 700-705.

Hoogendijk, E.O.; van Hout, H.P.J.; Heymans, M.W.; van der Horst, H.t.E.; Frijters, D.H.M.; Broese van Groenou, M.I.; Deeg, D.J.H. y Huisman, M. (2014). Explaining the association between educational level and frailty in older adults: results from a 13-year longitudinal study in the Netherlands. *Annals of Epidemiology* 24: 538-544.e532.

Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* 14: 3156.

Horvath, S. y Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics* 19: 371-384.

Howard, C.; Ferrucci, L.; Sun, K.; Fried, L.P.; Walston, J.; Varadhan, R.; Guralnik, J.M. y Semba, R.D. (2007). Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *Journal of Applied Physiology* 103: 17-20.

Howlett, S.E.; Rutenberg, A.D. y Rockwood, K. (2021). The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nature Aging* 1: 651-665.

Hu, K.; Keenan, K.; Hale, J.M. y Börger, T. (2020). The association between city-level air pollution and frailty among the elderly population in China. *Health & Place* 64: 102362.

Huang, H.; Jiang, S.; Wang, C.; Yu, X.; Chen, Z.; Huang, Q.; Yang, X. y Zhao, Q. (2024). Association between loneliness, social isolation, and frailty: A two-sample Mendelian randomization. *Interdisciplinary Nursing Research* 3.

Huang, S.-Y.; Yang, Y.-X.; Chen, S.-D.; Li, H.-Q.; Zhang, X.-Q.; Kuo, K.; Tan, L.; Feng, L.; Dong, Q.; Zhang, C. y Yu, J.-T. (2021). Investigating causal relationships between exposome and human longevity: a Mendelian randomization analysis. *BMC Medicine* 19: 150.

Hubbard, R.E. y Rockwood, K. (2011). Frailty in older women. *Maturitas* 69: 203-207.

Hubbard, R.E.; Searle, S.D.; Mitnitski, A. y Rockwood, K. (2009). Effect of smoking on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults: A secondary analysis from the Canadian study of health and aging. *JNHA - The Journal of Nutrition, Health and Aging* 13: 468-472.

Hughes, C.P.; Berg, L.; Danziger, W.; Coben, L.A. y Martin, R.L. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *British Journal of Psychiatry* 140: 566-572.

Hurtado, E.; Cilleros, V.; Nadal, L.; Simó, A.; Obis, T.; Garcia, N.; Santafé, M.M.; Tomás, M.; Halievski, K.; Jordan, C.L.; Lanuza, M.A. y Tomás, J. (2017). Muscle contraction regulates bdnf/trkb signaling to modulate synaptic function through presynaptic cPKCα and cPKCβI. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 10: 147.

Iavicoli, I.; Leso, V. y Cesari, M. (2018). The contribution of occupational factors on frailty. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 75: 51-58.

INE (2024). Hipótesis nacionales de evolución demográfica 2018-2067. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: https://www.ine.es/dynt3/inebase/es/index.htm?padre=4781&capsel=4783. Fecha de última consulta: 7 de marzo de 2025.

Inglés, M.; Mas-Bargues, C.; Gimeno-Mallench, L.; Cruz-Guerrero, R.; García-García, F.J.; Gambini, J.; Borrás, C.; Rodríguez-Mañas, L. y Viña, J. (2019). Relation between genetic factors and frailty in older adults. *Journal of the American Medical Directors Association* 20: 1451-1457.

Izquierdo, M.; de Souto Barreto, P.; Arai, H.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Cadore, E.L.; Cesari, M.; Chen, L.-K.; Coen, P.M.; Courneya, K.S.; Duque, G.; Ferrucci, L.; Fielding, R.A.; García-Hermoso, A.; Gutiérrez-Robledo, L.M.; Harridge, S.D.R.; Kirk, B.; Kritchevsky, S.; Landi, F.; Lazarus, N.; Liu-Ambrose, T.; Marzetti, E.; Merchant, R.A.; Morley, J.E.; Pitkälä, K.H.; Ramírez-Vélez, R.; Rodriguez-Mañas, L.; Rolland, Y.; Ruiz, J.G.; Sáez de Asteasu, M.L.; Villareal, D.T.; Waters, D.L.; Won Won, C.; Vellas, B. y Fiatarone Singh, M.A. (2025). Global consensus on optimal exercise recommendations for enhancing healthy longevity in older adults (ICFSR). *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 29: 100401.

Jadczak, A.D.; Makwana, N.; Luscombe-Marsh, N.; Visvanathan, R. y Schultz, T.J. (2018). Effectiveness of exercise interventions on physical function in community-dwelling frail older people: an umbrella review of systematic reviews. *JBI Evidence Synthesis* 16.

Jazbar, J.; Locatelli, I. y Kos, M. (2021). The association between medication or alcohol use and the incidence of frailty: a retrospective cohort study. *BMC Geriatrics* 21: 25.

Jiang, M.; Wang, Y.; Tian, S.; Liu, S.; Luo, Y.; Song, H.; Qin, J.; Lv, Y.; Baccarelli, A.A.; Zhang, Z.; Shi, X. y Gao, X. (2025). Air pollution control mitigates frailty progression: evidence from two cohorts of older adults and DNA methylation insights. *Environmental Science & Technology* (en imprenta, DOI: 10.1021/acs.est.4c13675.

Johar, H.; Emeny, R.T.; Bidlingmaier, M.; Reincke, M.; Thorand, B.; Peters, A.; Heier, M. y Ladwig, K.-H. (2014). Blunted diurnal cortisol pattern is associated with frailty: a cross-sectional study of 745 participants aged 65 to 90 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99: E464-E468.

Ju, S.Y.; Lee, J.Y. y Kim, D.H. (2018). Low 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of frailty syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Geriatrics* 18: 206.

Kalia, V.; Belsky, D.W.; Baccarelli, A.A. y Miller, G.W. (2022). An exposomic framework to uncover environmental drivers of aging. *Exposome* 2.

Karlamangla, A.S.; Singer, B.H.; McEwen, B.S.; Rowe, J.W. y Seeman, T.E. (2002). Allostatic load as a predictor of functional decline: MacArthur studies of successful aging. *Journal of Clinical Epidemiology* 55: 696-710.

Kelaiditi, E.; Cesari, M.; Canevelli, M.; Abellan van Kan, G.; Ousset, P.J.; Gillette-Guyonnet, S.; Ritz, P.; Duveau, F.; Soto, M.E.; Provencher, V.; Nourhashemi, F.; Salva, A.; Robert, P.; Andrieu, S.; Rolland, Y.; Touchon, J.; Fitten, J.L. y Vellas, B. (2013). Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) International Consensus Group. *The Journal of Nutrition, Health andAaging* 17: 726-734.

Kellar, D. y Craft, S. (2020). Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology* 19: 758-766.

Kenyon, C.J. (2010). The genetics of ageing. *Nature* 464: 504-512.

Khazai, N.; Judd, S.E. y Tangpricha, V. (2008). Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskeletal health. *Current Rheumatology Reports* 10: 110-117.

Kim, J.; Westra, J.; Tintle, N.; Harris, W.S. y Park, Y. (2024). Association of plasma n-3 polyunsaturated fatty acid levels and the prevalence of frailty in older adults: a cross-sectional analysis of UK Biobank. *The Journals of Gerontology: Series A* 79: glae085.

Kim, S.; Welsh, D.A.; Cherry, K.E.; Myers, L. y Jazwinski, S.M. (2013). Association of healthy aging with parental longevity. *AGE* 35: 1975-1982.

Kojima, G. (2015). Prevalence of frailty in nursing homes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* 16: 940-945.

Kojima, G.; Avgerinou, C.; Iliffe, S. y Walters, K. (2018b). Adherence to Mediterranean diet reduces incident frailty risk: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 66: 783-788.

Kojima, G.; Iliffe, S.; Jivraj, S.; Liljas, A. y Walters, K. (2018a). Does current smoking predict future frailty? The English longitudinal study of ageing. *Age and Ageing* 47: 126-131.

Kojima, G.; Jivraj, S.; Iliffe, S.; Falcaro, M.; Liljas, A. y Walters, K. (2019b). Alcohol consumption and risk of incident frailty: the English Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American Medical Directors Association* 20: 725-729.

Kojima, G.; Taniguchi, Y.; Iliffe, S.; Jivraj, S. y Walters, K. (2019a). Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 50: 81-88.

Laclaustra, M.; Rodriguez-Artalejo, F.; Guallar-Castillon, P.; Banegas, J.R.; Graciani, A.; Garcia-Esquinas, E.; Ordovas, J. y Lopez-Garcia, E. (2018). Prospective association between added sugars and frailty in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 107: 772-779.

Laffon, B.; Bonassi, S.; Costa, S. y Valdiglesias, V. (2021). Genomic instability as a main driving factor of unsuccessful ageing: Potential for translating the use of micronuclei into clinical practice. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 787: 108359.

Lam, J.Y.J.; Barras, M.; Scott, I.A.; Long, D.; Shafiee Hanjani, L. y Falconer, N. (2022). Scoping review of studies evaluating frailty and its association with medication harm. *Drugs & Aging* 39: 333-353.

Lamberts, S.W.J. (2002). The Endocrinology of Aging and the Brain. *Archives of Neurology* 59: 1709-1711.

Lana, A.; Rodriguez-Artalejo, F. y Lopez-Garcia, E. (2015). Dairy consumption and risk of frailty in older adults: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society* 63: 1852-1860.

Lane, A.P.; Windsor, T.D.; Andel, R. y Luszcz, M.A. (2017). Is occupational complexity associated with cognitive performance or decline? Results from the Australian Longitudinal Study of Ageing. *Gerontology* 63: 550-559.

Lang, P.-O.; Michel, J.-P. y Zekry, D. (2009). Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 55: 539-549.

Lee, W.-J.; Liu, C.-Y.; Peng, L.-N.; Lin, C.-H.; Lin, H.-P. y Chen, L.-K. (2020). PM2.5 air pollution contributes to the burden of frailty. *Scientific Reports* 10: 14478.

Leng, S.X.; Tian, X.; Matteini, A.; Li, H.; Hughes, J.; Jain, A.; Walston, J.D. y Fedarko, N.S. (2011). IL-6-independent association of elevated serum

neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age and Ageing* 40: 475-481.

Levine, M.E.; Lu, A.T.; Quach, A.; Chen, B.H.; Assimes, T.L.; Bandinelli, S.; Hou, L.; Baccarelli, A.A.; Stewart, J.D.; Li, Y.; Whitsel, E.A.; Wilson, J.G.; Reiner, A.P.; Aviv, A.; Lohman, K.; Liu, Y.; Ferrucci, L. y Horvath, S. (2018). An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 10: 573-591.

Li, N.; Liu, G.; Gao, H.; Wu, Q.; Meng, J.; Wang, F.; Jiang, S.; Chen, M.; Xu, W.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Feng, Y.; Liu, J.; Xu, C. y Lu, H. (2023). Geriatric syndromes, chronic inflammation, and advances in the management of frailty: A review with new insights. *BioScience Trends* 17: 262-270.

Li, W. y Vijg, J. (2012). Measuring genome instability in aging – a mini-review. *Gerontology* 58: 129-138.

Li, X.; Zhang, Y.; Tian, Y.; Cheng, Q.; Gao, Y. y Gao, M. (2022). Exercise interventions for older people with cognitive frailty - a scoping review. *BMC Geriatrics* 22: 721.

Lin, D.; Wu, S.; Li, W.; Ye, P.; Pan, X.; Zheng, T. y Gao, F. (2024). A cross-tissue transcriptome-wide association study identifies new susceptibility genes for frailty. *Frontiers in Genetics* 15.

Liu, W.; Yang, H.; Lv, L.; Song, J.; Jiang, Y.; Sun, X.; Ye, D. y Mao, Y. (2023b). Genetic predisposition to smoking in relation to the risk of frailty in ageing. *Scientific Reports* 13: 2405.

Liu, Z.; Liang, Q.; Ren, Y.; Guo, C.; Ge, X.; Wang, L.; Cheng, Q.; Luo, P.; Zhang, Y. y Han, X. (2023a). Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 8: 200.

Livshits, G.; Malkin, I.; Bowyer, R.C.E.; Verdi, S.; Bell, J.T.; Menni, C.; Williams, F.M.K. y Steves, C.J. (2018b). Multi-OMICS analyses of frailty and chronic widespread musculoskeletal pain suggest involvement of shared neurological pathways. *Pain* 159: 2565-2572.

Livshits, G.; Ni Lochlainn, M.; Malkin, I.; Bowyer, R.; Verdi, S.; Steves, C.J. y Williams, F.M.K. (2018a). Shared genetic influence on frailty and chronic widespread pain: a study from TwinsUK. *Age Ageing* 47: 119-125.

Lloyd, C.D.; Norman, P.D. y McLennan, D. (2023). Deprivation in England, 1971-2020. *Applied Spatial Analysis and Policy* 16: 461-484.

Lorenzo-López, L.; Cibeira, N.; Hemadeh, A.; López-López, R.; Lema-Arranz, C.; Maseda, A.; Fernández-Bertólez, N.; Costa, S.; Pásaro, E.; Valdiglesias, V.; Millán-Calenti, J.C. y Laffon, B. (2025). Association between cognitive reserve proxies and frailty phenotype: data from UK Biobank. *GeroScience* 47: 1897-1910.

Lorenzo-López, L.; López-López, R.; Maseda, A.; Buján, A.; Rodríguez-Villamil, J.L. y Millán-Calenti, J.C. (2019). Changes in frailty status in a community-dwelling cohort of older adults: The VERISAÚDE study. *Maturitas* 119: 54-60.

Lorenzo-López, L.; López-López, R.; Maseda, A.; Diego-Díez, C.; Gómez-Caamaño, S. y Millán-Calenti, J.C. (2016). Prevalence and clinical characteristics of prefrailty in elderly adults: differences according to degree of urbanization. *Journal of the American Geriatrics Society* 64: 221-223.

Lorenzo-López, L.; Maseda, A.; de Labra, C.; Regueiro-Folgueira, L.; Rodríguez-Villamil, J.L. y Millán-Calenti, J.C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics* 17: 108.

Lourenco, M.V.; Frozza, R.L.; de Freitas, G.B.; Zhang, H.; Kincheski, G.C.; Ribeiro, F.C.; Gonçalves, R.A.; Clarke, J.R.; Beckman, D.; Staniszewski, A.; Berman, H.; Guerra, L.A.; Forny-Germano, L.; Meier, S.; Wilcock, D.M.; de Souza, J.M.; Alves-Leon, S.; Prado, V.F.; Prado, M.A.M.; Abisambra, J.F.; Tovar-Moll, F.; Mattos, P.; Arancio, O.; Ferreira, S.T. y De Felice, F.G. (2019). Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine* 25: 165-175.

Lozupone, M.; Vincenzo, S.; Rodolfo, S.; Vittorio, D.; Fabio, C.; Roberta, Z.; Luisa, L.; Ilaria, B.; Antonio, D. y Panza, F. (2023). The epigenetics of frailty. *Epigenomics* 16: 189-202.

Lu, A.T.; Quach, A.; Wilson, J.G.; Reiner, A.P.; Aviv, A.; Raj, K.; Hou, L.; Baccarelli, A.A.; Li, Y.; Stewart, J.D.; Whitsel, E.A.; Assimes, T.L.; Ferrucci, L. y Horvath, S. (2019). DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)* 11: 303-327.

Lv, J.; Wu, L.; Sun, S.; Yu, H.; Shen, Z.; Xu, J.; Zhu, J.; Chen, D. y Jiang, M. (2023). Smoking, alcohol consumption, and frailty: A Mendelian randomization study. *Frontiers in Genetics* 14.

Ma, L. (2018). Current situation of frailty screening tools for older adults. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 23: 111-118.

Ma, L.-Z.; Ge, Y.-J.; Zhang, Y.; Cui, X.-H.; Feng, J.-F.; Cheng, W.; Tan, L. y Yu, J.-T. (2025). Identifying modifiable factors and their joint effect on frailty: a large population-based prospective cohort study. *GeroScience* 47: 2067-2078.

Maharani, A.; Didikoglu, A.; Neill, T.W.; Pendleton, N.; Canal, M.M. y Payton, A. (2023). Education mediating the associations between early life factors and frailty: a cross-sectional study of the UK Biobank. *BMJ Open* 13: e057511.

Mailliez, A.l.; Guilbaud, A.; Puisieux, F.o.; Dauchet, L. y Boulanger, E. (2020). Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis. *Experimental Gerontology* 139: 111014.

Mak, J.; Reynolds, C.; Hägg, S.; Li, X.; Ericsson, M.; Pedersen, N.; Jylhävä, J. y Kuja-Halkola, R. (2021). Sex differences in genetic and environmental influences on frailty and its relation to body mass index and education. *Aging (Albany NY)* 13: 16990-17023.

Mañas, A.; del Pozo-Cruz, B.; Rodríguez-Gómez, I.; Losa-Reyna, J.; Rodríguez-Mañas, L.; García-García, F.J. y Ara, I. (2020). Which one came first: movement behavior or frailty? A cross-lagged panel model in the Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 11: 415-423.

Marcell, T.J. (2003). Review article: sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *The Journals of Gerontology: Series A* 58: M911-M916.

Marcos-Pérez, D.; Sánchez-Flores, M.; Maseda, A.; Lorenzo-López, L.; Millán-Calenti, J.C.; Strasser, B.; Gostner, J.M.; Fuchs, D.; Pásaro, E.; Valdiglesias, V. y Laffon, B. (2017). Frailty status in older adults is related to alterations in indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and guanosine triphosphate cyclohydrolase I enzymatic pathways. *Journal of the American Medical Directors Association* 18: 1049-1057.

Marcos-Pérez, D.; Sánchez-Flores, M.; Maseda, A.; Lorenzo-López, L.; Millán-Calenti, J.C.; Pásaro, E.; Laffon, B. y Valdiglesias, V. (2019). Serum cortisol but not oxidative stress biomarkers are related to frailty: results of a cross-sectional study in Spanish older adults. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 82: 815-825.

Marcos-Pérez, D.; Sánchez-Flores, M.; Proietti, S.; Bonassi, S.; Costa, S.; Teixeira, J.P.; Fernández-Tajes, J.; Pásaro, E.; Laffon, B. y Valdiglesias, V. (2020a). Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. *GeroScience* 42: 1451-1473.

Marcos-Pérez, D.; Sánchez-Flores, M.; Proietti, S.; Bonassi, S.; Costa, S.; Teixeira, J.P.; Fernández-Tajes, J.; Pásaro, E.; Valdiglesias, V. y Laffon, B. (2020b). Low vitamin D levels and frailty status in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 12: 2286.

Marcozzi, S.; Bigossi, G.; Giuliani, M.E.; Giacconi, R.; Piacenza, F.; Cardelli, M.; Brunetti, D.; Segala, A.; Valerio, A.; Nisoli, E.; Lattanzio, F.; Provinciali, M. y Malavolta, M. (2023). Cellular senescence and frailty: a comprehensive insight into the causal links. *GeroScience* 45: 3267-3305.

Maroto-Rodriguez, J.; Delgado-Velandia, M.; Ortolá, R.; García-Esquinas, E.; Martinez-Gomez, D.; Struijk, E.A.; Lopez-Garcia, E.; Rodríguez-Artalejo, F. y Sotos-Prieto, M. (2022). A Mediterranean lifestyle and frailty incidence in older adults: the seniors-ENRICA-1 Cohort. *The Journals of Gerontology: Series A* 77: 1845-1852.

Márquez, E.J.; Chung, C.-h.; Marches, R.; Rossi, R.J.; Nehar-Belaid, D.; Eroglu, A.; Mellert, D.J.; Kuchel, G.A.; Banchereau, J. y Ucar, D. (2020). Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nature Communications* 11: 751.

Marusic, U.; Verghese, J. y Mahoney, J.R. (2022). Does cognitive training improve mobility, enhance cognition, and promote neural activation? *Frontiers in Aging Neuroscience* 14.

Mas-Bargues, C.; Borrás, C. y Viña, J. (2022). Genistein, a tool for geroscience. *Mechanisms of Ageing and Development* 204: 111665.

McEwen, B.S. (2015). Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation. *Metabolism - Clinical and Experimental* 64: S2-S10.

McEwen, B.S. y Stellar, E. (1993). Stress and the individual: mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine* 153: 2093-2101.

Mekli, K.; Marshall, A.; Nazroo, J.; Vanhoutte, B. y Pendleton, N. (2015). Genetic variant of Interleukin-18 gene is associated with the Frailty Index in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and Ageing* 44: 938-942.

Mekli, K.; Nazroo, J.Y.; Marshall, A.D.; Kumari, M. y Pendleton, N. (2016). Proinflammatory genotype is associated with the frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Clinical and Experimental Research* 28: 413-421.

Mekli, K.; Stevens, A.; Marshall, A.D.; Arpawong, T.E.; Phillips, D.F.; Tampubolon, G.; Lee, J.; Prescott, C.A.; Nazroo, J.Y. y Pendleton, N. (2018). Frailty Index associates with GRIN2B in two representative samples from the United States and the United Kingdom. *PLOS ONE* 13: e0207824.

Merchant, R.A.; Chan, Y.H.; Hui, R.J.Y.; Tsoi, C.T.; Kwek, S.C.; Tan, W.M.; Lim, J.Y.; Sandrasageran, S.; Wong, B.L.L.; Chen, M.Z.; Ng, S.E. y Morley, J.E. (2021). Motoric cognitive risk syndrome, physio-cognitive decline syndrome, cognitive frailty and reversibility with dual-task exercise. *Experimental Gerontology* 150: 111362.

Miles, T.P. (1997). Population-based, genetically informative sample for studies of physical frailty and aging: black elderly twin study. *Human Biology* 69: 107-120.

Ministerio de Sanidad (2022). Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor (2022). Madrid: Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/envejecimientoSaludable/fragilidadCaidas/docs/ActualizacionDoc_FragilidadyCaidas_personamayor.pdf. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

Mishra, M.; Wu, J.; Kane, A.E. y Howlett, S.E. (2024). The intersection of frailty and metabolism. *Cell Metabolism* 36: 893-911.

Misra, B.B. (2020). The chemical exposome of human aging. *Frontiers in Genetics* 11.

Mitnitski, A.; Fallah, N.; Rockwood, M.R.H. y Rockwood, K. (2011). Transitions in cognitive status in relation to frailty in older adults: A Comparison of three frailty measures. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 15: 863-867.

Mitnitski, A.B.; Mogilner, A.J. y Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *TheScientificWorldJournal* 1: 323-336.

Mitnitski, A.B.; Mogilner, A.J.; MacKnight, C. y Rockwood, K. (2002). The Accumulation of Deficits with Age and Possible Invariants of Aging. *The Scientific World Journal* 2: 573409.

Mohyuddin, H.; Laffon, B.; Teixeira, J.P.; Costa, S.; Teixeira-Gomes, A.; Pásaro, E.; Constantine, N.; Dagdag, A.; Ortmeyer, H.K.; Tizenberg, B.; Afram, L.; Yen, P.; Marano, C.; Lowry, C.A.; Hoisington, A.J.; RachBeisel, J.A.; Valdiglesias, V.; Lema-Arranz, C.; Fernández-Bertólez, N.; Maseda, A.; Millán-Calenti, J.C.; Kovacs, E.J.; Gostner, J.M.; Fuchs, D.; Brenner, L.A.; Lorenzo-López, L. y Postolache, T.T. (2024). Toxoplasma gondii IgG serointensity is positively associated with frailty. *The Journals of Gerontology: Series A* 79: glad228.

Mone, P.; De Gennaro, S.; Moriello, D.; Frullone, S.; Dâ€™Amelio, R.; Ferrante, M.N.V.; Marro, A. y Santulli, G. (2023). Insulin resistance drives cognitive impairment in hypertensive pre-diabetic frail elders: the CENTENNIAL study. *European Journal of Preventive Cardiology* 30: 1283-1288.

Morley, J.E.; Malmstrom, T.K. y Miller, D.K. (2015). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 16: 601-608.

Morley, J.E.; Vellas, B.; Abellan van Kan, G.; Anker, S.D.; Bauer, J.M.; Bernabei, R.; Cesari, M.; Chumlea, W.C.; Doehner, W.; Evans, J.; Fried, L.P.; Guralnik, J.M.; Katz, P.R.; Malmstrom, T.K.; McCarter, R.J.; Gutierrez Robledo, L.M.; Rockwood, K.; von Haehling, S.; Vandewoude, M.F. y Walston, J. (2013). Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association* 14: 392-397.

Mou, Y.; Du, Y.; Zhou, L.; Yue, J.; Hu, X.; Liu, Y.; Chen, S.; Lin, X.; Zhang, G.; Xiao, H. y Dong, B. (2022). Gut microbiota interact with the brain through systemic chronic inflammation: implications on neuroinflammation, neurodegeneration, and aging. *Frontiers in Immunology* Volume 13 - 2022.

Mourtzi, N.; Hatzimanolis, A.; Xiromerisiou, G.; Ntanasi, E.; Georgakis, M.K.; Ramirez, A.; Heilmann-Heimbach, S.; Grenier-Boley, B.; Lambert, J.C.; Yannakoulia, M.; Kosmidis, M.; Dardiotis, E.; Hadjigeorgiou, G.; Sakka, P. y Scarmeas, N. (2022). Association between 9p21-23 Locus and frailty in a community-dwelling Greek population: results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* 9: 77-85.

Myers, V.; Broday, D.M.; Steinberg, D.M.; Yuval; Drory, Y. y Gerber, Y. (2013). Exposure to particulate air pollution and long-term incidence of frailty after myocardial infarction. *Annals of Epidemiology* 23: 395-400.

Nascimento, C.M.; Ingles, M.; Salvador-Pascual, A.; Cominetti, M.R.; Gomez-Cabrera, M.C. y Viña, J. (2019). Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radical Biology and Medicine* 132: 42-49.

Navarro-Pardo, E.; Facal, D.; Campos-Magdaleno, M.; Pereiro, A.X. y Juncos-RabadÃ¡n, O.s. (2020). Prevalence of cognitive frailty, do psychosocial-related factors matter? *Brain Sciences* 10: 968.

Ng, T.P.; Lu, Y.; Tan, C.T.Y.; Gao, Q.; Gwee, X.; Fulop, T. y Larbi, A. (2020). Pathogenic load and frailty in older adults: Singapore longitudinal ageing study. *Aging (Albany NY)* 12: 22139-22151.

Niedernhofer, L.J.; Gurkar, A.U.; Wang, Y.; Vijg, J.; Hoeijmakers, J.H.J. y Robbins, P.D. (2018). Nuclear genomic instability and aging. *Annual Review of Biochemistry* 87: 295-322.

Niederstrasser, N.G.; Rogers, N.T. y Bandelow, S. (2019). Determinants of frailty development and progression using a multidimensional frailty index: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *PLOS ONE* 14: e0223799.

O'Brien, T.; Roberts, J.; Brackenridge, G. y Lloyd, W. (1968). Some aspects of community care of the frail and elderly: the need for assessment. *Gerontol Clin (Basel)* 10: 215-227.

O'Connell, M.L.; Coppinger, T.; Lacey, S.n.; Walton, J.; Arsenic, T. y McCarthy, A.L. (2021). Associations between food group intake and physical frailty in irish community-dwelling older adults. *Nutrition and Metabolic Insights* 14: 11786388211006447.

O'Donnell, A.B.; Araujo, A.B. y McKinlay, J.B. (2004). The health of normally aging men: The Massachusetts Male Aging Study (1987-2004). *Experimental Gerontology* 39: 975-984.

Oksuzyan, A.; Juel, K.; Vaupel, J.W. y Christensen, K. (2008). Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clinical and Experimental Research* 20: 91-102.

Oldenburg, H.S.A.; Rogy, M.A.; Lazarus, D.D.; van Zee, K.J.; Keeler, B.P.; Chizzonite, R.A.; Lowry, S.F. y Moldawer, L.L. (1993). Cachexia and the acute-phase protein response in inflammation are regulated by interleukin-6. *European Journal of Immunology* 23: 1889-1894.

O'Mahony, D.; Cherubini, A.; Guiteras, A.R.; Denkinger, M.; Beuscart, J.-B.; Onder, G.; Gudmundsson, A.; Cruz-Jentoft, A.J.; Knol, W.; Bahat, G.; van der Velde, N.; Petrovic, M. y Curtin, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *European Geriatric Medicine* 14: 625-632.

Öngel, M.E.; Yildiz, C.; Akpinaroglu, C.; Yilmaz, B. y Özilgen, M. (2021). Why women may live longer than men do? A telomere-length regulated and diet-based entropic assessment. *Clinical Nutrition* 40: 1186-1191.

Ostir, G.V.; Ottenbacher, K.J. y Markides, K.S. (2004). Onset of frailty in older adults and the protective role of positive affect. *Psychology and Aging* 19: 402-408.

Pal, S. y Tyler, J.K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances* 2: e1600584.

Park, C. y Ko, F.C. (2021). The science of frailty: sex differences. *Clinics in Geriatric Medicine* 37: 625-638.

Park, S.; Kim, S.G.; Lee, S.; Kim, Y.; Cho, S.; Kim, K.; Kim, Y.C.; Han, S.S.; Lee, H.; Lee, J.P.; Joo, K.W.; Lim, C.S.; Kim, Y.S. y Kim, D.K. (2023). Causal linkage of tobacco smoking with ageing: Mendelian randomization

analysis towards telomere attrition and sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 14: 955-963.

Partridge, L.; Deelen, J. y Slagboom, P.E. (2018). Facing up to the global challenges of ageing. *Nature* 561: 45-56.

Payette, H.; Roubenoff, R.; Jacques, P.F.; Dinarello, C.A.; Wilson, P.W.F.; Abad, L.W. y Harris, T. (2003). Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 51: 1237-1243.

Pedrinolla, A.; Isanejad, M.; Antognelli, C.; Bartolini, D.e.; Borras, C.; Cavedon, V.; Di Sante, G.; Migni, A.; Mas-Bargues, C.; Milanese, C.; Baschirotto, C.; Modena, R.; Pistilli, A.; Rende, M.; Schena, F.; Stabile, A.M.; Telesa, N.V.; Tortorella, S.; Hemmings, K.; Vina, J.; Wang, E.; McArdle, A.; Jackson, M.J.; Venturelli, M. y Galli, F. (2023). Randomised controlled trial combining vitamin E-functionalised chocolate with physical exercise to reduce the risk of protein-energy malnutrition in predementia aged people: study protocol for Choko-Age. *BMJ Open* 13: e072291.

Pludowski, P.; Karczmarewicz, E.; Bayer, M.; Carter, G.; Chlebna-Sokół, D.; Czech-Kowalska, J.; Dębski, R.; Decsi, T.; Dobrzańska, A.; Franek, E.; Głuszko, P.; Grant, W.; Holick, M.; Yankovskaya, L.; Konstantynowicz, J.; Książyk, J.; Księżopolska-Orłowska, K.; Lewiński, A.; Litwin, M.; Lohner, S.; Lorenc, R.; Łukaszkiewicz, J.; Marcinowska-Suchowierska, E.; Milewicz, A.; Misiorowski, W.; Nowicki, M.; Povoroznyuk, V.; Rozentryt, P.; Rudenka, E.; Shoenfeld, Y.; Socha, P.; Solnica, B.; Szalecki, M.; Tałałaj, M.; Varbiro, S. y Żmijewski, M. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska (Polish Journal of Endocrinology)* 64: 319-327.

Prata, L.G.P.L.; Ovsyannikova, I.G.; Tchkonia, T. y Kirkland, J.L. (2018). Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Seminars in Immunology* 40: 101275.

Quattropani, M.C.; Sardella, A.; Morgante, F.; Ricciardi, L.; Alibrandi, A.; Lenzo, V.; Catalano, A.; Squadrito, G. y Basile, G. (2021). Impact of cognitive reserve and premorbid iq on cognitive and functional status in older outpatients. *Brain Sciences* 11: 824.

Rajagopalan, S.; Al-Kindi, S.G. y Brook, R.D. (2018). Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology* 72: 2054-2070.

Raji, M.A.; Al Snih, S.; Ostir, G.V.; Markides, K.S. y Ottenbacher, K.J. (2010). Cognitive status and future risk of frailty in older Mexican Americans. *The Journals of Gerontology: Series A* 65A: 1228-1234.

Rejnmark, L. (2011). Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2: 25-37.

Robertson, D.A.; Savva, G.M. y Kenny, R.A. (2013). Frailty and cognitive impairment - A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Research Reviews* 12: 840-851.

Rockwood, K. (2005). Frailty and its definition: a worthy challenge. *Journal of the American Geriatrics Society* 53: 1069-1070.

Rodríguez-Laso, Á.; García-García, F.J. y Rodríguez-Mañas, L. (2022). Transitions between frailty states and its predictors in a cohort of community-dwelling Spaniards. *Journal of the American Medical Directors Association* 23: 524.e521-524.e511.

Rodríguez-Mañas, L. (2015). Determinants of frailty and longevity: are they the same ones? En: Fielding, R.A.; Sieber, C. y Vellas B. (Eds.). *Frailty: Pathophysiology, Phenotype and Patient Care*, vol 83, Nestlé Nutr. Inst. Workshop Ser., Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel, pp. 29–39.

Rodríguez-Mañas, L. (2021). La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. *Revista Española de Salud Pública* 95: 1-12.

Rodriguez-Mañas, L. y Fried, L.P. (2015). Frailty in the clinical scenario. *The Lancet* 385: e7-e9.

Romero-Ortuno, R. (2014). Frailty Index in Europeans: association with determinants of health. *Geriatrics & Gerontology International* 14: 420-429.

Rückerl, R.; Hampel, R.; Breitner, S.; Cyrys, J.; Kraus, U.; Carter, J.; Dailey, L.; Devlin, R.B.; Diaz-Sanchez, D.; Koenig, W.; Phipps, R.; Silbajoris, R.; Soentgen, J.; Soukup, J.; Peters, A. y Schneider, A. (2014). Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environment International* 70: 32-49.

Samper-Ternent, R.; Al Snih, S.; Raji, M.A.; Markides, K.S. y Ottenbacher, K.J. (2008). Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society* 56: 1845-1852.

Samsonraj, R.M.; Raghunath, M.; Nurcombe, V.; Hui, J.H.; van Wijnen, A.J. y Cool, S.M. (2017). Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Translational Medicine* 6: 2173-2185.

Sánchez y Sánchez de la Barquera, B.; Martínez Carrillo, B.E.; Aguirre Garrido, J.F.; Martínez Méndez, R.; Benítez Arciniega, A.D.; Valdés Ramos, R. y Soto Piña, A.E. (2022). Emerging evidence on the use of probiotics and prebiotics to improve the gut microbiota of older adults with frailty syndrome: A Narrative Review. *The Journal of nutrition, health and aging* 26: 926-935.

Sánchez-Flores, M.; Marcos-Pérez, D.; Costa, S.; Teixeira, J.P.; Bonassi, S.; Pásaro, E.; Laffon, B. y Valdiglesias, V. (2017). Oxidative stress, genomic features and DNA repair in frail elderly: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 37: 1-15.

Sandoval-Insausti, H.; Blanco-Rojo, R.; Graciani, A.; López-García, E.; Moreno-Franco, B.; Laclaustra, M.; Donat-Vargas, C.; Ordovás, J.M.; Rodríguez-Artalejo, F. y Guallar-Castillón, P. (2020). Ultra-processed food consumption and incident frailty: a prospective cohort study of older adults. *The Journals of Gerontology: Series A* 75: 1126-1133.

Santiago, L.M.; Gobbens, R.J.J.; Mattos, I.E. y Ferreira, D.B. (2019). A comparison between physical and biopsychosocial measures of frailty: Prevalence and associated factors in Brazilian older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 81: 111-118.

Santos-Eggimann, B.; Cuénoud, P.; Spagnoli, J. y Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling europeans living in 10 countries. *The Journals of Gerontology: Series A* 64A: 675-681.

Sardella, A.; Catalano, A.; Lenzo, V.; Bellone, F.; Corica, F.; Quattropani, M.C. y Basile, G. (2020). Association between cognitive reserve dimensions and frailty among older adults: A structured narrative review. *Geriatrics & Gerontology International* 20: 1005-1023.

Sathyan, S.; Barzilai, N.; Atzmon, G.; Milman, S.; Ayers, E. y Verghese, J. (2018). Genetic insights into frailty: association of 9p21-23 locus with frailty. *Frontiers in Medicine* 5: 105-105.

Schaap, L.A.; Pluijm, S.M.F.; Deeg, D.J.H. y Visser, M. (2006). Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American Journal of Medicine* 119: 526.e529-526.e517.

Schmauck-Medina, T.; Molière, A.; Lautrup, S.; Zhang, J.; Chlopicki, S.; Madsen, H.; Cao, S.; Soendenbroe, C.; Mansell, E.; Vestergaard, M.; Li, Z.; Shiloh, Y.; Opresko, P.; Egly, J.-M.; Kirkwood, T.; Verdin, E.; Bohr, V.A.; Cox, L.S.; Stevnsner, T.; Rasmussen, L.J. y Fang, E.F. (2022). New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging (Albany NY)* 14: 6829-6839.

Seale, P. y Rudnicki, M.A. (2000). A new look at the origin, function, and "stem-cell" status of muscle satellite cells. *Developmental Biology* 218: 115-124.

Selvaraj, N.R.; Nandan, D.; Nair, B.G.; Nair, V.A.; Venugopal, P. y Aradhya, R. (2025). Oxidative stress and redox imbalance: common mechanisms in cancer stem cells and neurodegenerative diseases. *Cells* 14: 511.

Shah, M.; Paulson, D. y Nguyen, V. (2018). Alcohol use and frailty risk among older adults over 12 years: the Health and Retirement Study. *Clinical Gerontologist* 41: 315-325.

Sharma, R. (2024). Exploring the emerging bidirectional association between inflamm-aging and cellular senescence in organismal aging and disease. *Cell Biochemistry and Function* 42: e3970.

Shegufta, M.; Aleah, L.B. y Elizabeth, J.K. (2011). Aging of the innate immune system: an update. *Current Immunology Reviews (Discontinued)* 7: 104-115.

Shi, K.; He, L.; Zhang, Z.; Lin, J.; Chen, X.; Du, X.; Shi, K.; Yang, J.; Shi, Z. y Fang, Y. (2024). The association between allostatic load and frailty trajectories among adults aged 50+ years: mediating role of physical activity. *Journal of Aging and Physical Activity* 32: 8-17.

Shi, S.; Mörike, K. y Klotz, U. (2008). The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64: 183-199.

Shibasaki, K.; Kin, S.K.; Yamada, S.; Akishita, M. y Ogawa, S. (2019). Sex-related differences in the association between frailty and dietary consumption in Japanese older people: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics* 19: 211.

Shin, J. y Choi, J. (2021). Frailty related to the exposure to particulate matter and ozone: the Korean Frailty and Aging Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18: 11796.

Shin, J.; Park, J.Y. y Choi, J. (2018). Long-term exposure to ambient air pollutants and mental health status: A nationwide population-based cross-sectional study. *PLOS ONE* 13: e0195607.

Siefkas, A.C.; Millar, C.L.; Dufour, A.B.; Kiel, D.P.; Jacques, P.F.; Hannan, M.T. y Sahni, S. (2023). Dairy food intake is not associated with frailty in adults from the Framingham Heart Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 123: 729-739.e721.

Sotos-Prieto, M.; Struijk, E.A.; Fung, T.T.; Rodríguez-Artalejo, F.; Willett, W.C.; Hu, F.B. y Lopez-Garcia, E. (2022). Association between the quality of plant-based diets and risk of frailty. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 13: 2854-2862.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* 8: 448-460.

Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* 11: 1006-1012.

Stern, Y.; Arenaza-Urquijo, E.M.; Bartrés-Faz, D.; Belleville, S.; Cantilon, M.; Chetelat, G.; Ewers, M.; Franzmeier, N.; Kempermann, G.; Kremen, W.S.; Okonkwo, O.; Scarmeas, N.; Soldan, A.; Udeh-Momoh, C.; Valenzuela, M.;

Vemuri, P.; Vuoksimaa, E. y the Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia* 16: 1305-1311.

Strandberg, A.Y.; Trygg, T.; Pitkälä, K.H. y Strandberg, T.E. (2018). Alcohol consumption in midlife and old age and risk of frailty. *Age and Ageing* 47: 248-254.

Struijk, E.A.; Fung, T.T.; Sotos-Prieto, M.; Rodriguez-Artalejo, F.; Willett, W.C.; Hu, F.B. y Lopez-Garcia, E. (2022). Red meat consumption and risk of frailty in older women. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 13: 210-219.

Sugimoto, T.; Sakurai, T.; Ono, R.; Kimura, A.; Saji, N.; Niida, S.; Toba, K.; Chen, L.-K. y Arai, H. (2018). Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review. *Ageing Research Reviews* 44: 1-7.

Sun, J.; Kong, X.; Li, H.; Chen, J.; Yao, Q.; Li, H.; Zhou, F. y Hu, H. (2022). Does social participation decrease the risk of frailty? Impacts of diversity in frequency and types of social participation on frailty in middle-aged and older populations. *BMC Geriatrics* 22: 553.

Suzuki, K.; Tanaka, T.; Kondo, N.; Minai, J.; Sato, M. y Yamagata, Z. (2008). Is maternal smoking during early pregnancy a risk factor for all low birth weight infants? *Journal of Epidemiology* 18: 89-96.

Swiecicka, A.; Lunt, M.; Ahern, T.; O'Neill, T.W.; Bartfai, G.; Casanueva, F.F.; Forti, G.; Giwercman, A.; Han, T.S.; Lean, M.E.J.; Pendleton, N.; Punab, M.; Slowikowska-Hilczer, J.; Vanderschueren, D.; Huhtaniemi, I.T.; Wu, F.C.W.; Rutter, M.K., for the Emas Study Group (2017). Nonandrogenic anabolic hormones predict risk of frailty: european male ageing study prospective data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102: 2798-2806.

Szanton, S.L.; Allen, J.K.; Seplaki, C.L.; Bandeen-Roche, K. y Fried, L.P. (2009). Allostatic load and frailty in the women's health and aging studies. *Biological Research For Nursing* 10: 248-256.

Tamura, B.K.; Bell, C.L.; Inaba, M. y Masaki, K.H. (2012). Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clinics in Geriatric Medicine* 28: 217-236.

ter Horst, R.; Jaeger, M.; Smeekens, S.P.; Oosting, M.; Swertz, M.A.; Li, Y.; Kumar, V.; Diavatopoulos, D.A.; Jansen, A.F.M.; Lemmers, H.; Toenhake-Dijkstra, H.; van Herwaarden, A.E.; Janssen, M.; van der Molen, R.G.; Joosten, I.; Sweep, F.C.G.J.; Smit, J.W.; Netea-Maier, R.T.; Koenders, M.M.J.F.; Xavier, R.J.; van der Meer, J.W.M.; Dinarello, C.A.; Pavelka, N.; Wijmenga, C.; Notebaart, R.A.; Joosten, L.A.B. y Netea, M.G. (2016). Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses. *Cell* 167: 1111-1124.e1113.

Theou, O.; Brothers, T.D.; Mitnitski, A. y Rockwood, K. (2013). Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 61: 1537-1551.

Theou, O.; Cann, L.; Blodgett, J.; Wallace, L.M.K.; Brothers, T.D. y Rockwood, K. (2015). Modifications to the frailty phenotype criteria: Systematic review of the current literature and investigation of 262 frailty phenotypes in the Survey of Health, Ageing, and Retirement in Europe. *Ageing Research Reviews* 21: 78-94.

Theou, O.; Rockwood, M.R.H.; Mitnitski, A. y Rockwood, K. (2012). Disability and co-morbidity in relation to frailty: How much do they overlap? *Archives of Gerontology and Geriatrics* 55: e1-e8.

Topinková, E. (2008). Aging, disability and frailty. *Annals of Nutrition & Metabolism* 52: 6-11.

Tran Van Hoi, E.; De Glas, N.A.; Portielje, J.E.A.; Van Heemst, D.; Van Den Bos, F.; Jochems, S.P. y Mooijaart, S.P. (2023). Biomarkers of the ageing immune system and their association with frailty - A systematic review. *Experimental Gerontology* 176: 112163.

Trevisan, C.; Veronese, N.; Maggi, S.; Baggio, G.; Toffanello, E.D.; Zambon, S.; Sartori, L.; Musacchio, E.; Perissinotto, E.; Crepaldi, G.; Manzato, E. y Sergi, G. (2017). Factors influencing transitions between frailty states in elderly adults: the Progetto Veneto Anziani longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society* 65: 179-184.

Turner, G. y Clegg, A. (2014). Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age and Ageing* 43: 744-747.

United Nations (2013) World Population Ageing 2013. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York: United Nations. Disponible en: https://digitallibrary.un.org/record/826632/files/WorldPopulationAgeing2013.pdf. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

United Nations (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York: United Nations. Disponible en: https://desapublications.un.org/publications/world-population-prospects-2017-revision. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

United Nations (2024). World population prospects 2024. Summary of results. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York: United Nations. Disponible en: https://population.un.org/wpp/. Fecha de última consulta: 7 de mayo de 2025.

van den Beld, A.W.; Huhtaniemi, I.T.; Pettersson, K.S.L.; Pols, H.A.P.; Grobbee, D.E.; de Jong, F.H. y Lamberts, S.W.J. (1999). Luteinizing hormone and different genetic variants, as indicators of frailty in healthy elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 1334-1339.

van den Biggelaar, A.H.J.; Huizinga, T.W.J.; de Craen, A.J.M.; Gussekloo, J.; Heijmans, B.T.; Frölich, M. y Westendorp, R.G.J. (2004). Impaired innate immunity predicts frailty in old age. The Leiden 85-plus study. *Experimental Gerontology* 39: 1407-1414.

van Deursen, J.M. (2014). The role of senescent cells in ageing. *Nature* 509: 439-446.

Van Hecke, T.; Van Camp, J. y De Smet, S. (2017). Oxidation during digestion of meat: interactions with the diet and Helicobacter pylori gastritis, and implications on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 16: 214-233.

van Kan, G.A.; Rolland, Y.M.; Morley, J.E. y Vellas, B. (2008). Frailty: toward a clinical definition. *Journal of the American Medical Directors Association* 9: 71-72.

Van Oyen, H.; Nusselder, W.; Jagger, C.; Kolip, P.; Cambois, E. y Robine, J.-M. (2013). Gender differences in healthy life years within the EU: an exploration of the "health-survival" paradox. *International Journal of Public Health* 58: 143-155.

van Praag, H. (2009). Exercise and the brain: something to chew on. *Trends in Neurosciences* 32: 283-290.

Varadhan, R.; Walston, J.; Cappola, A.R.; Carlson, M.C.; Wand, G.S. y Fried, L.P. (2008). Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *The Journals of Gerontology: Series A* 63: 190-195.

Vatanabe, I.P.; Pedroso, R.V.; Teles, R.H.G.; Ribeiro, J.C.; Manzine, P.R.; Pott-Junior, H. y Cominetti, M.R. (2022). A systematic review and meta-analysis on cognitive frailty in community-dwelling older adults: risk and associated factors. *Aging & Mental Health* 26: 464-476.

Veronese, N.; Maniscalco, L.; Matranga, D.; Lacca, G.; Domínguez, L.J. y Barbagallo, M. (2023). Association between pollution and frailty in older people: a cross-sectional analysis of the UK Biobank. *Journal of the American Medical Directors Association* 24: 475-481.e473.

Vijg, J. y Suh, Y. (2013). Genome instability and aging. *Annual Review of Physiology* 75: 645-668.

Viña, J.; Tarazona-Santabalbina, F.J.; Pérez-Ros, P.; Martínez-Arnau, F.M.; Borras, C.; Olaso-Gonzalez, G.; Salvador-Pascual, A. y Gomez-Cabrera, M.C. (2016). Biology of frailty: Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. *Molecular Aspects of Medicine* 50: 88-108.

Walston, J. (2004). Frailty – The search for underlying causes. *Science of Aging Knowledge Environment* 2004: pe4-pe4.

Walston, J.; Arking, D.E.; Fallin, D.; Li, T.; Beamer, B.; Xue, Q.; Ferrucci, L.; Fried, L.P. y Chakravarti, A. (2005). IL-6 gene variation is not associated with increased serum levels of IL-6, muscle, weakness, or frailty in older women. *Experimental Gerontology* 40: 344-352.

Walston, J.D. (2012). Sarcopenia in older adults. *Current Opinion in Rheumatology* 24: 623-627.

Wang, S.-n.; Shi, Y.-c.; Lin, S. y He, H.-f. (2024a). Particulate matter 2.5 accelerates aging: Exploring cellular senescence and age-related diseases. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 284: 116920.

Wang, Y.; Hao, Q.; Su, L.; Liu, Y.; Liu, S. y Dong, B. (2018). Adherence to the Mediterranean diet and the risk of frailty in old people: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Nutrition, Health and Aging* 22: 613-618.

Wang, Z.; Han, S.; Xiao, Y.; Zhang, Y.; Ge, Y.; Liu, X. y Gao, J. (2024b). Genetically supported causality between gut microbiota and frailty: a two-sample Mendelian randomization study. *Frontiers in Microbiology* 15.

Wen, C.P.; Wai, J.P.M.; Tsai, M.K.; Yang, Y.C.; Cheng, T.Y.D.; Lee, M.-C.; Chan, H.T.; Tsao, C.K.; Tsai, S.P. y Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *The Lancet* 378: 1244-1253.

WHO (2020) UN Decade of healthy ageing: plan of action. 2021-2030. Word Health Organization. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf. Fecha de última consulta: 7 de abril de 2025.

Wild, C.P. (2005). Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 14: 1847-1850.

Wilson, D.; Jackson, T.; Sapey, E. y Lord, J.M. (2017). Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Research Reviews* 36: 1-10.

Winblad, B.; Palmer, K.; Kivipelto, M.; Jelic, V.; Fratiglioni, L.; Wahlund, L.O.; Nordberg, A.; Bäckman, L.; Albert, M.; Almkvist, O.; Arai, H.; Basun, H.; Blennow, K.; De Leon, M.; DeCarli, C.; Erkinjuntti, T.; Giacobini, E.; Graff, C.; Hardy, J.; Jack, C.; Jorm, A.; Ritchie, K.; Van Duijn, C.; Visser, P. y Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256: 240-246.

Winograd, C.H.; Gerety, M.B.; Brown, E. y Kolodny, V. (1988). Targeting the Hospitalized Elderly for Geriatric Consultation. *Journal of the American Geriatrics Society* 36: 1113-1119.

Wleklik, M.; Uchmanowicz, I.; Jankowska, E.A.; Vitale, C.; Lisiak, M.; Drozd, M.; Pobrotyn, P.; Tkaczyszyn, M. y Lee, C. (2020). Multidimensional approach to frailty. *Frontiers in Psychology* 11: 564.

Woo, J.; Chan, R.; Leung, J. y Wong, M. (2010). Relative contributions of geographic, socioeconomic, and lifestyle factors to quality of life, frailty, and mortality in elderly. *PLOS ONE* 5: e8775.

Woo, J.; Zheng, Z.; Leung, J. y Chan, P. (2015). Prevalence of frailty and contributory factors in three Chinese populations with different socioeconomic and healthcare characteristics. *BMC Geriatrics* 15: 163.

Woods, J.; Wilund, K.; Martin, S. y Kistler, B. (2012). Exercise, inflammation and aging. *Aging and Disease* 3: 130-140.

Woods, N.F.; LaCroix, A.Z.; Gray, S.L.; Aragaki, A.; Cochrane, B.B.; Brunner, R.L.; Masaki, K.; Murray, A. y Newman, A.B. (2005). Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 53: 1321-1330.

Xiao, H.; Huang, S.; Yang, W.; Zhang, W.; Xiao, H. y Cai, S. (2023). Causal association between air pollution and frailty: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Public Health* 11.

Xin, M.; Wang, W.; Zhou, M.; Geng, Y.; Liu, H.; Luo, W.; Zhang, G.z. y Huang, L. (2025). Genetically-predicted effects of lifestyle factors on frailty: evidence from Mendelian randomization study. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 129: 105662.

Xu, L.; Lin, X.; Zhou, T.; Liu, Y. y Ge, S. (2024). High cotinine levels as an associated factor with frailty status in older adults: evidence from the NHANES study. *BMC Geriatrics* 24: 894.

Xu, Y.; Wang, M.; Chen, D.; Jiang, X. y Xiong, Z. (2022). Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clinical and Experimental Research* 34: 971-987.

Xue, Q.-L.; Bandeen-Roche, K.; Varadhan, R.; Zhou, J. y Fried, L.P. (2008). Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *The Journals of Gerontology: Series A* 63: 984-990.

Yan, Z.; Guan, G.; Jia, H.; Li, H.; Zhuoga, S. y Zheng, S. (2025). The association between gut microbiota and accelerated aging and frailty: a Mendelian randomization study. *Aging Clinical and Experimental Research* 37: 82.

Ye, Y.; Noche, R.B.; Szejko, N.; Both, C.P.; Acosta, J.N.; Leasure, A.C.; Brown, S.C.; Sheth, K.N.; Gill, T.M.; Zhao, H. y Falcone, G.J. (2023). A genome-wide association study of frailty identifies significant genetic correlation with neuropsychiatric, cardiovascular, and inflammation pathways. *GeroScience* 45: 2511-2523.

Yiallouris, A.; Tsioutis, C.; Agapidaki, E.; Zafeiri, M.; Agouridis, A.P.; Ntourakis, D. y Johnson, E.O. (2019). Adrenal aging and its implications on stress responsiveness in humans. *Frontiers in Endocrinology* Volume 10 - 2019.

Young, A.C.M.; Glaser, K.; Spector, T.D. y Steves, C.J. (2016). The identification of hereditary and environmental determinants of frailty in a cohort of UK twins. *Twin Research and Human Genetics* 19: 600-609.

Zaslavsky, O.; Cochrane, B.B.; Thompson, H.J.; Woods, N.F.; Herting, J.R. y LaCroix, A. (2013). Frailty: a review of the first decade of research. *Biological Research For Nursing* 15: 422-432.

Zhang, J.; McLaughlin, S.J. y Li, L.W. (2019). Cumulative exposure to air pollution and subsequent mortality among older adults in China. *Journal of Public Health* 41: 518-526.

Zhang, X.; Lai, J.; Jin, Z.; Wu, Y. y Zhao, K. (2024). Daily consumption of specific categories of fruit and vegetables negatively correlated with frailty: findings from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract* 18: 829-844.

Zheng, L.; Li, G.; Gao, D.; Wang, S.; Meng, X.; Wang, C.; Yuan, H. y Chen, L. (2020). Cognitive frailty as a predictor of dementia among older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 87: 103997.

Zheng, W.; Suzuki, K.; Tanaka, T.; Kohama, M.; Yamagata, Z. y The Okinawa Child Health Study, G. (2016). Association between maternal smoking during pregnancy and low birthweight: effects by maternal age. *PLOS ONE* 11: e0146241.

Zhou, J.; Huang, P.; Liu, P.; Hao, Q.; Chen, S.; Dong, B. y Wang, J. (2016). Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 94: 70-76.

Zhou, Y.; Zhu, J.; Huang, Y.; Ma, Y.; Liu, Y.; Wu, K.; Lin, Q.; Zhou, J.; Tu, T. y Liu, Q. (2024). Physical activity, sedentary behavior, and the risk of frailty and falling: A Mendelian randomization study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 34: e14582.

Zhou, Z.; Goodrich, J.M. y Strakovsky, R.S. (2020). Mitochondrial epigenetics and environmental health: making a case for endocrine disrupting chemicals. *Toxicological Sciences* 178: 16-25.

Zhu, Y.; Ge, J.; Huang, C.; Liu, H. y Jiang, H. (2021). Application of mesenchymal stem cell therapy for aging frailty: from mechanisms to therapeutics. *Theranostics* 11: 5675-5685.

Zijlmans, J.L.; Lamballais, S.; Lahousse, L.; Vernooij, M.W.; Ikram, M.K.; Ikram, M.A. y Luik, A.I. (2021). The interaction of cognitive and brain reserve with frailty in the association with mortality: an observational cohort study. *The Lancet Healthy Longevity* 2: e194-e201.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO EN LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA COMO ACADÉMICA DE NÚMERO DE LA **Ilma. Sra. Dra. Blanca Laffon Lage**

POR LA ACADÉMICA DE NÚMERO **Ilma. Sra. Dra. Soledad Muniategui Lorenzo**

Ilmo. Sr. Presidente,

Ilustres autoridades y representaciones,

Ilmos. Sres. y Sras. Académicos,

Señoras y señores, queridos amigos,

Quiero empezar esta intervención manifestando mi agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Academia por encomendarme el honor de pronunciar el discurso de contestación reglamentario en esta sesión solemne, en la que la Profesora Dra. Blanca Laffon Lage toma posesión como Académica de Número, medalla ocho en su segunda vuelta, vacante por pasar a la condición de numerario emérito el Ilmo. Dr. Isaac Gabriel Arias Santos, Presidente de nuestra corporación entre 2006 y 2013.

Confieso que esta tarea me resulta especialmente grata porque me une a la recipiendaria una amistad iniciada hace casi treinta años, cuando Blanca comenzaba con gran entusiasmo su Tesis Doctoral en la Facultad de Ciencias de la Universidade da

Coruña. Desde entonces, hemos compartido experiencias y buenos momentos profesionales y personales, y actualmente colaboramos en la investigación sobre la caracterización y toxicidad de nanomateriales.

La Profesora Blanca Laffon Lage nace en Ferrol. Desde muy temprana edad estuvo en contacto con el mundo de la Farmacia en su entorno familiar, lo que sin duda ejerció una influencia decisiva en su vocación. Su madre, Mª Nieves Lage Yusty, dirigió una oficina de farmacia primero en Narón y luego en A Coruña. En la rebotica pasó Blanca muchas horas de su infancia. Y con su tía Mª Asunción Lage Yusty, Pitusa, también farmacéutica y Catedrática de Nutrición y Bromatología de la Universidade de Santiago de Compostela, se inició en la investigación y afianzó su vocación por esta disciplina. Esa tradición familiar continúa hoy con su hija Blanca, que actualmente cursa en Santiago el primer año del Grado en Farmacia.

La Profesora Blanca Laffon Lage inicia los estudios de Farmacia en la Universidad de Santiago de Compostela, licenciándose en 1996 con un brillante expediente académico, que la hizo merecedora del Premio Extraordinario de Fin de Carrera, así como del Primer Premio Nacional de Terminación de Estudios del Ministerio de Educación y el de la Xunta de Galicia. Realizó la Tesis de Licenciatura en el Departamento de Química Analítica, Nutrición y Bromatología bajo la dirección de los Profesores Dres. Mª Asunción Lage Yusty y Jesús Simal Lozano, Académico de Número de nuestra corporación, que versó sobre la "Aplicación de los fluidos supercríticos a la extracción de benzo(a)pireno". Posteriormente se incorpora al grupo de investigación de Genética en la Universidade da Coruña (UDC) para realizar los estudios de Doctorado. Amplía su formación con Posgrados en Regulación

Transcripcional y Terapia Génica, en Genómica, Proteómica y Bioinformática, y en Epidemiología Genética y Molecular. En 2001 se doctoró en Farmacia por la Universidade de Santiago de Compostela, también con Premio Extraordinario, con la Tesis "Evaluación de los efectos genotóxicos del estireno", dirigida por la Profesora Josefina Méndez Felpeto, Catedrática de Genética de la Universidade da Coruña, que ha supuesto un referente para Blanca a lo largo de toda su carrera.

Durante su formación ha disfrutado de becas predoctorales y postdoctorales otorgadas por entidades públicas y privadas, como el Ministerio de Educación, la Xunta de Galicia, la UDC, la Diputación de A Coruña y la Fundación Caixa Galicia. Fue investigadora postdoctoral del Programa Parga Pondal de la Xunta de Galicia entre 2003 y 2008 en el Área de Psicobiología de la Universidade da Coruña, bajo la supervisión del Profesor Dr. Eduardo Pásaro Méndez, Catedrático de Psicobiología, con el que ha trabajado estrechamente desde entonces. Ha realizado estancias de investigación en instituciones nacionales e internacionales como la Universitat Autònoma de Barcelona, el Instituto Nacional de Saúde de Portugal, el Instituto San Raffaele Pisana de Italia y la Universidad de Oxford en Reino Unido, con quienes sigue manteniendo colaboraciones en la actualidad, especialmente intensas y productivas con el grupo portugués liderado por el Dr. João Paulo Teixeira.

En 2008, se incorporó como Profesora Contratada Doctora a la Universidade da Coruña en el Área de Psicobiología del Departamento de Psicología. Posteriormente, fue Profesora Titular entre 2010 y 2018, y desde octubre de 2018 es Catedrática. Su actividad académica universitaria abarca la docencia de

Psicofarmacología, Toxicología Genética, Toxicología Ambiental y Alteraciones Congénitas del Lenguaje.

En el ámbito de la gestión académica en la UDC, Blanca ha desempeñado los cargos de Secretaria del Departamento de Psicología entre 2009 y 2017, y Directora del mismo entre 2017 y 2019, siendo coordinadora de la sección departamental de Psicobiología desde 2020, y miembro del Comité Ambiental (*Greencampus*) de la Facultad de Ciencias de la Educación (desde 2014).

En lo que respecta a su trayectoria investigadora, un estudio de especial repercusión ha sido la evaluación de la genotoxicidad y toxicidad inmunitaria y endocrina en voluntarios y trabajadores expuestos al fuel vertido por el buque *Prestige*, hundido frente a las costas gallegas en 2002. Este estudio constituyó el objeto de su primera Tesis Doctoral codirigida con la Profesora Josefina Méndez. Hasta ese momento la evaluación de la salud de personas expuestas a vertidos de petróleo se centraba en efectos agudos y psicológicos, por lo que la investigación realizada por su grupo fue pionera en la evaluación de efectos crónicos y su seguimiento a largo plazo. Por ello, cuando se produjo la explosión de la plataforma petrolífera *Deepwater Horizon* en el golfo de México en 2010, fue convocada por los Institutos Nacionales de Salud de EEUU para formar parte del comité de expertos que asesoró sobre la evaluación de las repercusiones para la salud en las personas expuestas al vertido generado. En esta línea, ha actuado como perito experto en arbitrajes y litigios internacionales, evaluando los efectos para la salud en situaciones de vertidos petrolíferos.

Actualmente forma parte del grupo de investigación multidisciplinar "Diagnóstico conductual y molecular aplicado a la salud (DICOMOSA)" de la Universidade da Coruña, integrado por

psicólogos, biólogos y farmacéuticos. Sus líneas de investigación se centran, fundamentalmente, en la evaluación de la biocompatibilidad y seguridad de nuevos nanomateriales utilizados en diversos productos comerciales y aplicaciones biomédicas, principalmente en los efectos sobre el sistema nervioso. Además, en el estudio de la fragilidad en el envejecimiento, objeto de su discurso de ingreso, contribuyendo al mejor conocimiento de la fisiopatología de este síndrome gerontológico, así como al desarrollo de biomarcadores que permitan su detección anticipada, cuando todavía puede ser revertida. Estas dos líneas las desarrolla en estrecha cooperación con dos grupos de la Universidade da Coruña: NanoToxGen (Grupo de Nanotoxicología y Toxicología Genética), cuya coordinadora, la Dra. Vanessa Valdiglesias García, fue una de sus primeras doctorandas, y GIGG (Grupo de Investigación en Gerontología y Geriatría), coordinado por el Dr. José Carlos Millán Calenti.

A largo de sus casi tres décadas de experiencia académica ha participado en 25 proyectos de investigación (siete como investigadora principal, dos de ellos europeos), trabajando en estrecha colaboración con grupos de distintos países como Portugal, Italia, Reino Unido, Austria, Dinamarca, Holanda, Francia, Estados Unidos o India. Ha participado en acciones europeas COST y diversas redes de investigación y consorcios de ámbito internacional, nacional y gallego en temas muy diversos: nanotoxicología, nanomedicina, psicología y salud cerebral, genotoxicidad, exposiciones ambientales y enfermedad, fragilidad, envejecimiento y edadismo y actividad física en adultos mayores.

Fruto de esta intensa actividad investigadora es autora de 140 artículos de investigación indexados en JCR (índice h=44 según la *Web of Science*), una veintena de capítulos de libros

internacionales y nacionales, cinco libros, y ha presentado más de 200 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, varias de ellas como ponente invitada. Ha dirigido 10 tesis doctorales y numerosos trabajos fin de grado y máster. Tiene reconocidos 4 sexenios de investigación por la CNEAI (último año 2020), 4 quinquenios de docencia (último año 2020), 4 periodos de evaluación de su actividad docente del programa "DOCENTIA" con calificación Excelente, y 10 tramos de excelencia investigadora y docente por la ACSUG (Agencia para la Calidad del Sistema Universitario Gallego). Desde 2021 figura en el ranking de la *Stanford University* del 2% de los científicos más influyentes del mundo y en el de investigadoras españolas y extranjeras en España más destacadas (entre las 1000 primeras desde 2022). Ha recibido varios premios de investigación otorgados por distintas entidades, siendo el último de ellos el Premio Dolores Trigo 2021 de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Farmacia de Santiago, por su contribución al conocimiento de los mecanismos genéticos subyacentes a la fragilidad en personas mayores. Es Académica Correspondiente de la Real Academia Gallega de Medicina y Cirugía desde 1996 y, recientemente, ha sido nombrada Vicepresidenta de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Mutagénesis y Genómica Ambiental.

Más allá de su brillante trayectoria académica, la Profesora Blanca Laffon ha mostrado siempre un firme compromiso con la sociedad y la promoción de la ciencia, participando en actividades de divulgación científica, colaborando con diversas instituciones para acercar el conocimiento científico a la ciudadanía en charlas de divulgación y fomento de vocaciones científicas en colegios, actividades de mujer y ciencia, concursos científicos para niños, programas de radio y videos divulgativos, entre otras actividades.

Paralelamente a su desarrollo profesional y a lo largo de toda su trayectoria, su familia ha desempeñado un papel fundamental. Sus padres, su marido y sus hijos han sido su apoyo e inspiración en todo momento.

En lo tocante a su discurso de ingreso, el tema elegido es más que oportuno. El aumento de la esperanza de vida junto con el descenso de las tasas de natalidad han generado una transformación demográfica sin precedentes, con un incremento exponencial del número de personas mayores de 65 años, situación que cobra una especial relevancia en Galicia, evidenciando la necesidad de contar con sistemas sanitarios y sociales enfocados no solo a prolongar la vida, sino también a mejorar su calidad. En este contexto, la fragilidad en personas mayores ha ganado notable relevancia en las últimas décadas dentro del campo de la gerontología y la salud pública, dando lugar a una creciente investigación que explora su fisiopatología, evaluación, intervención y pronóstico.

Tal y como nos ha ilustrado la Profesora Blanca Laffon en su discurso, la fragilidad no es simplemente el resultado del envejecimiento biológico, sino que representa un estado de envejecimiento acelerado o patológico que involucra una compleja interacción entre factores inflamatorios denominados *inflammaging*, neuromusculares, hormonales, metabólicos y neurocognitivos. A todo ello se suman factores ambientales y de estilo de vida relacionados con el exposoma, que incluyen el consumo de alcohol y tabaco, la dieta, la contaminación ambiental, factores ocupacionales, la polimedicación, factores perinatales, infecciones y carga alostática o el propio microbioma. Por lo que la fragilidad emerge como una medida más precisa de la edad biológica de la persona.

De particular interés resulta también el concepto de fragilidad cognitiva que debe ser entendido como una condición distinta de la demencia o trastornos cerebrales preexistentes y que, además, es potencialmente reversible. Desde esta perspectiva, las personas frágiles cognitivas representan una nueva y potencial diana para implementar estrategias de prevención frente a la demencia.

En el caso concreto de Galicia, como ha indicado en su discurso la nueva Académica, se ha observado una prevalencia especialmente elevada de prefragilidad o estadio prodrómico previo a la fragilidad que alcanza el 72 %, indicando que una proporción significativa de la población mayor gallega se encuentra en riesgo de progresar al síndrome clínico de fragilidad. Estamos pues ante un reto que debemos afrontar conjuntamente desde la investigación científica, las administraciones públicas y la propia sociedad para implementar programas de prevención de la fragilidad que permitan retrasar la pérdida de capacidad funcional y la dependencia.

Del discurso quisiera destacar un mensaje esperanzador, considerando que la fragilidad es un proceso dinámico que puede mejorar o empeorar con el tiempo, de forma que sus efectos negativos pueden ser prevenidos, controlados e incluso revertidos si se detectan en estadios tempranos. La fragilidad, por tanto, se presenta como un factor crítico, ya que constituye una condición reversible en etapas tempranas, lo que la convierte en un objetivo estratégico para acciones preventivas y en la planificación de cuidados geriátricos, tanto en atención primaria como especializada. Es necesario promover la investigación en envejecimiento saludable para desarrollar nuevas estrategias y soluciones, así como políticas de salud pública orientadas a la

prevención y envejecimiento activo y participativo, fomentando entornos más inclusivos y adaptados a las necesidades funcionales de las personas mayores.

Para concluir esta intervención, deseo subrayar que hoy se incorpora a nuestra Academia una investigadora y docente de reconocido prestigio en los ámbitos de la psicobiología y la toxicología. Su trayectoria ejemplar aúna la excelencia académica con una visión multidisciplinar, siempre orientada hacia la investigación aplicada y guiada por una profunda vocación por mejorar la salud y el bienestar de las personas, especialmente en relación con el envejecimiento y la exposición a factores ambientales.

Por todo lo expuesto, me congratulo con la Academia por tan excelente incorporación, que sin duda enriquecerá nuestra corporación. La experiencia, el compromiso y las cualidades humanas de la Profesora Blanca Laffon Lage, serán un valioso impulso para los fines que guían a la Real Academia de Farmacia de Galicia. Solo me resta, querida Blanca, felicitarte con todo mi afecto por tu ingreso como Académica de Número de esta corporación.

He dicho.