

Pablo Ruiz De Gopegui Miguelena

Influencia de la fragilidad en el
pronóstico de pacientes mayores
de 70 años con cirugía del aparato
digestivo y criterios de ingreso en
UCI.

Director/es

Miguelena Bobadilla, José María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

LNFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN EL
PRONÓSTICO DE PACIENTES MAYORES DE 70
AÑOS CON CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO Y
CRITERIOS DE INGRESO EN UCL.

Autor

Pablo Ruiz De Gopegui Miguelena

Director/es

Miguelena Bobadilla, José María

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021



UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO Y CRITERIOS DE INGRESO EN UCI

Autor:

PABLO RUIZ DE GOPEGUI MIGUELENA

Director:

Dr. José María Miguelena Bobadilla

Zaragoza, 2020



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 1 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO Y CRITERIOS DE INGRESO EN UCI

Autor:

PABLO RUIZ DE GOPEGUI MIGUELENA

Director:

Dr. José María Miguelena Bobadilla

Zaragoza, 2020



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 2 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

*A Teresa,
a mi hermana,
a mis padres.*

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 3 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Teresa su apoyo, ayuda y colaboración en la elaboración de esta Tesis. Sin ella no habría sido posible este proyecto.

Agradezco también a mis padres y a mi hermana su confianza depositada en mi y el ejemplo que siempre me han supuesto de trabajo y sacrificio.

Quiero dar las gracias con especial cariño a mi tío y padrino, que además ha sido el director de esta Tesis. Siempre ha estado pendiente de mí durante su elaboración. Me siento muy afortunado por haber trabajado junto a él.

Han sido fundamentales la ayuda y los consejos de mi primo y amigo Javi, también Doctor en Medicina. Él me ha supuesto una fuente de inspiración.

A mi querido amigo y compañero de trabajo, Luisma Claraco;

él me animó a sacar adelante la Tesis, siendo para mí un modelo en lo profesional, pero sobre todo en lo personal. Y por supuesto siempre estaré agradecido al resto de la familia que formamos la UCI Polivalente: Marta Gurpegui, José Ángel de Ayala, Carolina Fuertes, María Jesús Santed y Nacho Tomás, por su apoyo y paciencia durante la elaboración de esta Tesis.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 4 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

El Dr. D. José M^a Miguelena Bobadilla, Profesor Titular de Cirugía, del Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Zaragoza, **hace constar:**

Que la Tesis doctoral titulada:

“Influencia de la fragilidad en el pronóstico de pacientes mayores de 70 años con cirugía del aparato digestivo y criterios de ingreso en UCI”,
presentada por **D. Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena** bajo mi dirección, reúne los requisitos adecuados para optar al título de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Zaragoza, 19 de Diciembre de 2020

Fdo.: José M^a Miguelena Bobadilla



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 5 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

RESUMEN

INFLUENCIA DE LA FRAGILIDAD EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES MAYORES DE 70 AÑOS CON CIRUGÍA DEL APARATO DIGESTIVO Y CRITERIOS DE INGRESO EN UCI

Introducción

El progresivo envejecimiento de la población y la mejoría de la atención sanitaria han favorecido que durante los últimos años se haya producido un aumento considerable de la población de pacientes ancianos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de todo el mundo. Este fenómeno ha llevado al interés por el estudio de la fragilidad en el ámbito de la Medicina Intensiva, pues se trata de un síndrome médico asociado al envejecimiento en el que existe una mayor vulnerabilidad para la aparición de discapacidad y otros eventos de salud adversos incluyendo mortalidad, ante la presencia de un factor estresante externo como lo es la patología crítica.

El grupo más prevalente y a su vez más ampliamente distribuido por las UCIs en lo que a pacientes ancianos se refiere, son los pacientes críticos postoperados del aparato digestivo.

Para estimar el pronóstico y morbimortalidad de los pacientes críticos se emplean clásicamente las escalas de gravedad, destacando la escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), la cual tiene en cuenta la edad del paciente, sus antecedentes patológicos y algunos datos clínicos y analíticos. Sin embargo, no contempla el grado de fragilidad.

En este sentido, la edad, la calidad de vida previa y el nivel de gravedad son herramientas claves en la medicina intensiva para guiar el triage y la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes ancianos. Sin embargo, a penas se tiene en cuenta el grado de fragilidad.

Objetivos

-Analizar la influencia que tiene la fragilidad en la morbimortalidad de los pacientes ancianos ingresados en UCI tras una cirugía digestiva.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 6 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

-Mejorar la capacidad predictiva de mortalidad del APACHE II en los pacientes ancianos incluyendo el estudio de su fragilidad.

Métodos

Estudio prospectivo, observacional y con seguimiento a 6 meses, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. La cohorte inicial la constituye una serie de pacientes sucesivos mayores de 70 años que ingresaron en la UCI inmediatamente después de una intervención quirúrgica sobre el aparato digestivo, bien sea de manera programada o urgente. Se registró en el momento de su ingreso en UCI el nivel de fragilidad y de gravedad. A lo largo del seguimiento se han tenido en cuenta distintas variables pronósticas, tales como las complicaciones quirúrgicas, el destino al alta hospitalaria o la mortalidad. Al cabo de 6 meses de la intervención se ha evaluado el estado basal de los pacientes.

Para la evaluación de la fragilidad se han empleado dos escalas ampliamente validadas y aplicables al paciente crítico: la *Clinical Frailty Scale* (CFS) y el *modified Frailty Index* (mFI). Para estimar la gravedad y la probabilidad de exitus al ingreso en UCI, se ha empleado la escala APACHE II.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 92 pacientes, pero dos de ellos fueron excluidos de los análisis por pérdida de seguimiento a los 6 meses. De los 90 pacientes analizados, 67 fueron hombres (74,4%). La media y la mediana de edad fueron de 77,1 y 76 años (p25-p75: 73-82), comprendiendo un rango de edades desde los 70 hasta los 92 años. El 57% de las intervenciones se realizaron con carácter electivo, el resto fueron urgentes.

La prevalencia de fragilidad fue similar con ambas escalas en la cohorte inicial de pacientes. De esta manera hubo un 22% de pacientes frágiles con la CFS y un 24% con el mFI. El porcentaje de acuerdo observado a la hora de clasificar a los pacientes como frágiles fue del 77,8%, con una concordancia moderada entre ellas (índice kappa 0,38).

Los pacientes frágiles presentaron más complicaciones quirúrgicas, mayor mortalidad y peor calidad de vida que los robustos, siendo la CFS la escala que mejor se relacionó con la morbimortalidad de la muestra.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 7 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Hubo una clara y estadísticamente significativa tendencia lineal hacia una mayor mortalidad a medida que el nivel de fragilidad iba en aumento, tanto en UCI como intrahospitalaria y a los 6 meses. Esta asociación entre fragilidad y mortalidad fue independiente de la edad de los pacientes.

La escala que mejor capacidad de predicción demuestra en cuanto al exitus en UCI es el sistema APACHE II, mientras que un modelo combinado por el APACHE II y la CFS ha sido el que mejor predice la mortalidad intrahospitalaria. En este modelo mejora significativamente el poder predictivo del APACHE II al añadir la escala de fragilidad CFS. En cuanto a la mortalidad a los 6 meses, la combinación de las dos escalas de fragilidad ha resultado el modelo que ha demostrado mayor discriminación.

Conclusiones

El grado de fragilidad de los pacientes críticos mayores de 70 años ingresados en UCI se relaciona con su morbilidad postoperatoria y con la mortalidad precoz, al alta hospitalaria y a los 6 meses de la intervención. Además, esta asociación entre la fragilidad y la morbimortalidad postoperatoria es independiente de la edad de los pacientes.

La *Clinical Frailty Scale* resulta la escala más adecuada para la estimación de la fragilidad en los pacientes críticos quirúrgicos por presentar mayor asociación con la morbimortalidad, por su manejo sencillo y por su reproductibilidad. Además, la evaluación de la fragilidad mediante la *Clinical Frailty Scale* puede mejorar el poder de predicción de mortalidad de la escala APACHE II.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 8 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

RESUMEN (INGLÉS)

INFLUENCE OF FRAGILITY ON THE PROGNOSIS OF PATIENTS OVER 70 YEARS OLD WITH DIGESTIVE SYSTEM SURGERY AND ICU ADMISSION CRITERIA

Introduction

The progressive aging of the population and the improvement in health care, have led to a considerable increase in the population of elderly patients in Intensive Care Units (ICUs) throughout the World in recent years. This phenomenon has led to interest in the study of frailty in the field of Intensive Care Medicine, since it is a medical syndrome associated with aging in which there is a greater vulnerability to the appearance of disability and other adverse health events including mortality, in the presence of an external stressor such as critical pathology.

The most prevalent group and in turn most widely distributed by ICUs in terms of elderly patients, are critical post-operative patients of the digestive system.

Severity scales are classically used to estimate the prognosis and morbidity and mortality of critically ill patients, highlighting the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scale, which takes into account the patient's age, pathological history and some clinical data and analytics. However, it does not consider the degree of frailty.

In this sense, age, previous quality of life, and patient's severity level are key tools in intensive medicine to guide the triage and the therapeutic decision-making in elderly patients. However, the degree of fragility is hardly considered.

Objectives

- To analyze the influence that frailty has on the morbidity and mortality of elderly patients admitted to the ICU after digestive surgery.
- To improve the predictive capacity of APACHE II mortality in elderly patients, including the study of their frailty.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 9 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Methods

Prospective, observational study with a 6-month follow-up, carried out in the Intensive Care Unit of the Miguel Servet University Hospital in Zaragoza. The initial cohort is made up of a series of successive patients over 70 years of age who were admitted to the ICU immediately after a surgical intervention on the digestive system, either on a scheduled or urgent basis. The level of frailty and severity was recorded at the time of admission to the ICU. Throughout the follow-up, different prognostic variables have been considered, such as surgical complications, destination at hospital discharge or mortality. Six months after the intervention, the baseline status of the patients was evaluated.

In order to evaluate frailty, two widely validated scales applicable to the critical patient have been used: the Clinical Frailty Scale and the modified Frailty Index. To estimate the severity and probability of death upon admission to the ICU, the APACHE II scale has been used.

Results

During the study period, 92 patients were included, but two of them were excluded from the analyzes due to loss of follow-up at 6 months. Of the 90 patients analyzed, 67 were men (74.4%). The mean and median age were 77.1 and 76 years (p25-p75: 73-82), comprising an age range from 70 to 92 years. 57% of the interventions were carried out on an elective basis, the rest were urgent.

The prevalence of frailty was similar with both scales in the initial cohort of patients. Thus, there were 22% of frail patients with CFS and 24% with IFm. The percentage of agreement observed when classifying the patients as frail was 77.8%, with a moderate agreement between them (*kappa* index 0.38).

Frail patients presented more surgical complications, higher mortality, and poorer quality of life than robust patients, with the CFS being the scale that was best related to the morbidity and mortality of the sample.

There was a clear and statistically significant linear trend towards higher mortality as the level of frailty increased, both in the ICU and in-hospital and at 6 months. This association between frailty and mortality was independent of the age of the patients.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 10 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

The scale that shows the best predictive capacity regarding death in ICU is the APACHE II system, while a combined model by APACHE II and CFS has been the one that best predicts in-hospital mortality. In this model, the predictive power of APACHE II is significantly improved by adding the CFS frailty scale. Regarding mortality at 6 months, the combination of the two frailty scales has been the model that has shown the greatest discrimination.

Conclusions

The frailty degree of critically ill patients over 70 years of age admitted to the ICU is related to their postoperative morbidity and immediate early mortality, at hospital discharge and 6 months after the intervention. Furthermore, this association between frailty and postoperative morbidity and mortality is independent of the age of the patients.

The Clinical Frailty Scale is the most appropriate scale for estimating frailty in critically ill surgical patients because it has a greater association with morbidity and mortality, because of its simple handling and its reproducibility. In addition, assessment of frailty using the Clinical Frailty Scale may improve the predictive power of the APACHE II scale.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 11 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	I
RESUMEN (INGLÉS)	IV
ÍNDICE	VII
ABREVIATURAS	X
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XV
INTRODUCCIÓN	1
Justificación.....	2
El paciente crítico quirúrgico.....	6
UCI y Medicina Intensiva.....	6
Criterios de ingreso en UCI.....	9
Unidades Quirúrgicas de Cuidados Intensivos.....	14
Índices pronósticos en paciente crítico.....	25
APACHE II.....	26
SAPS II.....	29
MPM.....	31
Fragilidad.....	34
Antecedentes.....	34
Necesidad de una definición.....	35
Fragilidad, discapacidad y comorbilidad.....	40
Fisiopatología de la fragilidad.....	44
Prevalencia de la fragilidad y su impacto en los Sistemas de Salud.....	48
Modelos de fragilidad y herramientas para su evaluación.....	49



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 12 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Fragilidad y paciente crítico quirúrgico.....63

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....70

Hipótesis del estudio.....71

Objetivos del estudio.....71

PACIENTES Y MÉTODOS.....73

Tipo de estudio.....74

Periodo de realización.....74

Selección de la población.....75

 Criterios de inclusión y exclusión.....75

 Forma de reclutamiento.....75

 Procedimiento para la recogida de datos.....76

Variables de estudio.....79

 Variables epidemiológicas.....79

 Variables clínicas.....79

 Variables pronósticas.....79

 Variables postoperatorias de resultado.....80

Análisis estadístico.....82

Aspectos éticos.....84

RESULTADOS.....85

Descripción del grupo de estudio.....86

Prevalencia de fragilidad. Concordancia entre sus escalas de evaluación.87

Resultados obtenidos en las principales variables pronósticas.....89

Resultados obtenidos por análisis bivariantes.....90

Resultados obtenidos mediante modelos de regresión.....96

Análisis de la mortalidad postoperatoria.....97

Capacidad predictiva de los modelos evaluados.....98

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 13 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

DISCUSIÓN	102
Consideraciones metodológicas.....	103
Análisis de los principales hallazgos del estudio.....	111
Mortalidad.....	111
Morbilidad.....	120
Situación al alta hospitalaria y los 6 meses tras la intervención....	126
La paradoja de los pacientes oncológicos.....	127
Cambios en el nivel de fragilidad de nuestros pacientes.....	128
Incorporación de la fragilidad en los pacientes críticos quirúrgicos.....	129
Limitaciones del estudio.....	130
CONCLUSIONES	133
BIBLIOGRAFÍA	135
ANEXOS	161
Anexo I: aprobación por el comité ético de investigación hospitalaria.....	162
Anexo II: escalas empleadas en el estudio.....	163
Anexo III: pacientes del estudio: edad, carácter de la cirugía y puntuaciones obtenidas en las principales escalas.....	167
Anexo IV: artículos publicados relacionados con la investigación.....	170



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 14 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ABREVIATURAS

ABC: Área Bajo a Curva

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

ACV: Accidente Cerebrovascular

AIT: Accidente Isquémico Transitorio

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

AMA: *American Medical Association*

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

ASA: *American Society of Anesthesiologists*

BUN: nitrógeno ureico en sangre

BUPA: *British United Provident Association*

CFS: *Clinical Frailty Scale*

CHSA: *Canadian Study of Health and Aging*

Covid-19: *Coronavirus Disease 2019*

DE: Desviación Estándar

DHEAS: Dehidroepiandrosterona

ECG: electrocardiograma

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EFS: *Emdonton Frail Scale*

EM: Estado Miembro

ERAS: *Enhaced Recovery After Surgery*

ESCID: Escala de Conductas Indicadoras de Dolor

EVA: Escala Visual Analógica

X



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 15 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

FRAIL: Fatigue, Resistance, Aerobic, Illnesses, loss of weight.

GCS: escala de coma de Glasgow (GCS)

HL: *Hosmer-Lemeshow*

IDI: *Integrated Discrimination Index*

Interleuquina 6: IL-6

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IF: Índice de Fragilidad

IQR: Rango Intercuatílico

ISGPF: *International Study Group of Pancreatic Fistula*

mFS: modified Frailty Index (Índice de Fragilidad modificada)

MPM: Mortality Prediction Models

NSQIP: National Surgical Quality Improvement Program

OR: *Odds Ratio*

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C Reactiva

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score II*

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SCA: Síndrome Coronario Agudo

SEMICYUC: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC: Sistema Nervioso Central

SOFA: *Sequential Organ Failure Assesment*

SPPB: Short Physical Performance Battery

SOF: Study of Osteoporotic Fractures Index

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 16 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

TA: Tensión Arterial

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UCIQ: Unidad Quirúrgica de Cuidados Intensivos

UE: Unión Europea



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 17 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de ingreso en UCI basados en el modelo de prioridades.....	11
Tabla 2. Criterios de ingreso en UCI basados en el modelo de diagnóstico.....	12
Tabla 3. Criterios de ingreso en UCI basados en el modelo de parámetros objetivos.....	13
Tabla 4. Pautas ERAS (Enhanced recovery after surgery) propuestas por la Sociedad Española de Medicina Intensiva (SEMICYUC).....	16
Tabla 5. Complicaciones propias de las intervenciones electivas cuyo postoperatorio inmediato cursa habitualmente en UCIQ.....	21
Tabla 6. Clasificación de Clavien-Dindo de las complicaciones quirúrgicas en Cirugía General....	22
Tabla 7. Cálculo de probabilidades de mortalidad del MPM-II (Mortality Prediction Model)-II.....	32
Tabla 8. Cálculo de probabilidades de mortalidad del MPM-II (Mortality Prediction Model)-II a las 24 horas y 48 horas.....	33
Tabla 9. Criterios de fragilidad de Fried. Fenotipo frágil.....	50
Tabla 10. Listado de déficits incluidos en la descripción original del Frailty Index.....	53
Tabla 11. mFI (modified Frailty Index): traducción al español de sus 11 componentes.....	59
Tabla 12. Escala FRAIL (Fatigue, resistance, aerobic, illnesses, loss of weight).....	60
Tabla 13. Cronología de la recolección de datos en el estudio.....	77
Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	86
Tabla 15. Clasificación anatómica de las intervenciones urgentes.....	87
Tabla 16. Grado de concordancia según el valor de Kappa.....	88
Tabla 17. Resultados evaluados al alta de UCI.....	89
Tabla 18. Resultados evaluados al alta hospitalaria.....	89
Tabla 19. Evolución en los 6 meses posteriores a la intervención.....	90
Tabla 20. Complicaciones quirúrgicas durante el ingreso hospitalario.....	92
Tabla 21. Variables pronósticas al alta hospitalaria y a los 6 meses de la intervención.....	94
Tabla 22. Asociación de la patología oncológica con la edad y con el mFI.....	95
Tabla 23. Asociación de la patología oncológica con la condición e “paciente robusto” según la CFS.....	95
Tabla 24. Características de los pacientes según su clasificación en las dos escalas de fragilidad.....	96
Tabla 25. Odds ratio calculadas mediante análisis de regresión logística univariante, comparando los pacientes frágiles y prefrágiles con el grupo de referencia (ref.): pacientes robustos.....	97
Tabla 26. Calibración y poder de discriminación del APACHE II, CFS, mFI y de distintos modelos combinados.....	99
Tabla 27. Comparación del poder de discriminación (área bajo la curva ROC) del APACHE II, CFS, mFI y de los distintos modelos combinados.....	99
Tabla 28. Probabilidades de exitus intrahospitalario estimadas por el modelo que combina APACHE II y CFS.....	100



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 18 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 19 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pacientes en pulmones de acero durante la epidemia de polio de 1952.....	6
Figura 2. Esquema de la puntuación APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II	27
Figura 3. Escala de coma de Glasgow (GCS).....	28
Figura 4. El Sistema SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II.....	30
Figura 5. Evolución del número de artículos anuales publicados en PubMed relacionados con la fragilidad (1979-2019).....	38
Figura 6. Vulnerabilidad de los ancianos: cambio en el estado de salud tras un evento estresante.	39
Figura 7. Prevalencia y concurrencia de fragilidad, discapacidad y comorbilidad en el Canadian Cardiovascular Health Study.....	43
Figura 8. Interrelaciones entre los conceptos de fragilidad, comorbilidad y discapacidad.....	44
Figura 9. “Ciclo de la fragilidad” propuesto por la Dra. Linda P. Fried.....	45
Figura 10. Esquema de cómo las citoquinas inflamatorias y las alteraciones endocrinas favorecen el desarrollo de la sarcopenia.....	46
Figura 11. Clinical Frailty Scale©2009 Versión 1.2.....	56
Figura 12. Formulario de la Clinical Frailty Scale adaptado empleado en este estudio.....	57
Figura 13. Ejecución del Short Physical Performance Battery (SPPB).....	61
Figura 14. Cronograma de trabajo.....	74
Figura 15. Prevalencia de fragilidad en la muestra según la escala empleada.....	88
Figura 16. Diagrama de flujo acerca de la mortalidad observada durante el periodo de seguimiento	97
Figura 17. Mortalidad observada según en nivel de fragilidad.....	98
Figura 18. Comparación de las curvas ROC del APACHE II y el modelo combinado en referencia a su capacidad de predicción de mortalidad intrahospitalaria.....	100
Figura 19. Comparativa de la mortalidad estimada del APACHE II para los pacientes críticos quirúrgicos y no quirúrgicos.....	117



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 20 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

INTRODUCCIÓN



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 21 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Justificación de la investigación

Durante los últimos años ha aumentado de una forma considerable la población de pacientes ancianos en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en todos los países del mundo.

Gracias a la mejoría y avances de la medicina en general, y en concreto a la promoción de la salud pública (erradicación a nivel mundial de enfermedades infecciosas, cambios en el género de vida y campañas de prevención primaria y secundaria), se ha producido un incremento de la esperanza de vida y una mejor calidad de la misma en edades progresivamente superiores.

De esta manera, hace unas décadas era menos frecuente admitir en la UCI a pacientes mayores de 70 o 75 años y someterlos a procedimientos y medidas terapéuticas agresivas, tales como sedación y conexión a ventilación mecánica, tratamientos sustitutivos de la función renal o administración de agentes vasoactivos e inotrópicos. Se actuaba de esta forma debido a las previsiones de la expectativa media de vida y su limitada calidad.

Sin embargo en la actualidad, la edad no es por sí misma un condicionante de ingreso en UCI, admitiéndose en dichas unidades a pacientes ancianos de más de 80 e incluso 90 años: en Estados Unidos y Europa hasta la cuarta parte de los pacientes de cuidados intensivos tiene más de 80 años(1).

En este sentido, según datos de 2019 del Instituto Nacional de Estadística(2), en España se ha constatado un aumento tanto en la esperanza de vida como en la edad media de la población hospitalaria: el 19,1% de los españoles tienen 65 o más años, y el 6,1% son octogenarios, correspondiendo el 55% de las estancias hospitalarias a pacientes de esta edad. Esta población más envejecida presenta una incidencia no desdeñable de cuadros graves como traumatismos severos, patología coronaria aguda o infecciones graves, y por otra parte, de enfermedades oncológicas o cardiovasculares que obligan a una cirugía mayor, requiriendo ambas circunstancias de un ingreso y tratamiento ulterior en UCI.

Concretamente, este grupo de edad es sometido a una intervención quirúrgica con una frecuencia 4 veces mayor(3) que el resto de la población, por lo que un porcentaje considerable de la actividad quirúrgica (electiva y urgente) se va a realizar en estos pacientes, como ocurre en EE UU donde más del 60% de los



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 22 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

pacientes quirúrgicos son mayores de 65 años(4). Estos datos refuerzan la creciente presencia de este grupo de pacientes en Unidades quirúrgicas de Cuidados Intensivos(5)(6), siendo posiblemente la patología quirúrgica abdominal una de las causas más frecuentes de ingreso en UCI(7)(8)(9). En este sentido se incluye tanto a la cirugía programada (mayoritariamente oncológica) como a la cirugía urgente del aparato digestivo, pues tanto las urgencias quirúrgicas digestivas como la patología oncológica digestiva, son eventos cuya incidencia aumenta con la edad(10).

Esta realidad implica la observación en la práctica clínica diaria que pacientes ancianos de similar edad y comorbilidades, sometidos a la misma intervención que les ha llevado a la UCI, presentan una evolución y pronóstico de espectro muy amplio, abarcando desde una recuperación total y vuelta a su situación basal previa, hasta la muerte tras un periodo variable de tratamiento intensivo. Por esta razón se podría presuponer que existen factores distintos a la edad y al cuadro subyacente, que juegan un papel muy importante en la recuperación del paciente frente a estas agresiones o situaciones de estrés.

De hecho, las personas de edad avanzada conforman un grupo muy heterogéneo en cuanto a condición física, capacidad funcional y cognitiva, nivel de dependencia y circunstancias socioeconómicas. Estas diferencias son las que en muchas ocasiones nos inducen a realizar de manera subjetiva una estimación de la edad biológica de los pacientes, bien añadiendo o quitando años a su verdadera edad cronológica: este fenómeno apoyaría que la edad cronológica no sea un condicionante “per se” de indicación de determinadas intervenciones y/o admisión en UCI(11). Dichas diferencias siempre han sido reconocidas en el ámbito médico, y no fue hasta los años 80 cuando se empezaron a considerar de un modo más objetivo a través del concepto de fragilidad.

De manera intuitiva es fácil hacerse una idea de lo que nos referimos al hablar de la fragilidad de una persona o paciente en particular, sin embargo todavía no existe una definición única y universalmente aceptada de la misma. Como se expresa en un comentario editorial del *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* en diciembre de 2014: “*Frailty: It's hard to define, but you know it when you see it*”(12).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 23 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

El consenso actual considera la fragilidad como un síndrome médico asociado al envejecimiento, que resulta de un deterioro general de la reserva fisiológica del organismo y en el que existe una mayor vulnerabilidad a la aparición de discapacidad, mortalidad o eventos de salud adversos, especialmente ante la presencia de un factor estresante externo(13)(14), como puede ser una cirugía. De esta manera, los individuos frágiles presentan un riesgo aumentado de caídas, discapacidad, hospitalización, deterioro cognitivo, complicaciones postoperatorias y mortalidad(15)(16)(17)(18).

Teniendo en cuenta que los pacientes ancianos presentan una incidencia mayor de complicaciones postoperatorias que condicionan mayor necesidad de UCI y estancias más prolongadas, y por otra parte, siendo la UCI un recurso limitado y con importantes costes(19), resulta fundamental analizar el pronóstico y los resultados postoperatorios de esta población con el fin de racionalizar los recursos.

Así, aunque clásicamente se emplean escalas de gravedad para estimar la morbimortalidad de los pacientes críticos (tanto quirúrgicos como médicos), existe evidencia de que en los ancianos la fragilidad influye en su pronóstico tras un evento de estrés como puede serlo una cirugía mayor(17)(20)(21)(4)(22). Por lo tanto las escalas de gravedad y fragilidad describen de forma transversal la situación de un paciente desde distinto prisma, sin embargo ambas dan información acerca de su pronóstico.

Por ello cabría preguntarse qué escalas predicen mejor los resultados de estos pacientes, o si unas pueden potenciar a otras para obtener una mayor precisión en términos de morbimortalidad.

Ante estos interrogantes nos hemos planteado analizar los resultados de la cirugía mayor del aparato digestivo en los pacientes ancianos que han requerido ingreso en UCI en el postoperatorio inmediato, dado que es la causa más frecuente de su ingreso en estas unidades(7)(9)(8). De esta forma, obtendremos una muestra homogénea en cuanto a edad y a patología principal, y se considerarán dos variables fundamentales: la gravedad y la fragilidad.

Para cuantificar esta última emplearemos dos escalas representativas de dos de los tres modelos teóricos de fragilidad más importantes actualmente, lo que nos permitirá comprobar cuál se adecúa mejor a nuestra población. Finalmente

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 24 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

podremos plantear si la estimación de la fragilidad preoperatoria y la gravedad, ayudarían a racionalizar los recursos en los pacientes ancianos con patología quirúrgica abdominal.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 25 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

El paciente crítico quirúrgico

1. UCI y Medicina Intensiva

La existencia de las Unidades de Cuidados Intensivos y en sí, de la medicina intensiva nace por la evidencia de que los pacientes en estado de gravedad secundario a una agresión que pone en peligro su vida pueden recibir un tratamiento más meticuloso y una vigilancia más estrecha si se agrupan en áreas específicas del hospital con personal especializado. Fue en 1860, *Florence Nightingale* (precursora de la enfermería moderna) la primera en advertirlo, señalando las ventajas de establecer un área del hospital para la recuperación del paciente tras la cirugía.

Como tal, el inicio histórico del desarrollo de la UCI es controvertido. La primera descripción corresponde a la unidad de recuperación postquirúrgica, presente en los años veinte del pasado siglo en el hospital *Johns Hopkins* de *Baltimore*, USA, aunque se postula que la primera UCI data de 1940 cuando el neurocirujano *Dr. W. E. Dandy* abrió una unidad de cuatro camas, específica para cuidados postoperatorios neuroquirúrgicos en ese mismo hospital(23). En Alemania las primeras UCIs postquirúrgicas datan de 1930(24).

Durante la II Guerra Mundial, se establecieron unidades de *shock*, para la resucitación y cuidados postquirúrgicos de los soldados heridos en batalla. Tras la guerra, por el déficit de personal de enfermería, se empezaron a agrupar los pacientes postoperados en unidades de recuperación postquirúrgica, que se extendieron a todos los hospitales por sus buenos resultados.

Otro hito detonador de las UCIs fue el desarrollo de la ventilación mecánica. Aconteció a lo largo de los años 50, tras la experiencia satisfactoria en Dinamarca durante la epidemia de poliomielitis de 1952 donde se traqueostomizó y ventiló manualmente a los pacientes con parálisis bulbar(25)(figura 1). Este hecho condujo a la organización de unidades para cuidados respiratorios.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 26 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



Figura 1. Pacientes en pulmones de acero durante la epidemia de polio de 1952. Fuente: Patenting the Sun, de Jane S. Smith, Morrow, 1990. Autor: Rancho Los Amigos Medical Center, Downey, California.

Con los citados precedentes de cuidados especiales postquirúrgicos y respiratorios (con el desarrollo de la ventilación mecánica), y con los avances de la medicina, se desarrolló la UCI general para paciente grave (incluyendo el postoperatorio). Fue concebida como unidad de enfermería para vigilancia y tratamiento intensivo en un lugar ajeno a la sala (o planta) de hospitalización convencional; tuvo un importante desarrollo a finales de los años 50 y década de los 60, presentando notables diferencias en su diseño, organización y gestión con respecto a las primeras unidades(26).

En 1958, aproximadamente sólo un 25% de los hospitales de más de 300 camas tenían UCI, mientras que al final de los 60 la mayoría ya disponían de ella. En 1961 un estudio canadiense mostró el impacto de esta unidad sobre la reducción de la mortalidad(27). En 1970 se crea la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos (*Society of Critical Care Medicine: SCCM*).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 27 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Finalmente, en 1978 *Williamson*(28) fijó los criterios que fundamentan y justifican la existencia de las distintas especialidades médicas. Según *Williamson*, las razones que permiten la aparición de una nueva especialidad médica son:

- La existencia de un cuerpo de doctrina que le sea específico.
- El desarrollo, adquisición y dominio de las técnicas y habilidades que permitan la aplicación de dicho cuerpo de doctrina.
- Una presión social que demande la actividad considerada.

Fue en aquel momento y gracias a los citados antecedentes, cuando nació la Medicina Intensiva como una necesidad de asistencia especializada en el enfermo en situación crítica real o potencial.

En ese mismo año en España, la Ley de Especialidades (Real Decreto 2015/1978) reconoce una especialidad primaria denominada Medicina Intensiva. En 1982 se crea la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos (*European Society of Intensive Care Medicine*: ESICM).

Desde entonces se ha acumulado una cantidad considerable de evidencia que apoya la existencia de esta especialidad(29)(30)(31).

Paralelamente y de la mano del desarrollo de la especialidad de medicina intensiva, se establecieron en el mundo desarrollado dos modelos de UCI: *UCI abierta* (unidad de enfermería con organización similar a la de la hospitalización convencional donde la patología principal de cada paciente determina el especialista a su cargo) o *UCI cerrada* (cuando los médicos responsables pertenecen a la unidad, es decir, que los pacientes están al cargo de especialistas en medicina intensiva).

Los primeros países en adoptar el modelo de UCI cerrada fueron Australia y Nueva Zelanda seguidos en Europa por Suiza, Francia y España. En Norteamérica, a finales de los años sesenta se adoptó el modelo de UCI abierta estando integrada por distintas especialidades primarias: pediatría, anestesiología, neumología, cirugía, cardiología y medicina interna.

Pero los avances tecnológicos y fisiopatológicos en el paciente crítico, junto con la necesidad asistencial en este campo, propiciaron la «especialización» de estas especialidades primarias mediante el conocido sistema de *fellowships*, con un abordaje multidisciplinario y flexible, con «pasarelas» de ida y vuelta en la vida laboral y adaptable a la necesidad asistencial y a la oferta laboral en cada momento;

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 28 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

así se estructuró la *Critical Care Medicine* (CCM), a partir de las citadas especialidades primarias, constituyéndose en una supraespecialidad multidisciplinaria y con una certificación oficial como *Board in CCM* mediante pruebas de evaluación, que valida como *Fellow* del *American College of Critical Care Medicine* (ACCM)(32); de esta forma se pasó en EEUU al modelo actual de UCI cerrada.

Una evolución similar tanto de las UCI como de la especialidad de medicina intensiva se dio en Alemania, Bélgica y Escandinavia. Recientemente ha ocurrido lo mismo en China(33).

En la actualidad, de los grandes países europeos sólo Reino Unido queda por definir su modelo de UCI y su plan de especialización en Cuidados Intensivos.

Con estos antecedentes, la UCI podría definirse como el área de asistencia cuyo fundamento es la atención integral del enfermo susceptible de recuperación que presenta disfunción actual o potencial de uno o varios órganos, suponiendo ello una amenaza para su vida. Mediante el ejercicio de la medicina intensiva se ofrece a estos pacientes una atención sanitaria ajustada a sus necesidades, de calidad y de la manera más segura posible, garantizando que sea adecuada, sostenible, ética y respetuosa con su autonomía.

2. Criterios de ingreso en UCI

La definición de UCI delimita los dos criterios clave para la admisión de pacientes en esta unidad: que precisen de un elevado nivel de cuidados y vigilancia, y que sean recuperables.

En un intento de concretar en qué consiste “un elevado nivel de cuidados” se han adoptado los niveles de cuidados de la clasificación del *Department of Health* del Reino Unido, que se rigen por atenderse a las necesidades asistenciales del paciente(34). Se definen conforme a dicha clasificación, los niveles 3 y 2 de cuidados críticos:

- Nivel 3: paciente que requiere soporte respiratorio avanzado o soporte respiratorio básico junto con soporte a dos sistemas orgánicos, al menos. Este nivel incluye al paciente complejo que requiere soporte por fallo multiorgánico.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 29 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- Nivel 2: paciente que requiere observación más frecuente o intervención, incluido el soporte de un sistema orgánico; paciente que requiere cuidados postoperatorios; o el paciente que proviene de niveles más altos de cuidados.

En segundo lugar, atendiendo de nuevo a la definición que hemos aceptado de UCI, se hace referencia al “enfermo en estado crítico susceptible de recuperación”: en base a esta condición, en España no se han publicado hasta la fecha criterios de ingreso en UCI consensuados. Sin embargo, la práctica diaria se basa ampliamente en las recomendaciones publicadas en 1999 por la *American College of Critical Care, Society of Critical Care Medicine*(35) estableciendo tres modelos principales:

i. Modelo de prioridades (tabla 1):

Está basado en identificar y diferenciar los pacientes que más pueden beneficiarse del ingreso en UCI (prioridad 1) de los que no van a beneficiarse (prioridad 4), teniendo en cuenta la condición de “paciente susceptible de recuperación”.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 30 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 1. Criterios de ingreso en UCI basado en el modelo de prioridades. Tomado y traducido de las guías de admisión, alta y triaje en UCI del Colegio Americano de Cuidados Críticos. American College of Critical Care, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Crit Care Med 1999; 27:633-8

<p>Prioridad 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de prioridad: alto Tipo de enfermo: pacientes críticos e inestables, con necesidad de monitorización y tratamiento intensivo que no puede aplicarse fuera de la UCI. En general incluiría enfermos críticos con una o más disfunciones orgánicas. No hay límites establecidos para la extensión del tratamiento que los pacientes van a recibir, por ejemplo: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con insuficiencia respiratoria aguda postoperatoria que requieren ventilación mecánica. Pacientes con shock o pacientes hemodinámicamente inestables que requieren monitorización invasiva y/o fármacos vasoactivos. Pacientes con insuficiencia renal que requieren de técnicas de depuración continua extracorpórea. <p>Prioridad 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de Prioridad: alto Tipo de enfermo: enfermos críticos que requieren monitorización intensiva y que en un principio pueden requerir una intervención inmediata solo posible en la UCI. No suele haber límites terapéuticos tampoco en estos pacientes, por ejemplo, pacientes con comorbilidades previas que desarrollan patología médica o quirúrgica aguda. 	<p>Prioridad 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de prioridad: medio Tipo de enfermo: enfermo crítico, inestable pero con una capacidad de recuperación reducida por su enfermedad de base o por la naturaleza de su enfermedad aguda. Estos pacientes pueden recibir tratamiento intensivo para el tratamiento de su enfermedad aguda, pero pueden establecerse limitaciones terapéuticas (terapia intensiva condicionada), por ejemplo (No-RCP, no inicio de fármacos vasoactivos, no diálisis), por ejemplo, paciente con carcinoma metastásico con cualquier complicación. <p>Prioridad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel de prioridad: bajo Tipo de enfermo: <ul style="list-style-type: none"> Enfermos que se encuentran «demasiado bien para beneficiarse». En este caso se considera el ingreso de pacientes que no cumplen criterios de UCI pero sí requieren una vigilancia superior a la que puede ofrecerse en planta de hospitalización convencional. Enfermos que se encuentran «demasiado graves para beneficiarse». Enfermos con escasas probabilidades de requerir una intervención inmediata o en situación terminal, irreversibles y en situación de muerte inminente. Estado vegetativo, muerte encefálica excepto donante de órganos. Sólo ingresarían en casos muy especiales o ante la posibilidad de que fueran donantes de órganos.
RCP, reanimación cardiopulmonar; UCI, unidad de cuidados intensivos	

ii. Modelo de diagnóstico:

En él se definen determinados diagnósticos agrupados por sistemas, cuyo ingreso estaría indicado en un servicio médico integral como lo es la Unidad de Medicina Intensiva (tabla 2).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 31 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 2. Modelo de diagnóstico. Tomado y traducido de las guías de admisión, alta y triaje en UCI del Colegio Americano de Cuidados Críticos. American College of Critical Care, Society of Critical Care Medicine. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Crit Care Med 1999; 27:633-8

Sistema circulatorio

- Parada cardíaca recuperada.
- Infarto agudo de miocardio (IAM) complicado.
- Shock cardiogénico.
- Insuficiencia cardíaca congestiva aguda con disfunción respiratoria y/o necesidad de soporte hemodinámico.
- Emergencias hipertensivas.
- Síndrome coronario agudo (SCA), especialmente si asocia arritmias, inestabilidad hemodinámica o dolor torácico persistente.
- Taponamiento pericárdico con inestabilidad hemodinámica.
- Síndrome aórtico (disección aórtica tipo A y/o B)
- Arritmias complejas con inestabilidad hemodinámica o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Bloqueo auriculoventricular completo.

Sistema respiratorio

- Insuficiencia respiratoria severa que requiera:
 - monitorización estrecha
 - cuidados de enfermería no disponibles en plantas de hospitalización.
 - aporte de oxígeno en alto flujo o mediante ventilación mecánica.
- Tromboembolismo pulmonar con inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria.
- Hemoptisis masiva.

Trastornos neurológicos

- Coma: metabólico, tóxico o anóxico.
- Ictus cerebro-vascular agudo con disminución del nivel de consciencia.
- Hemorragia subaracnoidea y sus complicaciones (vasoespasma, resangrado e hidrocefalia aguda).
- Hematoma intraparenquimatoso
- Meningitis con alteración del nivel de consciencia y/o compromiso respiratorio.
- Trastornos neuromusculares o del sistema nervioso central (SNC) con deterioro neurológico o respiratorio.
- Estatus epiléptico
- Muerte cerebral o su posibilidad en pacientes que son potenciales donantes de órganos.
- Traumatismo craneoencefálico grave.

Intoxicaciones

- Inestabilidad hemodinámica secundaria a la intoxicación.
- Alteración del nivel de consciencia con inadecuada protección de la vía aérea.
- Crisis convulsivas.

Trastornos gastrointestinales

- Hemorragia digestiva que condiciona inestabilidad hemodinámica, respiratoria o politransfusión.
- Insuficiencia hepática aguda.
- Pancreatitis aguda grave.
- Perforación esofágica con mediastinitis.

Endocrino

- Cetoacidosis diabética complicada con inestabilidad hemodinámica, alteración del nivel de consciencia, disfunción respiratoria o acidosis grave.
- Tormenta tiroidea o coma mixedematoso con inestabilidad hemodinámica.
- Estado hiperosmolar con coma o inestabilidad hemodinámica.
- Insuficiencia suprarrenal aguda con inestabilidad hemodinámica.
- Hipercalcemia grave con alteración del nivel de consciencia y/o que precise monitorización hemodinámica.
- Hipo- o hipernatremia con convulsiones o alteración neurológica.
- Hipo- o hipermagnesemia con compromiso hemodinámico o arritmias.
- Hipo- o hipercalcemia con arritmias o debilidad muscular.
- Hipofosfatemia con debilidad muscular.

Renales

- Insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada que requiere diálisis urgente (y no se dispone de ello en planta de hospitalización).

Quirúrgicos

- Postoperatorio de pacientes que precisen soporte ventilatorio, monitorización hemodinámica o cuidados extensos de enfermería.

Miscelánea

- Shock séptico o sepsis grave.
- Monitorización hemodinámica.
- Pacientes que precisen cuidados exhaustivos de enfermería.
- Otros: casi-ahogamiento, pacientes grandes quemados, golpe de calor y otras alteraciones de la regulación de la temperatura central (hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno, hipotermia,...).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 32 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

iii. Modelo de parámetros objetivos (tabla 3):

En él se establecen por consenso y de forma arbitraria determinadas alteraciones de los signos vitales, valores de laboratorio, signos radiológicos o electrocardiográficos, o signos físicos de comiendo agudo.

Tabla 3. Criterios de ingreso en UCI basados en el modelo de parámetros objetivos. Tomado y traducido de las guías de admisión, alta y triaje en UCI del Colegio Americano de Cuidados Críticos.

<p>Signos vitales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulso <40 o >150 lat./min • Presión arterial sistólica <80 mmHg o 20mmHg inferior a la presión basal • Presión arterial media <60 mmHg. • Presión arterial diastólica >120mmHg • Frecuencia respiratoria >35 resp./min 	<p>Radioimagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia cerebral, ictus isquémico o contusión con alteración del estado de consciencia o focalidad neurológica • Rotura de víscera, vejiga, hígado, varices esofágicas con inestabilidad hemodinámica • Disección aórtica
<p>Hallazgos clínicos (de inicio agudo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anisocoria en paciente inconsciente • Quemado >10% de la superficie corporal • Anuria • Obstrucción de la vía aérea • Disminución del grado de consciencia o coma • Convulsiones de repetición • Cianosis • Pulso paradójico 	<p>Electrocardiograma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio • Taquicardia ventricular mantenida o fibrilación ventricular • Bloqueo cardiaco completo
<p>Datos de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sodio plasmático <110mEq/l o >170mEq/l • Potasio plasmático <2mEq/l o >7mEq/l • PaO₂ <50mmHg • pH <7,1 o >7,7 • Glucosa >800mg/dl • Calcio >15mg/dl • Concentraciones tóxicas de fármacos u otras sustancias en paciente inestable o con alteración de la consciencia 	

Los modelos y criterios de ingreso en UCI tienen una gran limitación, pues no tienen en cuenta características primordiales de los pacientes como son la edad, la fragilidad, la calidad de vida subjetiva, la esperanza de vida o los antecedentes patológicos (por ejemplo, la presencia concomitante de enfermedades oncológicas terminales). Además tampoco cuentan con el juicio clínico y el criterio del intensivista: pronóstico considerando las comorbilidades, oportunidad, disponibilidad, etc... Si fuera así se podría cometer el error de ingresar a pacientes graves pero no recuperables, o de llevar a cabo medidas fútiles que incurriesen en el encarnizamiento terapéutico.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 33 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Por todo ello es necesaria la flexibilidad en la toma de decisiones teniendo en cuenta que ésta recae en última instancia sobre el intensivista, y en la que influyen su experiencia y sus conocimientos profesionales, además de los principios de bioética (principio de autonomía, principio de beneficencia, principio de no maleficencia y principio de justicia).

Por último, tan importante como tomar la decisión adecuada es procurar que paciente y familiares la comprendan y acepten.

3. Unidades Quirúrgicas de Cuidados Intensivos (UCIQ):

3.1 Justificación y objetivos de la existencia de las UCIQ:

En su evolución hasta la actualidad se han especializado las UCIs en distintos grupos o perfiles de pacientes críticos (según sea la naturaleza del cuadro de gravedad amenazante de su vida). Esto ha tenido lugar sobre todo en los hospitales de tercer nivel dotados de numerosas especialidades médicas, donde se suman gran cantidad de pacientes hospitalizados y por lo tanto es necesario un número alto de camas de UCI, dividiéndose éstas en distintas Unidades. Entre otros, estos hospitales ofrecen servicios concretos como la atención de urgencias neuroquirúrgicas, cirugía cardíaca y de los grandes vasos, técnicas de oxigenación extracorpórea, unidades de hemodinámica y radiología intervencionista con atención continuada, trasplante de distintos órganos, atención a pacientes grandes quemados o cirugía oncológica compleja.

De esta forma, los pacientes críticos en estos centros son atendidos en Unidades de Cuidados Intensivos especializadas. Actualmente en España se pueden distinguir las siguientes: Unidades Coronarias, Unidades Quirúrgicas, Unidades Polivalentes, Unidades de Posoperatorio Cardíaco, Unidades de Politraumatizados y Grandes Quemados, Unidades de Neurocríticos, UCI Pediátrica, UCI Neonatal. En este sentido los intensivistas se subespecializan adquiriendo una serie de conocimientos y adiestrándose en técnicas enfocadas al tratamiento específico que requieren por sus peculiaridades, los pacientes críticos de las distintas unidades.

Las UCIQ han sido desarrolladas porque una fuente importante de pacientes que precisan ingreso en UCI lo hacen en su periodo postoperatorio inmediato, conformando de esta manera un conjunto de pacientes críticos (o potencialmente



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 34 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

críticos) con unas peculiaridades que los hacen distintos del resto. Estas diferencias vienen determinadas por la importante tasa de complicaciones postoperatorias que pueden presentarse en estos pacientes; las cuales se beneficiarían tanto de una prevención eficaz como de un diagnóstico y tratamiento precoz. Estos objetivos solo se conseguirán si el paciente se encuentra ingresado en UCI durante el periodo postoperatorio inmediato.

Los pacientes quirúrgicos candidatos a ingresar en una UCIQ se pueden dividir en cuatro grupos:

1. Pacientes con cirugía mayor electiva, en los cuales de antemano se conoce que requerirán cuidados especiales por la complejidad de la intervención.
2. Pacientes sometidos a cirugía de urgencia que ingresarán directamente desde quirófano a UCI por inestabilidad de sus constantes vitales condicionadas por situaciones de sepsis, sangrado importante con politrasfusión, afectación respiratoria, neurológica, etc...
3. Pacientes con cirugía electiva programada, sin previsión a priori de ingreso en UCI, pero que por una o varias complicaciones inherentes al procedimiento quirúrgico, por la complejidad del procedimiento o por los hallazgos durante la cirugía, requieran vigilancia estrecha.
4. Pacientes quirúrgicos que durante su periodo de recuperación en la planta de hospitalización presentan complicaciones bien sean de índole médico o quirúrgico (necesitando en ocasiones reintervención), condicionándoles una situación de gravedad que requiere su admisión en UCIQ.

Centrándonos en el primer grupo de pacientes, en España son intervenidos 2,1 millones de pacientes al año(36). En su mayoría el riesgo quirúrgico es asumible y no se prevén eventos adversos, y sin embargo se estima que las complicaciones postoperatorias causan de 3 a 12 millones de muertes en el Mundo cada año(37), lo que resulta en uno de los principales motivos de mortalidad(38).

Distintos estudios de Unidades de Reanimación y de UCIQ publican datos en los que las complicaciones postoperatorias generales en cirugía programada (independientemente del órgano o sistema intervenidos) aparecen en torno al 23% de los casos(39) siendo las más frecuentes y a su vez las más inocuas, las náuseas y los vómitos (10-30%), las complicaciones respiratorias de la vía aérea superior



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 35 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

(7%), la hipotensión y/o inestabilidad hemodinámica (3%), las arritmias y eventos coronarios (2%), la hipertensión (1%) y el delirium (0,6%).

Con la intención de evitar las complicaciones y acelerar la recuperación postoperatoria minimizando el estrés catabólico generado por la cirugía mayor abdominal, existen unas pautas generales para llevar a cabo en las UCIQ denominadas de “Rehabilitación temprana tras la cirugía” o “*Enhanced recovery after surgery* (ERAS)” que se resumen en la tabla 4 y entre las que se incluyen:

Tabla 4. Pautas ERAS propuestas por la Sociedad Española de Medicina Intensiva SEMICYUC). La unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio de cirugía mayor abdominal (36).

RECOMENDACIONES	DESCRIPCIÓN	BENEFICIOS
<u>Oxigenoterapia</u>	Fio ₂ 0,5-0,6 las primera 2 horas	Descenso incidencias náuseas, vómitos y tasa infección herida quirúrgica
<u>Monitorización</u>		
Bajo riesgo	ECG, pulsioximetría, presión arterial, temperatura, glucemia, diuresis, débito drenajes, balance hídrico	
Alto riesgo	Monitorización continua semiinvasiva	Gestión adecuada de fluidos
<u>Analgesia</u>	Monitorización escala EVA Valoración catéter epidural Analgesia multimodal Antiinflamatorios no esteroideos	Control sensación dolor Reducción incidencia y duración ileo postoperatorio Disminución de efectos secundarios y mayor efectividad Reducción consumo opioides
<u>Fluidoterapia</u>	Aporte específico individualizado → 30-60ml/h guiado por hemodinámica Conseguir balance equilibrado	Más seguro. Menos dehiscencia de suturas
<u>Profilaxis antibiótica</u>	Administración 2ª dosis cuando intervenciones prolongadas o pérdidas del 50% de la volemia	Descenso de infección herida quirúrgica
<u>Profilaxis trombosis venosa profunda</u>	Enoxaparina 40mg/24h subcutáneo Dalteparina 5.000 UI subct/24h Fondaparinux 2,5 mg subct/24h Obesos: 60 mg subct/24h Riesgo sangrado: medias compresión neumática	Evitar enfermedad tromboembólica y tromboembolismo pulmonar
<u>Control glucémico</u>	Mantener valores entre 110-150 mg/dl	Descenso de complicaciones postoperatorias
<u>Sondas nasogástricas e ingesta oral</u>	Evitar uso rutinario de sondas nasogástricas Ingesta precoz en las primeras 24 horas	Descenso estancia hospitalaria y reducción mortalidad
<u>Drenajes</u>	Retirada de drenaje de forma precoz en menos de 48 horas	Descenso complicaciones pulmonares, trombosis, etc.
<u>Movilización</u>	Movilización precoz a las 8 horas de la cirugía	

ECG: electrocardiograma; EVA: escala visual analógica; Fio₂: Fracción inspirada de oxígeno



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 36 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

De las pautas citadas en la tabla, por su importancia en el pronóstico postoperatorio, se desarrollan brevemente las siguientes:

- Oxigenoterapia y manejo respiratorio:

Algunos autores asocian el uso de una fracción inspirada de O₂ elevada (80%) durante las primeras 6 horas del postoperatorio con una disminución de la tasa de infecciones de la herida quirúrgica; sin embargo, la evidencia disponible no permite su recomendación taxativa(40).

Por otra parte, el dolor postoperatorio lleva a evitar a los pacientes las inspiraciones profundas y la movilización de secreciones respiratorias mediante la expectoración: de esta forma se producen pequeñas atelectasias pulmonares que favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y la neumonía nosocomial. Mediante el uso de inspirómetros incentivados se previenen estos fenómenos. Además es vital una correcta analgesia postoperatoria.

- Monitorización:

En pacientes postoperados, ya extubados y sin comorbilidades (ASA I, II) la monitorización debe incluir sus constantes vitales: frecuencia cardíaca, pulsioximetría, presión arterial no invasiva, temperatura central, glucemia, diuresis horaria y administración de fluidos (balances parciales).

Mención a parte merece la monitorización en las primeras horas postoperatorias del débito de los drenajes. Es primordial tener una constancia horaria tanto de la cantidad como de las características del débito de los drenajes.

En pacientes de elevado riesgo con comorbilidades cardiovasculares y/o respiratorias se debe valorar el uso de monitorización semiinvasiva mediante presión arterial invasiva (mediante catéter arterial, generalmente insertado en la arteria radial), dispositivos basados en el análisis de la onda de pulso, medición de la variación de volumen sistólico, bioimpedancia transtorácica o Doppler esofágico.

- Analgesia:

Una adecuada analgesia postoperatoria es de vital importancia para asegurar una eficiente eliminación de secreciones respiratorias. También lo es para garantizar una movilización precoz del paciente o para prevenir el delirium. El dolor postoperatorio puede diagnosticarse mediante algunas herramientas: si el paciente



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 37 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

está consciente se prefiere usar la Escala Visual Analógica (EVA), para pacientes sedados se prefiere emplear la escala de conductas indicadoras de dolor (ESCID).

En la cirugía abdominal abierta el uso de analgesia epidural a nivel torácico ha demostrado ser una intervención eficaz para reducir la incidencia y la duración del íleo postoperatorio(41). Esto es debido a que el anestésico epidural bloquea el sistema simpático y a que por otra parte se minimiza la administración de los opiáceos por vía sistémica. Además de esta manera el paciente está más colaborador y con mayor nivel de consciencia en las primeras horas postoperatorias, ayudando todo ello a una eficaz movilización de secreciones respiratorias.

Otra medida encaminada a disminuir el uso de opiáceos (y así evitar el íleo postoperatorio) el uso de antiinflamatorios no esteroideos como terapia coadyuvante, imponiéndose en la actualidad las modalidades analgésicas sin opiáceos.

- Fluidoterapia y perfusión tisular:

Se ha demostrado que la sobrecarga de sal y agua afecta a la integridad anastomótica. Además, el íleo y el aumento de las complicaciones postoperatorias que conducen a una estancia hospitalaria prolongada se han relacionado con balances hídricos postoperatorios alejados de cero(42)(43). En general, se ha demostrado que las complicaciones postoperatorias aumentan cuando el incremento de peso en el período postoperatorio supera los 2,5 Kg (indicativo de una sobrecarga acumulada de líquido de 2,5 litros). Por ello es de vital importancia monitorizar estrechamente (de forma horaria) la diuresis del paciente, así como otras pérdidas y entradas de líquidos (drenajes, pérdidas insensibles por sudor o respiración), para mantener un balance hídrico diario próximo a cero. Esta medida va encaminada a conseguir una adecuada perfusión tisular, pues es de vital importancia para asegurar una buena cicatrización y un buen resultado de las anastomosis digestivas.

Otras medidas encaminadas a conseguir una adecuada perfusión tisular son:

- Controlar los niveles de hemoglobina: el sangrado perioperatorio en cirugía mayor del aparato digestivo es frecuente, siendo necesaria en ocasiones la transfusión de hemáties.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 38 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- Mantener una tensión arterial suficiente que asegure la adecuada perfusión tisular: para ajustar la tensión arterial a las necesidades tisulares puede ser necesaria la infusión intravenosa continua de vasopresores, de inotropos o de fluidos intravenosos.
- Asegurar una presión de oxígeno en sangre arterial que garantice su liberación a nivel periférico en cantidades suficientes.

3.2 UCIQ. Pacientes y resultados generales: tipos de cirugía, estancia, complicaciones.

La decisión de admitir a un paciente en la UCI después de la cirugía electiva a menudo es multifactorial, e incluye razones que no se captan fácilmente en los datos administrativos, como eventos perioperatorios inesperados, inquietudes del equipo clínico, necesidad de monitorización estrecha y la disponibilidad de camas en la UCI(44). En el caso de pacientes con intervenciones urgentes o con complicaciones perioperatorias, a priori su ingreso en UCI estaría más justificado porque fácilmente se podrían cumplir criterios de ingreso incluidos en los tres modelos citados previamente (por ejemplo: inestabilidad hemodinámica, sepsis severa o insuficiencia respiratoria grave).

En general, existe consenso clínico en que las siguientes intervenciones sobre el aparato digestivo por su complejidad y potenciales complicaciones tanto locales (hemorragia postoperatoria, dehiscencia de anastomosis, peritonitis secundaria) como sistémicas (fracaso hepático agudo, shock séptico, coagulopatía,...) requieren de un manejo postoperatorio de rutina en UCIQ:

1. Esofagectomías con tratamiento actínico previo.
2. Hepatectomías ampliadas sobre todo tras agresivos ciclos de quimioterapia previa.
3. Cirugía pancreática: duodenopancreatectomías
4. Peritonectomías combinadas con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

En esos casos, se podría controlar de forma muy precisa y optimizar la administración de fluidos y la estabilización hemodinámica, la detección precoz de complicaciones infecciosas, el control del dolor, el sangrado y la coagulación, la



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 39 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) o la insuficiencia respiratoria postoperatoria, entre otros objetivos del postoperatorio inmediato.

Según un trabajo publicado en *Lancet*(45), la mortalidad hospitalaria en el postoperatorio de cirugía no cardíaca en Europa es del 15%, debiéndose a las complicaciones mayores de estos tipos de cirugías. Éstas se producen por dos motivos fundamentales: por la complejidad de la intervención quirúrgica y por la edad y comorbilidades de los pacientes, produciéndose el 80% de las muertes en los pacientes más ancianos y con más comorbilidades a pesar de su admisión postoperatoria en UCI(46). Las afecciones crónicas que a menudo afectan a los resultados postoperatorios incluyen: diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las principales complicaciones mayores de la cirugía del aparato digestivo son:

- Infección de la herida quirúrgica: es la más frecuente de las infecciones nosocomiales en los países en vías de desarrollo, y segunda más frecuente en los desarrollados. Se estima una incidencia entre el 1,21% al 26%, con una mortalidad del 14%(47).
- Dehiscencia de la pared abdominal: tiene una incidencia relativamente baja, 0,4% y un 3,5%, pero con una mortalidad tan alta como el 45%. Requiere de reintervenciones y prolonga la estancia hospitalaria.
- Fuga anastomótica: es una de las complicaciones mayores más importantes. En la cirugía colorrectal tiene una incidencia del 3-19%(48) con una mortalidad histórica del 6-22%; pero actualmente se ha visto reducida al 10%(49) gracias a los avances técnicos en cirugía. En la cirugía esofágica, la fuga anastomótica se da con una frecuencia de hasta el 40%, aunque con una mortalidad menor del 5%, al contrario que la anastomosis intratorácica, que presenta una menor incidencia del 5%, con una mayor mortalidad(50). En la actualidad el uso de endoprótesis autoexpandibles se presenta como alternativa eficaz a la reintervención.

Las fístulas enterocutáneas se dan en su mayoría como complicación de las cirugía gastrointestinal: la mayoría de ellas tiene su origen en el intestino delgado, en muchos casos suelen ser iatrogénicas y la mortalidad se sitúa cercana al 10%(51). La fístula pancreática se presenta en casi el 40% de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica(52) según los criterios



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 40 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

del *International Study Group of Pancreatic Fistula* (ISGPF). Se asocia con un incremento de la morbilidad (hemorragia digestiva, hemoperitoneo, abscesos intraabdominales) de las reintervenciones y de la estancia hospitalaria. Además implican una mortalidad de hasta el 5%.

En la tabla 5 se resumen las complicaciones propias de los postoperatorios admitidos en la UCIQ:

Tabla 5. Complicaciones propias de las intervenciones electivas cuyo postoperatorio inmediato cursa habitualmente en UCIQ. Ramirez-Puerta R. Control postquirúrgico en Cirugía Abdominal. En: Cárdenas A, editor. Barcelona: Elsevier; 2017. p 752-765.

Esofaguetomía

- Complicaciones pleuropulmonares: neumotórax, derrame pleural, atelectasia, disfunción diafragmática, empiema, neumonitis química.
- Dehiscencia de la sutura de la plastia o la anastomosis.
- Mediastinitis por dehiscencia de la anastomosis (mortalidad del 90%).
- Complicaciones cardiacas: arritmias, taponamiento.

Hepatectomía

- Alteraciones metabólicas: hipoglucemia, hiperglucemia, hipofosfatemia.
- Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina.
- Coagulopatía por disfunción en la capacidad de síntesis por parte del remanente hepático de los factores de la coagulación.
- Fuga biliar.
- Trombosis portal y trombosis de la arteria hepática.
- Insuficiencia hepática: se trata de la complicación más grave de la cirugía hepática. Cursa con coagulopatía e hiperbilirrubinemia.
- Abscesos hepáticos (de aparición tardía, a partir del décimo día de la intervención).

Duodenopancreatectomía

- Retardo del vaciamiento gástrico.
- Fuga biliar por fallo de la anastomosis hepático-yeyunal.
- Fístula pancreática: por fallo de la anastomosis pancreática. Debe asegurarse su drenaje. Se diagnostica por la presencia de amilasa en el líquido drenado.
- Insuficiencia pancreática.
- Absceso pancreático: es el resultado de una fístula pancreática no drenada. Puede conducir a sepsis o hemorragia interna

Cirugía citorreductora

- Infección, peritonitis secundaria: por perforación, apertura accidental o deserosamientos del tubo digestivo.
- Lesión ureteral de causa iatrogénica.
- Fuga anastomótica (en caso de haber resecaado tubo digestivo).
- Hemorragia por lesión de vasos y/o coagulopatía.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 41 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Clasificación de las complicaciones quirúrgicas en Cirugía General:

Conocer la morbilidad postquirúrgica constituye la herramienta básica para el análisis del rendimiento de la calidad de la cirugía, sin embargo la falta de consenso a la hora de describir las complicaciones que surgen tras un procedimiento quirúrgico ha impedido comparar resultados objetivamente. La clasificación de complicaciones actualmente más utilizada es la desarrollada por *Clavien y Dindo* (53) (tabla 6), en la que se considera la gravedad y su curso clínico. Como puede verse en la figura, esta clasificación incluiría tanto a las complicaciones puramente quirúrgicas, como a las médicas citadas previamente. Además de detallar la gravedad, incluye las medidas tomadas: reintervención y/o reingreso en UCI, constituyendo sendos sucesos dos *endpoints* de relevancia en los estándares de calidad en el ámbito quirúrgico.

Tabla 6. Clasificación de Clavien-Dindo de las complicaciones quirúrgicas en Cirugía General(53).

GRADO	DEFINICIÓN
<i>Grado I</i>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Los regímenes terapéuticos permitidos son: fármacos como antieméticos, antitérmicos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. Incluye infecciones de la herida quirúrgica
<i>Grado II</i>	Requiere de tratamiento farmacológico distinto a los establecidos en el grado I (antibióticos, transfusión, nutrición parenteral)
<i>Grado III</i>	Requiere de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
<i>IIIa</i>	Intervención sin anestesia general
<i>IIIb</i>	Intervención bajo anestesia general
<i>Grado IV</i>	Complicación que amenaza la vida (incluidas las complicaciones del SNC) ^a que requiere manejo de IC/UCI
<i>IVa</i>	Disfunción de un solo órgano (incluyendo diálisis)
<i>IVb</i>	Disfunción múltiple de órganos
<i>Grado V</i>	Fallecimiento del paciente

IC: cuidados intermedios; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos

^a Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, subaracnoidea, pero excluyendo ataques isquémicos transitorios.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 42 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Así mismo este conjunto de intervenciones mayores del aparato digestivo comparte una serie de complicaciones sistémicas que pueden revestir de gravedad, que deben prevenirse mediante una estrecha monitorización y que en el caso de producirse requieren un manejo terapéutico en cuidados intensivos. Entre ellas destacan las siguientes:

- Complicaciones cardiovasculares: el infarto agudo de miocardio se da en el 5% de los pacientes que se someten a cirugías no cardíacas, y de ellos el 74,1% lo padece en las primeras 48 horas del postoperatorio. La mayoría de los pacientes (65,3%) pueden no presentar signos clínicos, por lo que se hace necesario la determinación enzimática de la troponina sérica y la realización de ECG seriada en aquellos con alto riesgo y/o antecedentes previos de eventos isquémicos cardíacos(54).
- Complicaciones respiratorias: se producen con una frecuencia entre el 10% y 30% de los pacientes durante el postoperatorio. En el 3,1%(55) de los casos es necesario el inicio de ventilación mecánica.
- Daño renal agudo: la cirugía mayor abdominal es un factor de riesgo para el desarrollo de fracaso renal agudo. Se da durante el postoperatorio inmediato en el 7%-10% de los casos, y de ellos, el 6% requerirán terapias de reemplazo renal. La mortalidad de aquellos que requieran estas terapias asciende hasta el 70%(36).

En cuanto a la estancia postoperatoria en estas unidades, no suele exceder de las 24 o 48 horas si no existen complicaciones. Los criterios de alta de la UCIQ y pase a planta de hospitalización serían los aplicables a cualquier paciente que ha presentado una buena evolución de su cuadro crítico en UCI:

- Estabilidad hemodinámica sin necesidad de drogas vasoactivas ni inotrópicas, con un buen control de la tensión arterial y del ritmo y la frecuencia cardíacas.
- Buena situación respiratoria, estando el paciente eupneico sin necesidades de aportes de oxígeno, o con oxígeno en gafas nasales a bajo flujo.
- Un control adecuado del dolor postoperatorio con analgesia habitual, así como una exploración abdominal compatible con un postoperatorio no complicado.
- Función renal adecuada, con una diuresis en torno a 0,5 -1 ml/Kg/h y sin alteraciones del medio interno: con cifras de pH, bicarbonato o potasio dentro de los parámetros normales.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 43 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- Una exploración neurológica normal o igual que la previa a la intervención, manteniendo un nivel de consciencia adecuado (puntuación en la GCS de 15).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 44 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Índices pronósticos en paciente crítico: APACHE II, SAPS y MPM.

La gravedad de una enfermedad está directamente relacionada con las probabilidades de causar la muerte del paciente. A su vez determina la intensidad y duración de las alteraciones funcionales que provoque, y de ello dependerán tanto el grado de complejidad y agresividad de las medidas terapéuticas, como el tiempo de recuperación. En definitiva, la gravedad podría equivaler a pronóstico vital o funcional del paciente.

Para evaluar la gravedad existen escalas basadas en variables clínicas, analíticas o diagnósticas que mediante modelos matemáticos asignan a cada paciente una puntuación, la cual a priori, se correlaciona con su pronóstico o gravedad. De esta forma, junto a la experiencia del clínico y el sentido común, las escalas de gravedad conforman una herramienta fundamental para el manejo y toma de decisiones sobre los pacientes críticos ingresados en UCI. Así son útiles para evaluar la calidad asistencial y los resultados de una unidad; también juegan un papel primordial en la priorización y asignación de recursos y en la toma de decisiones individuales. Por otra parte, son una herramienta básica en la investigación con pacientes críticos y en la divulgación de los resultados, facilitando la comunicación entre la comunidad científica.

En la actualidad se utilizan mayoritariamente 3 grandes grupos de escalas de gravedad(56), que han tenido diferentes versiones(57). Son la escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE), la *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) y los *Mortality Prediction Models* (MPM). Las dos primeras transforman su valor numérico mediante modelos de regresión logística en probabilidad de mortalidad hospitalaria en el momento de ingreso en UCI, estableciendo el pronóstico a partir de los peores datos recogidos en las primeras 24 horas de ingreso UCI. Frente a éstas, está el modelo predictivo de mortalidad hospitalaria en paciente crítico representado por los MPM, que establecen el pronóstico de forma dinámica a lo largo de la evolución clínica. Estos tres grupos de escalas predictivas surgen del análisis de las grandes series de cohortes de pacientes con diferentes enfermedades médico-quirúrgicas. Sus limitaciones



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 45 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

principales son su falta de predicción individual o su utilización sobre poblaciones de pacientes no incluidas en los estudios elaborados para su diseño, así como algunos grupos de pacientes con enfermedades concretas.

APACHE II

El sistema APACHE viene siendo diseñado y actualizado desde 1981 por *Knaus* y colaboradores. La versión inicial, hoy conocida como APACHE I(58), constaba de 34 variables fisiológicas que debían registrarse durante las primeras 32 horas de ingreso en UCI. Dichas variables fueron consensuadas por un grupo de expertos. A cada una se le asignaba una puntuación de 0 a 4: 0 puntos a sus valores normales y de 1 a 4 puntos a sus desviaciones patológicas. El sistema se probó y calibró a partir de una muestra de 805 pacientes admitidos en dos hospitales distintos de Estados Unidos. Durante su diseño, en muchas ocasiones no pudo disponerse de los datos de las 34 variables, como por ejemplo la osmolaridad sérica, la anergia cutánea o el nivel de lactato. Las variables no disponibles se asumieron por convención como normales y se les asignó un valor de cero. Esto hizo que el sistema que el sistema no fuera exacto. Además por la gran cantidad de datos resultaba incómoda su aplicación por lo que dejó de utilizarse.

En 1985 fue presentado el APACHE II(59) como versión revisada del método original. Se calibró con mayor rigor: su diseño se realizó mediante el análisis de 5815 pacientes críticos admitidos en UCIs de 13 hospitales de Estados Unidos. El *outcome* se definió muy claramente: la evolución (en términos de supervivencia) del paciente al alta hospitalaria. El número de variables se redujo a doce: todas ellas variables fisiológicas y agudas (algunas clínicas y otras analíticas), tomando sus peores valores de las primeras 24 horas de estancia en UCI. Además, en el modelo se incluyó la edad del paciente según intervalos, el estado de salud previo según la presencia de cinco antecedentes patológicos, y la causa de ingreso en UCI (distinguiendo entre pacientes con admisión en UCI por patología médica, por cirugía urgente o por cirugía programada).

El sistema APACHE II demostró ser mejor que su predecesor, por lo cual se utilizó y se utiliza ampliamente, y gracias a esto se pudieron distinguir sus errores mucho mejor que en el APACHE I:



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 46 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- Grupos de pacientes: el APACHE II falla en predecir el pronóstico de ciertos grupos de pacientes: politraumatizados, patología cardíaca aguda y postoperatorio cardíaco, insuficiencia hepática aguda, enfermedades hematológicas malignas y cuadros que cursan con niveles bajos de albúmina.
- *Lead Time Bias*: este concepto hace referencia al sesgo en que incurre el APACHE II al no tener en cuenta el estado o tratamiento previo del paciente a su ingreso en UCI. De esta manera el sistema subestima la mortalidad de algunos pacientes que son admitidos desde otra UCI o desde la planta de hospitalización.

El sistema de puntuación APACHE II (figura 2) se divide en dos componentes:

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica: Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático Cardiovascular: Dismea o angina de reposo (clase IV de la NYHA) Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar Renal: diálisis crónica Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					

Figura 2. Esquema de la Puntuación APACHE II. Tomado y traducido de Knaus et al.(59)

El primero consta de las doce variables fisiológicas. A 11 de estas variables se asignan valores de 0 a 4 puntos según el grado de desviación respecto al estándar de la normalidad, que se puntúa como cero. La puntuación correspondiente a la variable restante, la escala de coma de Glasgow (GCS) (figura 3), se calcula restando de 15 el valor GCS para el paciente en estudio. La determinación debe tener lugar en las primeras 24 horas del ingreso, incluyendo el valor más desfavorable de cada variable durante ese periodo. Con la suma de las puntuaciones de estas variables se obtiene el primer componente o también

conocido como el *Acute Physiology Score* del APACHE II, que se considera una medida de la gravedad de la enfermedad del paciente.

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS)		
Parámetro	Descripción	Valor
Apertura ocular	Espontánea	4
	A la llamada	3
	Al dolor	2
	No abre ojos	1
Respuesta a la voz	Discurso orientado	5
	Discurso incoherente	4
	Palabras sueltas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Ninguna	1
Respuesta motora	Obedece	6
	Localiza	5
	Retirada	4
	Flexión	3
	Extensión	2
	Ninguna	1

Figura 3. Escala de coma de Glasgow (GCS)

El segundo componente recoge la edad y el estado de salud previo (presencia de enfermedad crónica definida de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico) como variables a puntuar en una segunda escala denominada *Chronic Health Evaluation*. También se asigna una puntuación según sea el carácter de admisión en UCI: postoperatorio programado o ingreso urgente, sea médico o quirúrgico (figura 2).

La suma de los valores de ambos componentes constituye la puntuación *Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation II* o APACHE II. La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es 71, pero la supervivencia a partir de los 55 puntos es muy escasa.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 48 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Modelo de predicción del APACHE II:

Es posible establecer la predicción individual de la mortalidad a partir de la puntuación APACHE II mediante una ecuación de probabilidad obtenida por regresión logística desarrollada por *Knaus y cols.* Estos autores describieron un modelo para predecir la mortalidad hospitalaria (la variable dependiente), tomando como variables independientes la puntuación APACHE II, si el paciente había o no recibido cirugía de urgencia (es decir, el motivo de ingreso), y el coeficiente de ponderación asignado a la categoría diagnóstica del paciente. Así, el valor de la probabilidad de muerte hospitalaria (Pr) viene dado por el siguiente modelo de regresión logística múltiple:

$$Pr = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}) \text{ donde } e \text{ es una constante matemática } (e = 2,718282).$$

El valor del *logit* para el modelo APACHE II se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{logit} = 3,517 + \text{puntuación APACHE II} * 0,146 + 0,603 \text{ (sólo si cirugía de urgencia)} \\ + \text{coeficiente categoría diagnóstica.}$$

Aunque la optimización del sistema APACHE ha permanecido abierta, la siguiente y última versión aparecida en 1991, el APACHE III, no ha conseguido mejorar a su antecesor, que en la actualidad continúa plenamente vigente: el APACHE II es el sistema de evaluación de gravedad y de predicción de mortalidad más extendido, habiéndose validado en unidades de cuidados intensivos de todo el mundo.

SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) II

La primera versión del sistema SAPS(60) fue desarrollada en 1984 para simplificar, como su nombre indica, la complejidad y la gran cantidad de tiempo que el implementar el APACHE I llevaba consigo. Se diseñó siguiendo, como en el APACHE I, los criterios provenientes de un panel de expertos, que seleccionaron tanto las variables como su influencia relativa en el pronóstico, de una forma totalmente subjetiva. Posteriormente, en 1993, a través del análisis de una población de 13.512 pacientes admitidos de forma consecutiva en 137 UCIs de 12 países europeos, y utilizando un modelo de regresión logística, se generó el sistema de medición de gravedad SAPS II(61). En la selección de pacientes se

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 49 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

excluyeron los grandes quemados, los pacientes con síndrome coronario agudo y los postoperados de cirugía cardíaca.

Para el diseño del SAPS II se emplearon las 34 variables fisiológicas agudas: mediante su análisis se conoció la influencia que tenía cada una de ellas en el pronóstico vital, así se pudieron rechazar las menos significativas (aquellas que no mostraban significación estadística en el análisis univariado, o no mejoraban la bondad de ajuste en la ecuación de regresión logística). Y de la misma manera se determinó el peso que tenía cada una de las variables seleccionadas en la asignación de puntos de probabilidad de mortalidad hospitalaria. Así se emplearon solamente 12 variables fisiológicas, la edad, el tipo de ingreso en UCI (médico, cirugía urgente o cirugía programada) y tres tipos de antecedentes patológicos (síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer metastásico o enfermedad hematológica maligna) (figura 4). De esta manera se generó el sistema de gravedad llamado SAPS II.

	0	7	12	15	16	18
	< 40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥ 80
Puntos Rango	11	2	0	4	7	
	< 40	40-69	70-119	120-159	≥ 160	
	13	5	0	2		
	< 70	70-99	100-199	≥ 200		
		0	2			
		< 39	≥ 39			
	11	9	6			
	< 100	100-199	≥ 200			
	11	4	0			
	< 0,500	0,500-0,999	≥ 1,000			
		0	6	10		
		< 28	28-83	≥ 84		
	12	0	3			
	< 1,0	1,0-19,9	≥ 20,0			
	3	0	3			
	< 3,0	3,0-4,9	≥ 5,0			
	5	0	1			
	< 125	125-144	≥ 145			
	6	3	0			
	< 15	15-19	≥ 20			
		0	4	9		
		< 4,0	4,0-5,9	≥ 6,0		
26	13	7	5	0		
< 6	6-8	9-10	11-13	14-15		
				9	10	17
				Carcinoma metastásico	Neoplasia hematológica	SIDA
		0	6	8		
		Cirugía programada	Causa médica	Cirugía urgente		

Figura 4. El Sistema SAPS II. Modificada de Le Gall JR(60). BUN: nitrógeno ureico en sangre; TA: tensión arterial; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

A pesar de que las variables incluidas carecieran de subjetividad, este sistema ha mostrado una buena calibración (correlación entre los resultados observados y los esperados) en cuanto a mortalidad hospitalaria, reflejando una correlación lineal entre su puntuación y los resultados, es decir: a mayor puntuación mayor mortalidad hospitalaria observada(62)(63).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Obviamente el SAPS II tiene puntos débiles, puesto que en algunas patologías pierde precisión en cuanto a predicción de la mortalidad, como ocurre en patología séptica(64) o coronaria(65). Como otros sistemas de medición de gravedad, está sujeto a variaciones interindividuales en la recogida de los datos, fundamentalmente debidos a errores por dificultades en la interpretación o conversión de las unidades, en la interpretación de las definiciones de las variables(66), en la variabilidad y fiabilidad de los datos, ocasionados por variaciones en la frecuencia de la toma de estos(67), y finalmente en la variabilidad interindividual a la hora de recoger las variables que conforman el sistema. Ha sido menos utilizado que el APACHE II, y por lo tanto menos referenciado, hasta 1998 contaba con 166 citas internacionales respecto a las más de 1.500 del APACHE II(68).

La probabilidad de muerte hospitalaria (Pr) se calcula con la siguiente fórmula:

$Pr = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}})$ Donde e es una constante matemática ($e = 2,718282$).
 $\text{Logit} = \beta_0 + \beta_1 (\text{SAPS II}) + \beta_2 [\ln (\text{SAPS II} + 1)]$. Los coeficientes β para esta muestra fueron: $\beta_0 = 7,7631$; $\beta_1 = 0,0737$; $\beta_2 = 0,9971$.

Estos coeficientes se modifican a medida que crece la base de datos o se incluye (o investiga) determinada patología. En 2003 se recolectaron los datos para la construcción del SAPS III y se incluyeron más de 19.000 pacientes. Además de UCIS de Europa y Estados Unidos, también participaron en la inclusión de pacientes 13 unidades de Argentina.

MPM (Mortality Prediction Models)

Paralelamente al desarrollo del sistema APACHE II, durante 1984 se describía otro sistema de predicción de resultados en Medicina Intensiva llamado *Mortality Prediction Model* (MPM) que fue publicado en 1985(69). Utilizando técnicas de regresión logística múltiple, los autores de este sistema seleccionaron entre 137 variables aquéllas con mayor poder en la predicción de mortalidad hospitalaria, determinaron los coeficientes de ponderación asociados a cada una de las variables seleccionadas, y también efectuaron el posterior refinamiento del peso aritmético de estos coeficientes.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 51 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Han existido varios sistemas MPM hasta la actualidad. La primera versión de 1985 constaba de dos modelos(69): el modelo MPM-0, con siete variables medidas al ingreso, que fue obtenido a partir de datos de 737 pacientes, y el modelo MPM-24, medido a las 24 horas, también con siete variables, y obtenido a partir de los datos de 458 pacientes. De esta forma, los modelos proporcionaban las probabilidades de mortalidad hospitalaria estimadas al ingreso y a las 24 horas respectivamente. En realidad se trataba de un número reducido de pacientes para generar un sistema predictivo de mortalidad, además todos provenían del mismo centro.

En 1993 apareció la cuarta versión del sistema MPM revisada y actualizada, y fue la que se denominó MPM II(70). El MPM II fue desarrollado, refinado y validado sobre 19.124 pacientes críticos de 137 hospitales de doce países de Europa y Norteamérica. Inicialmente constó de dos modelos, MPM II-0 y MPM II-24, para estimar la probabilidad de supervivencia al alta hospitalaria en el momento de ingreso en la UCI y a las 24 horas, respectivamente. En 1994 se desarrollaron dos modelos adicionales MPM II-48 y MPM II-72, para las 48 horas y las 72 horas de ingreso en UCI respectivamente(71).

El MPM II-0 proporciona una estimación de la probabilidad de mortalidad hospitalaria antes del inicio del tratamiento en la UCI: esto es útil para evaluar el rendimiento de las medidas implementadas en UCI; también lo es para estratificar a los pacientes previamente a la randomización en ensayos clínicos. Consta de quince variables fácilmente obtenibles (tabla 7).

Tabla 7. Cálculo de probabilidades de mortalidad del MPM-II(72)

	β	x	βx
Término constante β_0	-5,46836		-5,46836
Diagnósticos fisiológicos			
Coma o estupor profundo	1,48592	0	0
Frecuencia cardíaca ≥ 150 /min	0,45603	0	0
Tensión arterial sistólica ≤ 90 mmHg	1,06127	1	1,06127
Diagnósticos crónicos			
Insuficiencia renal crónica	0,91906	0	0
Cirrosis	1,13681	1	1,13681
Carcinoma metastásico	1,19979	0	0
Diagnósticos agudos			
Fracaso renal agudo	1,48210	0	0
Arritmia cardíaca	0,28095	0	0
Accidente cerebrovascular	0,21338	0	0
Hemorragia gastrointestinal	0,39653	1	0,39653
Efecto masa intracraneal	0,86533	0	0
Otros			
Edad en años	0,03057	60	1,83420
Resucitación cardiopulmonar previa al ingreso	0,56995	0	0
Ventilación mecánica	0,79105	0	0
Causa médica o cirugía no electiva	1,19098	1	1,19098

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 52 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

El MPM II-24 consta de trece variables, de las que cinco ya se encuentran incluidas en el MPM-0, y por tanto han sido recogidas en el momento del ingreso. Requiere la recogida de sólo ocho variables adicionales al cabo de 24 horas (tabla 8).

Tabla 8. Cálculo de probabilidades de mortalidad del MPM II a las 24 y 48 horas(72).

	β	x	βx
Término constante β_0			
A las 24 horas	-5,64592		-5,64592
A las 48 horas	-5,39153		-5,39153
Variables obtenidas al ingreso			
Edad, años	0,03268	60	1,96080
Cirrosis	1,08745	0	0
Efecto masa intracraneal	0,91314	0	0
Neoplasia metastásica	1,16109	0	0
Causa médica o cirugía no electiva	0,83404	1	0,83404
Variables evaluadas a intervalos de 24 horas			
Coma o estupor profundo a las 24 horas	1,68790	0	0
Creatinina > 2,0 mg/dl	0,72283	1	0,72283
Infección confirmada	0,49742	1	0,49742
Ventilación mecánica	0,80845	1	0,80845
P _a O ₂ < 60 mmHg	0,46677	0	0
Tiempo de protrombina > 3 seg por encima del control	0,55352	0	0
Diuresis < 150 ml en 8 horas	0,82286	1	0,82286
Fármacos vasoactivos durante \geq 1 hora	0,71628	0	0

Para el cálculo de la probabilidad individual de mortalidad hospitalaria (Pr) en cualquier modelo MPM, cada una de las variables X_i queda expresada como valor absoluto (por ejemplo, la edad), o como términos de una condición dicotómica (valor 1, presencia; valor 0, ausencia). Este valor es corregido al multiplicarlo por un coeficiente de ponderación β_i , obtenido mediante regresión logística múltiple a partir de la cohorte con la que fue diseñado estudio original(70)(71). El valor de la suma de este polinomio ($\sum \beta_i X_i$) supone exponente *logit* de la fórmula general del cálculo de probabilidad de un modelo logístico:

$$Pr = e^{\text{logit}} / (1 + e^{\text{logit}}) \text{ Donde } e \text{ es una constante matemática } (e = 2,718282).$$

El principal problema de este sistema radica en que determinadas variables que emplea son susceptibles de interpretación subjetiva por diferentes observadores (por ejemplo en las variables “infección confirmada” o “estupor profundo”). Otro problema añadido es que no existen muchos trabajos que utilicen este sistema de predicción de resultados en Medicina Intensiva.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 53 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Fragilidad

Antecedentes

En los últimos 40 años se han conjugado varios fenómenos que sumados dieron lugar al estudio y desarrollo de un concepto nuevo, necesario e integrador: la fragilidad.

En primer lugar, es incuestionable que desde mediados del siglo pasado asistimos a un profundo cambio en el patrón demográfico en el Mundo Occidental, que ha desembocado en un envejecimiento de la población, fruto de tres fenómenos demográficos bien definidos:

- Descenso de la natalidad
- Descenso de la mortalidad
- Aumento de la esperanza de vida al nacer: en el caso concreto de España se han alcanzado los 82,3 años (85,21 años en la mujer y 79,3 años en el hombre), siendo actualmente el segundo país del Mundo en cuanto a esperanza de vida media tras Japón. La esperanza de vida a los 65 años se sitúa en torno a 20,5 años (22,4 mujer/18,5 hombre).

Estos fenómenos demográficos, lejos de constituir un panorama pesimista, no hacen más que ser un claro exponente del avance y del desarrollo social, económico y sanitario de la sociedad del Primer Mundo, fruto de los cuales se han logrado reducir las tasas de mortalidad (especialmente la mortalidad infantil), así como aumentar la esperanza de vida. Indudablemente merece ser considerado como un triunfo, pero al mismo tiempo constituye un desafío, ya que el envejecimiento imprime considerables cambios sociales, políticos y económicos en los sistemas sanitarios, de pensiones, etc.

Derivado del primer antecedente, se ha experimentado el segundo fenómeno: un cambio tanto en la población usuaria del Sistema Sanitario, como en las causas que llevan a dicha población a usarlo. El patrón de enfermedad ha evolucionado desde las enfermedades agudas, de carácter transmisible (infectocontagiosas) y



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 54 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

que se presentaban generalmente aisladas, hacia las enfermedades crónicas, degenerativas y no transmisibles. Siendo la mayoría de ellas fruto del envejecimiento en sí mismo, pero también de los hábitos y estilos de vida. Se presentan generalmente asociadas (pluripatología) e interaccionando negativamente de forma sinérgica entre sí (comorbilidad). Y en consecuencia, estas enfermedades inciden sobre personas mayores, cursando con una tendencia a la cronicidad, sin presentar una restitución o curación íntegra, asociándose con más de una enfermedad por persona (pluripatología o comorbilidad: con las interacciones negativas que conlleva). Además, estos cuadros imprimen diferentes grados de deterioro en la esfera funcional y social, generando pérdida de la autonomía, discapacidad y dependencia.

El tercer antecedente que ha influido en el desarrollo del concepto de fragilidad consiste en una percepción subjetiva que clásicamente se ha referido en el ámbito de la salud: se trata de la notable disociación entre la edad cronológica y la edad biológica que se observa en algunos pacientes ancianos. Este hecho se justifica porque las personas de edad más avanzada constituyen un grupo muy heterogéneo en cuanto a condición física y capacidad funcional y cognitiva se refiere. Es decir, podemos encontrar diferencias muy importantes en el estado general, cognición y capacidad física entre dos personas mayores que tengan exactamente la misma edad cronológica. Estas diferencias son las que hacen que muchas veces, de manera subjetiva, hagamos una estimación de la edad “biológica” de los pacientes, bien añadiendo o quitando años a su verdadera edad cronológica.

En conclusión, la conjunción de estas tres realidades propició en la década de los 80 el desarrollo de un nuevo concepto denominado fragilidad, entendido como un cuadro de deterioro general, físico y cognitivo, que además se relaciona con la edad avanzada, la discapacidad y la comorbilidad.

Fragilidad: necesidad de una definición

A finales de años 90 el concepto de fragilidad estaba introducido en la literatura médica limitándose al ámbito de la geriatría. Se entendía como un cuadro de

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 55 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

deterioro general relacionado con el envejecimiento, presentando los pacientes frágiles una vulnerabilidad aumentada ante posibles factores estresantes externos, y a su vez, una capacidad de recuperación disminuida. Desde el punto de vista biológico, suponía un estado proinflamatorio con predominio del catabolismo sobre el anabolismo.

De manera intuitiva era fácil hacerse una idea de lo que nos referíamos al hablar de la fragilidad de una persona o paciente en particular pero todavía no existía una definición única y universalmente aceptada de la misma. Como se expresa en un comentario editorial del *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*: “*Frailty: It's hard to define, but you know it when you see it*”(12). Por ello era necesaria en primer lugar una definición concreta, operativa y aceptada universalmente, que sustentase la toma de decisiones clínicas y asistenciales, que facilitase la comunicación entre los profesionales y la comparación de los diferentes estudios en este ámbito.

Existiendo tal definición, posteriormente se podría llegar a cuantificar la fragilidad y estudiar su repercusión en la salud de las personas.

En este sentido fueron claves entre otros, los estudios de *Kenneth Rockwood* y *Linda Fried*, quienes por separado y desde los años 90 trabajaban en acuñar una definición adecuada para este nuevo concepto. Así en 2005(73) *Rockwood* admitió que hasta el momento no había evidencia suficiente para aceptar una definición universal de fragilidad, sin embargo se aventuró en proponer varios requisitos que debían incluirse en su definición y concepto:

- Sugirió que la fragilidad estaba relacionada con la discapacidad y la comorbilidad, aunque se trataba de un concepto distinto.
- En su definición debía identificarse a aquellos pacientes más vulnerables a sufrir resultados adversos ante cualquier agresión o factor estresante.
- Debía plasmarse la estrecha relación de la fragilidad con la edad: siendo probable que exista alguna edad a partir de la cual prácticamente todas las personas fueran frágiles por cualquier definición.
- Además debe entenderse como predictor de mortalidad y de resultados adversos (empeoramiento del estado funcional, delirium, caídas, etc).



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 56 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- Una buena definición debía identificar grados de fragilidad clínicamente reconocibles.
- Finalmente, para ser válida una definición de fragilidad, tenía que ser útil para investigadores y para clínicos.

Por su parte la doctora *Linda Fried*, otra de las pioneras estudiosas de la fragilidad, ante las distintas maneras de entender y aplicar el término, intentó en el año 2001 sentar las bases de su definición(13). Para ello postuló lo siguiente: “*la fragilidad se considera altamente prevalente en la vejez y confiere un alto riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización y mortalidad. La fragilidad se ha considerado sinónimo de discapacidad, comorbilidad y otras características, pero se acepta que puede tener una base biológica y ser un síndrome clínico distinto*”.

Esta propuesta formulada por *Fried* calificó por primera vez a la fragilidad como un *síndrome clínico* y le confirió una *base biológica*: ambas afirmaciones supusieron un hito en su estudio y sentaron las bases de una ulterior definición universal.

Además, tanto *Rockwood* como *Fried* propusieron sendos modelos para identificar y graduar el nivel de fragilidad en los individuos. El de *Rockwood* entendía la fragilidad como un acúmulo de déficits, que a través de su suma podía generarse un índice (*Frailty Index*)(74); el de *Fried* por su parte, definía un fenotipo de fragilidad fruto de la conjunción de cinco componentes: pérdida de peso, fatiga física, debilidad, lentitud y actividad reducida(75). Mediante estos dos modelos se pudo graduar la fragilidad discriminando entre paciente frágil, prefrágil y robusto. En consecuencia, surgieron nuevas definiciones de fragilidad, la mayoría derivadas de estos dos modelos o aproximaciones.

Por todo ello, la fragilidad fue adquiriendo una importancia progresiva en la literatura científica: inicialmente se empleaba mayoritariamente en el ámbito de la geriatría, pero a raíz de los estudios de *Rockwood* y *Fried* (años 2002-2004) se produjo un aumento muy significativo de los trabajos publicados, despertando el interés en la práctica totalidad de las disciplinas médicas (figura 5):



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 57 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

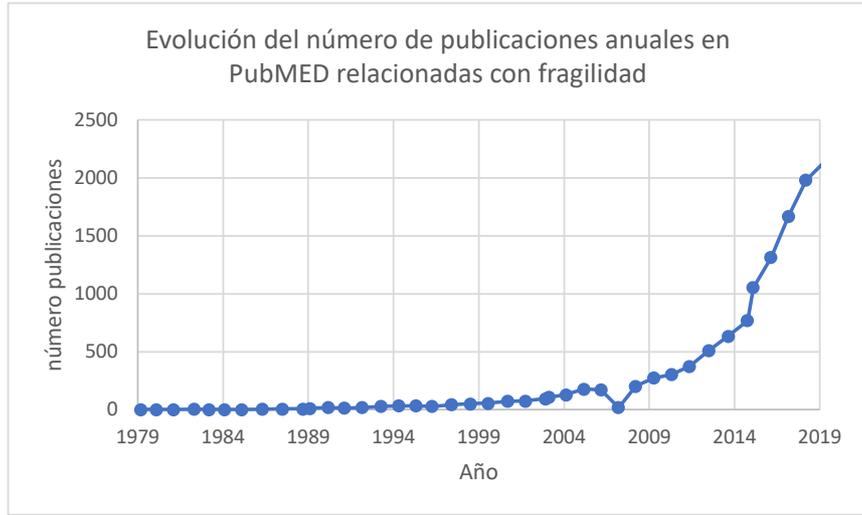


Figura 5. Evolución del número de artículos anuales publicados en PubMed relacionados con la fragilidad (1979-2019).

Como puede observarse en la figura, existe un segundo punto de inflexión en torno a los años 2012-2013 a partir del cual aumentan exponencialmente las publicaciones. Este hecho podría justificarse por dos motivos:

En primer lugar, por la creciente necesidad en Europa y Estados Unidos de conferir envergadura a este nuevo concepto, pues era notable que parte de la población envejecida se encontraba en una situación de vulnerabilidad con un mayor riesgo de resultados adversos para la salud al exponerse a un factor estresante, y consecuentemente, mayor tasa de frecuentación y consumo de servicios sanitarios: tanto en Atención Primaria como en urgencias y hospitales, con los pertinentes incrementos sustanciales de los costes(76).

Y en segundo lugar, porque fue en 2012 cuando se celebró en Orlando (EEUU) una reunión de expertos e investigadores del campo de la fragilidad en distintas ramas de la medicina. Fruto de esta conferencia de consenso nació la definición de fragilidad que en la actualidad persiste vigente y que es la más aceptada universalmente(14): *“La fragilidad es un síndrome médico de causas múltiples caracterizado por pérdida de fuerza y resistencia, y disminución de la reserva fisiológica, que aumenta la vulnerabilidad individual para desarrollar dependencia o fallecer ante factores estresantes de la salud”*.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 58 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Clegg, Young y Rockwood en su trabajo “Frailty in elderly people”(16), publicado en *Lancet* en 2013 le dieron una representación gráfica al último enunciado de la definición de fragilidad del Congreso de Orlando: “la fragilidad... aumenta la vulnerabilidad individual para desarrollar dependencia o fallecer ante factores estresantes de la salud” (figura 6):

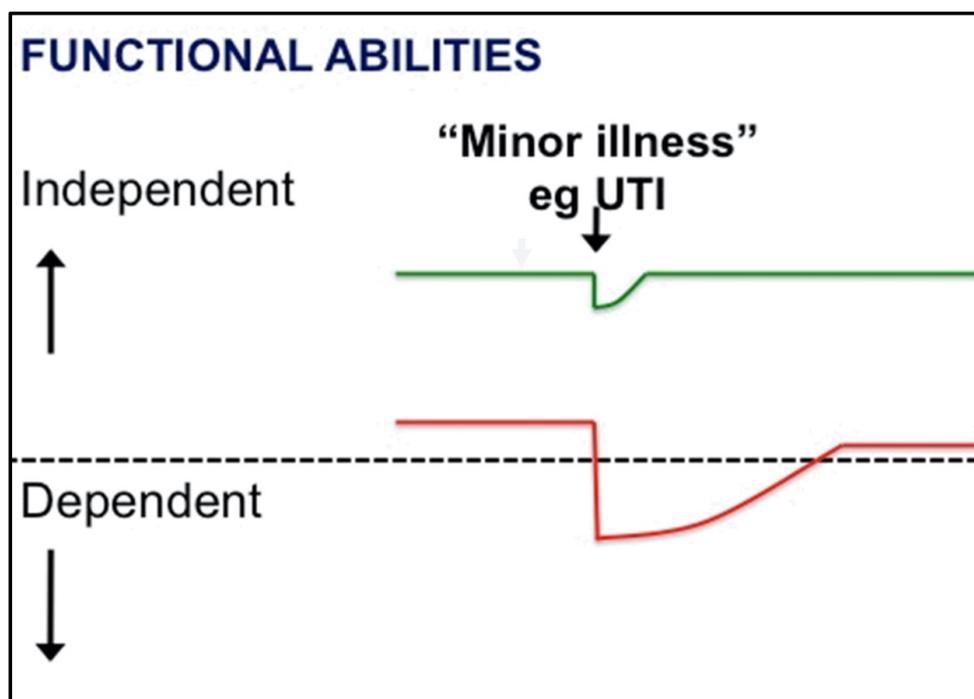


Figura 6. Vulnerabilidad de los ancianos: cambio en el estado de salud tras un evento estresante. La línea verde representa una persona mayor robusta (en forma) que, después de un estrés menor como una infección, experimenta un deterioro relativamente pequeño en la función y luego regresa a su situación basal. La línea roja representa a un anciano frágil que, después de un estrés similar, experimenta un deterioro mayor que puede manifestarse como dependencia funcional y que no recobra su situación basal previa. Obtenido de(16).

Además de la obtención de una definición se llegó al consenso de otros puntos:

- Existe la posibilidad de una prevención o tratamiento de la fragilidad mediante el ejercicio, la suplementación de proteínas y calorías, la vitamina D y la reducción de la polifarmacia.
- La fragilidad predispone a la discapacidad, es decir, es distinto y anterior a ella. También es diferente al concepto de comorbilidad.
- Se reconoció la posibilidad de desarrollar distintas escalas de fragilidad para permitir a los médicos reconocer objetivamente a las personas frágiles. Por

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 59 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ejemplo se aceptaron algunas que ya existían como la escala *FRAIL(77)* o la *Clinical Frailty Scale (CFS)(78)*.

- Se acordó que todas las personas mayores de 70 años y todas las personas con una pérdida de peso significativa ($\geq 5\%$) debido a una enfermedad crónica, eran susceptibles de someterse a un cribado de fragilidad.

En conclusión, lo resuelto en aquella conferencia internacional supuso un nuevo punto de partida que en la actualidad continúa vigente. Desde entonces se unificaron criterios para desarrollar el estudio de la fragilidad en distintas disciplinas médicas con el máximo rigor científico.

De hecho, en el congreso de la OMS de 2017 en Génova sobre Envejecimiento Saludable, la definición de 2012 fue ratificada, aunque no obstante se reformuló de manera muy similar: *“la fragilidad es una situación clínica reconocible en la que la capacidad de las personas mayores para hacer frente a factores estresantes agudos y/o cotidianos se ve comprometida por una mayor vulnerabilidad generada por déficits asociados a la edad en la reserva fisiológica y en la función de múltiples órganos y sistemas”*. Asimismo, ha sido adoptada por la iniciativa ADVANTAGE del programa Europeo de Salud Pública, que cuenta con fondos para investigar en el campo del envejecimiento y fragilidad de los ciudadanos de la Unión Europea.

Fragilidad, discapacidad y comorbilidad

Como se ha visto previamente, los conceptos de discapacidad y de comorbilidad están relacionados con el de fragilidad, y su distinción ha supuesto un problema clásicamente. Por ello *Fried et al.* publicaron en 2004 un interesante artículo de revisión que trata de clarificar y desenredar estos conceptos(75).

Discapacidad

Hablamos de discapacidad o pérdida de capacidad funcional cuando existe algún tipo de dificultad o dependencia de otras personas para el desempeño de las actividades habituales de la vida diaria (AVD). Estas actividades, las concretamos en dos grupos: las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 60 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Las ABVD son aquellas imprescindibles para mantener un nivel de autocuidado adecuado (comer, usar el retrete, contener esfínteres, asearse, vestirse y caminar), mientras que las AIVD son aquellas que nos permiten interactuar con el entorno y que permiten que una persona pueda ser independiente dentro de una comunidad (capacidad para hacer compras, cocinar, limpieza doméstica, finanzas, etc...).

Los índices más habituales para evaluar las ABVD en un individuo son el índice de *Katz*(79) y la escala de *Barthel*(80), mientras que para la evaluación de las AIVD la escala más utilizada es el índice de *Lawton y Brody*(81).

- Índice de *Katz para las ABVD*: evalúa el nivel de dependencia o independencia de los individuos utilizando seis funciones básicas: baño, vestido, uso del water, movilidad, continencia y alimentación. Cada función se evalúa de manera dicotómica (dependiente / independiente) y en función del grado de independencia total se clasifica al individuo en uno de los ocho grupos que considera la escala: desde el nivel A (independiente para todas las funciones) hasta el nivel G (dependiente para todas las funciones. También incluye un nivel H (dependiente en al menos dos funciones pero no clasificable como C, D, E o F).
- Escala de *Barthel para las ABVD*: su versión original fue publicada en 1965. Las funciones en las evalúa la dependencia o independencia del individuo son: alimentación, lavado (baño o ducha), vestido, aseo (cepillado de dientes, afeitado, peinado, etc...), deposición (continente o incontinente), micción (continente o incontinente), water (necesidad de ayuda para utilizarlo), traslado sillón-cama, deambulación y escalones (necesidad de ayuda). A diferencia del índice del índice de *Katz*, en la escala de *Barthel* la evaluación de las actividades no es dicotómica, por lo que permite evaluar situaciones de ayuda intermedia.
- Índice de *Lawton y Brody para las AIVD*: evalúa ocho funciones: preparación de la comida, cuidado de la casa, lavado de la ropa, uso de medios de transporte, responsabilidad respecto a su medicación, manejo de sus asuntos económicos, capacidad para usar el teléfono y capacidad para hacer compras. Cada una de las funciones se valora con 1 punto si el individuo es independiente y 0 puntos si es dependiente. La puntuación total es la suma



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 61 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

del valor de todas las funciones y varía entre 0 (máxima dependencia) y 8 (independencia total). Dado que en la cultura occidental, y sobre todo en la década de los 60 cuando se desarrolló esta escala, las tres primeras actividades (comida, tareas del hogar y lavar la ropa) eran consideradas más propias de mujeres, los autores admiten que estas actividades pueden suprimirse al hacer la evaluación en hombres, considerándose totalmente independiente un hombre con puntuación de 5 y una mujer con puntuación de 8.

Aunque, los conceptos de fragilidad y discapacidad son distintos entre sí, ambos están muy relacionados. Sin embargo, como hemos visto, el consenso actual es que la fragilidad es anterior a la discapacidad, es decir, es un importante factor de riesgo para la aparición de discapacidad. Este hecho es de gran interés desde el punto de vista clínico y terapéutico ya que la fragilidad puede ser prevenida y tratada, evitando o retrasando de este modo la aparición de discapacidad.

Al igual que la fragilidad predispone a la aparición de discapacidad, la discapacidad es, a su vez, un importante factor de riesgo para la aparición de múltiples resultados de salud adversos como necesidad de hospitalización, el padecimiento de cuadros crónicos(82), la dependencia(83) y la mortalidad(84).

Comorbilidad

Por comorbilidad se entiende la coexistencia de dos o más enfermedades diagnosticadas en la misma persona. La prevalencia de comorbilidad aumenta significativamente con la edad. Se estima que la comorbilidad está presente en tres de cada cuatro personas mayores de 65 años, y en una de cuatro personas menores de 65 años(14)(85)(86)(87).

La importancia de la comorbilidad radica en que predispone a la discapacidad y mortalidad(82)(84) de manera más marcada que el riesgo de las enfermedades individuales que la componen individualmente. De esta manera, en muchas ocasiones existe una especie de sinergismo entre las enfermedades coexistentes que supone que el riesgo de eventos adversos sea superior a la suma del riesgo individual de cada una de dichas enfermedades por si solas.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 62 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Por tanto, aunque son conceptos diferentes, tanto la comorbilidad como la fragilidad están muy asociados con la edad y ambos son factores de riesgo para la aparición de discapacidad. En este sentido, como postulan *Fried et al.* en su artículo de revisión(75) “... podemos entender la comorbilidad como la acumulación de enfermedades clínicamente manifiestas presentes en una misma persona, y la fragilidad como la acumulación de pérdidas subclínicas de la reserva funcional de múltiples sistemas fisiológicos”.

Utilizando los datos del *Cardiovascular Health Study* (CHS), en el que se siguieron a 5.317 personas de 65 o más años durante 7 años en diferentes ciudades estadounidenses, *Linda P. Fried* analizó por separado la prevalencia de comorbilidad, discapacidad y fragilidad en este grupo de personas(13). El diagrama de *Venn* generado, que se reproduce en la figura 7, representa muy bien la interrelación de estos tres elementos, que conceptualmente son distintos entre sí.

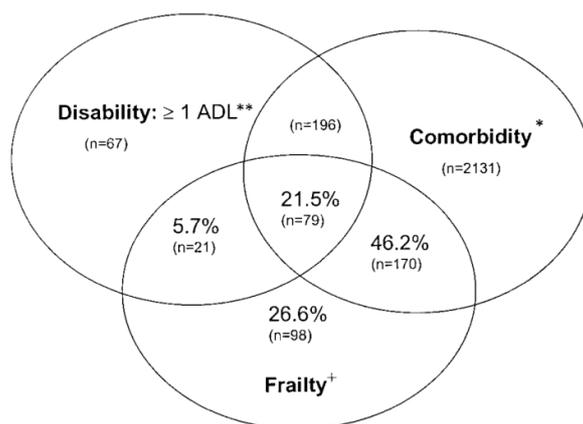


Figura 7. Prevalencia y concurrencia de fragilidad, discapacidad y comorbilidad en el *Cardiovascular Health Study*. Los porcentajes indican la proporción de los pacientes frágiles ($n=368$) que a su vez presentan discapacidad y/o comorbilidad o ninguna. Tomado de *Fried et al.*: *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*(13).

La figura 8 presenta de manera esquemática las interrelaciones descritas entre estos tres conceptos: fragilidad y comorbilidad son factores relacionados y predisponentes el uno al otro. Ambos (fragilidad y comorbilidad) son importantes factores de riesgo para la aparición de discapacidad. La discapacidad, a su vez



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 63 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

puede aumentar el nivel de fragilidad y de esta manera repercutir sobre la carga de comorbilidad:

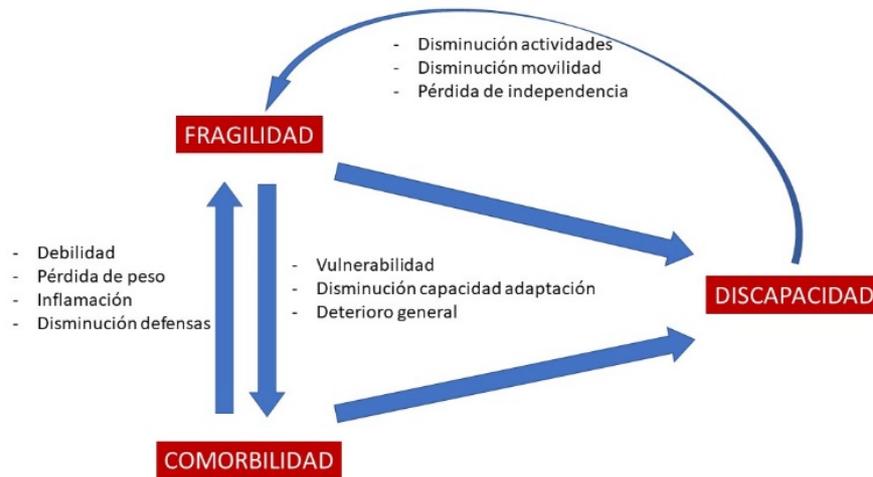


Figura 8. Interrelaciones entre los conceptos de fragilidad, comorbilidad y discapacidad.

Fisiopatología de la fragilidad

Son múltiples los mecanismos fisiopatológicos implicados en la etiopatogenia de la fragilidad. Se considera que interviene alguna alteración en varios sistemas fisiológicos, resultando en una dificultad para mantener la homeostasis ante algún factor estresante o perturbación externa, como puede ser una infección, un traumatismo o una cirugía.

Los sistemas implicados pueden ser múltiples, pero entre ellos destacan:

- El sistema neuromuscular, existiendo sarcopenia y osteopenia en mayor o menor grado.
- El sistema inmunológico, que favorece la expresión de biomarcadores pro-inflamatorios.
- El sistema neuroendocrino, presentando alteraciones en el eje hipotalámico.

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 64 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Además, al estar íntimamente relacionada con la edad, la fragilidad también comparte mecanismos fisiopatológicos con el proceso del envejecimiento, por lo que también entran a formar parte de esta complicada red fisiopatológica conceptos como la inestabilidad genómica, el acortamiento de telómeros, la disfunción mitocondrial, la liberación de radicales libres oxidativos, la alteración de la comunicación intracelular y la senescencia celular.

En 1998, *Linda P. Fried*, propuso el “ciclo de la fragilidad” (figura 9), en el que se interrelacionan fisiopatológicamente las manifestaciones físicas de la fragilidad más reconocidas clínicamente, como son la sarcopenia, la lentitud de la marcha, el estado de desnutrición o la presencia de comorbilidad o discapacidad(13):

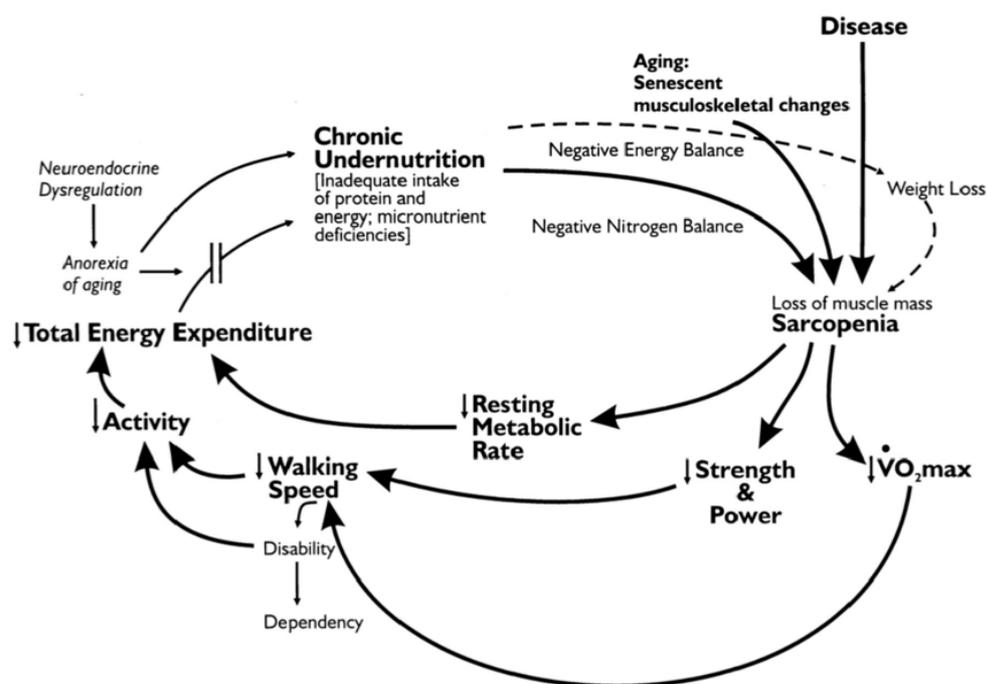


Figura 9. “Ciclo de la fragilidad”, obtenido de “Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56.”

Como se puede apreciar, la sarcopenia juega un papel central en este “ciclo de la fragilidad”, siendo responsable de la disminución de la potencia y fuerza musculares, lo que se manifiesta físicamente como una disminución de la velocidad de la marcha, una disminución de la actividad física y, en general, una disminución



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 65 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

del gasto energético. Por otro lado, la sarcopenia también provoca una disminución del metabolismo en reposo, favoreciendo también la disminución del gasto energético. Este círculo vicioso de la fragilidad se cierra a través de un estado más o menos grave de desnutrición que se ve favorecido por un aporte calórico y proteico insuficientes, y que a su vez, contribuye a una mayor sarcopenia.

Con la evidencia actual, la fisiopatología de la fragilidad se resume en una disfunción de los sistemas inmunitario y hormonal relacionada con la edad, que influye negativamente en el balance energético propiciando un metabolismo catabólico. Esta situación homeostática de nuevo conduce a la sarcopenia: siendo ésta el factor precursor de las cinco manifestaciones que definen el fenotipo frágil, tal y como postulaba *Fried* con su ciclo en el año 1998. Por sarcopenia entendemos la pérdida de fuerza y masa muscular relacionadas con la edad.

Los cambios en los sistemas inmunitario y hormonal que se observan en los ancianos frágiles se deben a una compleja interacción entre factores genéticos, moléculas derivadas del estrés oxidativo, exposiciones ambientales crónicas y estados de enfermedad específicos relacionados con el envejecimiento (es decir, las comorbilidades)(88). En la figura 10 se intentan esquematizar estas complejas interacciones.

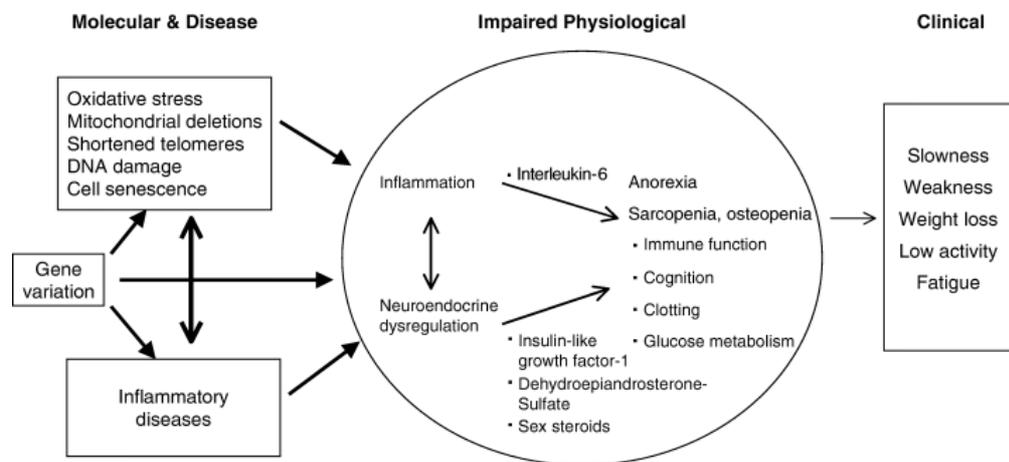


Figura 10. Las citoquinas inflamatorias y las alteraciones endocrinas favorecen el desarrollo de la sarcopenia. Obtenido de "Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults"(88).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 66 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Como se aprecia en el esquema, la presencia de un estado proinflamatorio influye de forma clave en la génesis de la sarcopenia y por lo tanto, en la fisiopatología de la fragilidad. La observación repetida de la asociación entre marcadores de inflamación y envejecimiento llevó a introducir en 2007 el término de “*inflammaging*” (89).

En efecto, el incremento en los biomarcadores de inflamación en pacientes mayores se ha asociado tanto con discapacidad como con mortalidad(90)(91)(92). También se han asociado niveles altos de proteína C reactiva (PCR) y citoquinas proinflamatorias con la disminución de la actividad física(92), y por el contrario, existe evidencia de que el ejercicio físico reduce los biomarcadores proinflamatorios plasmáticos(93). Un metaanálisis que analiza la relación entre inflamación y fragilidad, publicado en 2016, concluye que los estados de fragilidad y pre-fragilidad están asociados con una mayor concentración de parámetros pro-inflamatorios, principalmente la PCR y la Interteluquina 6 (IL-6)(94). La principal hipótesis que manejan los investigadores para explicar esta asociación sería que el estado persistente “pro-inflamatorio” hace predominar al catabolismo sobre el anabolismo muscular favoreciendo así la sarcopenia y la fragilidad(95).

Por otra parte, son múltiples los cambios hormonales relacionados con la edad que se han asociado a la fragilidad. Entre ellos destacarían los siguientes:

- Disminución de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulínico (IGF)(96)(97)(98): se ha asociado con disminución de la fuerza muscular y menor capacidad (o facilidad) para el movimiento y el desplazamiento de los sujetos.
- Disminución del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S)(96)(99): es probable que la DHEA-S desempeñe un papel directo en el mantenimiento de la masa muscular y que indirectamente prevenga la activación de vías inflamatorias que contribuyen al deterioro muscular(100), constituyendo un “factor protector” para el desarrollo del síndrome de fragilidad.
- Aumento de los niveles de cortisol por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el cual se ha activado en una respuesta anti-inflamatoria por parte del organismo, secundaria al citado aumento de las citoquinas proinflamatorias(101).
- Disminución de la vitamina D(102).



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 67 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Prevalencia de la fragilidad y su impacto en los Sistemas de Salud

En el contexto actual, el envejecimiento de la población supone un número y una proporción de ancianos sin precedentes, por lo que este cambio demográfico y epidemiológico de la población está comenzando a tener un impacto importante en los sistemas públicos de salud(103).

Los ancianos frágiles representan una población con una incidencia significativa de determinados de problemas de salud, entre los que destacan las caídas(104), las fracturas óseas(105), la discapacidad(106) y la demencia(107), resultando todo ello en un empeoramiento de su calidad de vida e incremento de la dependencia(108) y en definitiva, un aumento en el uso de los recursos sanitarios(109), tales como las visitas a las urgencias hospitalarias, la hospitalización, y la institucionalización(110)(111). Estos datos justifican que la población de la tercera edad consuma una parte muy importante del gasto público destinado a sanidad(112).

La solución a este problema podría radicar en un cambio del funcionamiento de los sistemas sanitarios actuales, pues éstos están diseñados principalmente para abordar patología específica de órganos y enfermedades concretas, afrontando los distintos problemas de salud de cada individuo de forma estanca: “de uno en uno” y por separado. Y consecuentemente, esta manera de proceder no es operativa para hacer frente a la patología médica (y en ocasiones psicosocial) crónica y compleja de los pacientes ancianos frágiles. Para ello es preciso un abordaje transversal de las necesidades médicas crónicas y complejas de los pacientes ancianos frágiles que sea capaz de brindarles una atención integral a largo plazo(113). Por lo tanto, los pacientes mayores a menudo reciben una atención subóptima debido a un manejo fragmentado de los tratamientos y servicios(114) con el consiguiente aumento innecesario e ineficaz de los costes que ello supone.

En un intento de abordar este problema nació en el año 2014 la Acción Conjunta ADVANTAGE: se trata de un instrumento de financiación en el marco del Tercer Programa Europeo de la Salud de la Unión Europea (UE) 2014-2020. Está diseñado



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 68 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

y financiado por las autoridades de los Estados Miembros (EM) y la UE para abordar prioridades específicas en el marco del Programa de salud de la UE.

Su finalidad radica en la identificación de los componentes básicos de la fragilidad y en la promoción de los cambios necesarios para la organización e implementación de los sistemas sociales y sanitarios. Esto podría contribuir a la creación de modelos de atención sostenibles que, teniendo en cuenta el perfil de salud particular de cada EM, les permitirán afrontar el reto de la fragilidad dentro de un marco común.

Por su parte, la prevalencia de la fragilidad no es en absoluto desdeñable: si partimos de que la población de avanzada edad es la más susceptible de ser frágil, tenemos que la prevalencia entre los mayores de 65 años en el Mundo Desarrollado, está en torno al 10%, pero puede oscilar ampliamente entre el 4,0% y el 59,1% en función del instrumento de medida empleado y del subgrupo poblacional estudiado(115).

Y de este modo, conforme aumenta la edad, aumenta la incidencia de fragilidad, situándose en más de un 25% en personas mayores de 80 años según *Collard et al.*(115). Por su parte la *American Medical Association (AMA)* estima que hasta el 40% de las personas de 80 años o más son frágiles(116). También se observa una mayor prevalencia de fragilidad en poblaciones seleccionadas con enfermedades o afecciones específicas, como en los pacientes oncológicos(42%)(117), en los que padecen insuficiencia renal terminal (en diálisis)(37%)(118), insuficiencia cardíaca (45%)(119), o institucionalizados en residencias de ancianos (52%)(120).

Modelos de fragilidad y herramientas para su evaluación

Modelo fenotípico: escala de *Fried*

Como previamente se ha explicado, en el año 2001 la Doctora *Linda P. Fried* propuso el modelo fenotípico de fragilidad, que sirve como herramienta diagnóstica y de cribado, y que clasifica a los individuos como frágiles, pre-frágiles o robustos.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 69 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Para desarrollar el modelo, *Fried* primero propuso una explicación fisiopatológica de la fragilidad que resumió y concretó en su “ciclo de la fragilidad” (figura 9) donde incluía y relacionaba a las cinco manifestaciones físicas más importantes del fenotipo frágil descrito por ella:

- Pérdida de peso.
- Lentitud en la marcha.
- Debilidad muscular.
- Poca resistencia al esfuerzo.
- Baja actividad física.

De esta manera se planteó la hipótesis de que un individuo es frágil cuando presenta tres o más de las anteriores manifestaciones. Asimismo, se considerará a un individuo robusto cuando no presenta ninguna, y se clasificará como pre-frágil cuando presenta una o dos de las anteriores manifestaciones.

Para evaluar objetivamente las cinco características del fenotipo frágil se siguieron las siguientes indicaciones que se resumen en la tabla 9:

Tabla 9. Criterios de fragilidad de Fried. Fenotipo frágil(13)

Pérdida de peso	1. Pérdida de peso no intencionada de 4,5 kg. o más en 1 año. 2. Pérdida del 5% del peso en 1 año.
Baja resistencia al esfuerzo o cansancio	Respuesta positiva a alguna de estas dos preguntas (CED-D depresión): <i>1º Sentí que todo lo que hacía me suponía un esfuerzo durante la semana pasada</i> <i>2º La semana pasada sentía como si ya no pudiera seguir más adelante.</i>
Poca actividad física	Consumo de calorías semanas por debajo del quintil inferior: Hombres: < 383 Kcal/semana (equivalente a caminar ≤ 2,5 horas semanales) Mujeres: < 270 Kcal/semana (caminar ≤ 2 horas semanales)
Debilidad muscular *	Fuerza de prensión <20% del límite de normalidad ajustado por sexo e IMC
Lentitud de la marcha	Tiempo en recorrer 4,6 m. < 20% del límite de la normalidad 1. Hombres (≤ 173 cm. = ≥ 7 seg. / > 173 cm. = ≥ 6 seg. 2. Mujeres (≤ 159 cm. = ≥ 7 seg. / > 159 cm. = ≥ 6 seg.



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 70 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

(*) Puntos de corte para la fuerza de prensión manual (según sexo e índice de masa corporal):

HOMBRES		MUJERES	
IMC	Fuerza prensión	IMC	Fuerza prensión
≤ 24	< 29 kg	≤ 23	< 17 kg
24,1 - 26	< 30 kg	23,1 - 26	<17,3 kg
26,1 - 28	<30 kg	26,1 - 29	< 18 kg
>28	< 32 kg	> 29	< 21 kg

Entonces *Linda Fried* empleó la corte de pacientes del “*Cardiovascular Health Study*”(13) para validar su hipótesis: “*el fenotipo frágil identifica un subconjunto de población anciana con un alto riesgo de resultados adversos para su salud ante factores de estrés*”. Dicha corte la componían 4.317 personas de 65 años o más, que no estaban institucionalizadas, y pertenecientes a cuatro regiones distintas de los Estados Unidos. A partir de esta muestra también evaluó la prevalencia e incidencia de la fragilidad.

De este modo, el 7% de la cohorte resultó frágil. Esta proporción aumentó progresivamente con la edad, llegando al 30% en los pacientes de 80 o más años. El seguimiento de la cohorte fue de tres años. La presencia de fragilidad se asoció significativamente con la incidencia de varios resultados adversos, como el empeoramiento de la capacidad funcional (tanto en las actividades básicas como en las instrumentales), incidencia de caídas, necesidad de hospitalización y muerte por cualquier causa.

La escala de *Fried* es la herramienta de evaluación de fragilidad más utilizada y referenciada en la literatura. Como inconvenientes figuran, por un lado, la necesidad de disponer tanto de un dinamómetro específico (en concreto, el dinamómetro de *Jamar*) para medir la fuerza de prensión manual, como de un espacio para medir la velocidad de la marcha, y por otro lado está el hecho de que esta escala evalúa la fragilidad mediante criterios exclusivamente físicos, sin tener en cuenta la presencia de algún grado de deterioro cognitivo.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 71 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Por este último motivo, también se ha propuesto la *escala de Fried modificada* en la que a los anteriores cinco criterios se añaden dos medidas relacionadas con el estado cognitivo: el estado anímico deprimido y la presencia de algún grado de deterioro cognitivo, ambas, medidas con herramientas específicas(121).

Modelo de acumulación de déficits: *Frailty index*

Rockwood y Mitniski propusieron un modelo de fragilidad basado en entenderla como un estado de vulnerabilidad definido por la acumulación de déficits de salud(122), de modo que a medida que envejecemos, pueden irse acumulando déficits de distintos tipos. Así, un individuo será tanto más frágil conforme mayor número de déficits haya acumulado. Como déficit se entiende no solo la presencia de una alteración clínica o analítica, sino también la pérdida de capacidad funcional (incontinencia urinaria, problemas para vestirse o en el aseo personal) y el deterioro en la esfera social y cognitiva (caídas, pérdida de memoria).

Los valores del índice de fragilidad (IF) abarcan un rango de 0 a 1, puesto que se trata de un cociente o una proporción entre el número de déficits presentes en el paciente, y el total de déficits evaluados en este mismo paciente. Es decir, si se tienen en cuenta 40 déficits y en el paciente están presentes 10 de ellos, el IF será 10/40; es decir, 0,25. Los puntos de corte empleados habitualmente para clasificar a los individuos como frágiles, pre-frágiles o robustos son: <0,20: robusto; 0,20-0,25: pre-frágil; >0,25 frágil.

La precisión con la que este modelo estima la fragilidad aumenta según se incluyen más déficits en el índice, por ello se recomienda incluir el máximo número de déficits posible. En el modelo original que desarrollaron *Rockwood y Mitniski* se incluyeron 70 déficits que se resumen en la tabla 10:



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 72 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 10. Listado de déficits incluidos en la descripción original de Frailty Index. Tomado de: Carlos Gil et al., Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Desarrollo de criterios, indicadores de complejidad y estrategias de manejo en fragilidad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2009

Cambios en ABVD	Cambios de humor	Ataque parcial
Problemas en cabeza y cuello	Cansancio, tristeza, depresión	Ataque generalizado
Problemas(prob.) para el baño	Hº(historia) de depresión / alteración humor	Síncope
Bradicinesia facial	Cansancio todo el tiempo	Dolor cabeza
Problemas para vestirse	Cambios en el sueño	Hª previa de AVC
Probl. con su cuidado personal	Depresión(impresión clínica)	Problemas cerebrovascular
Hipertensión arterial	Pérdida de memoria	Hª de diabetes
Problemas con el aseo	Daño en la memoria reciente	Incontinencia urinaria
Dificultades importantes	Daño en la memoria tardía	Pulso periférico
Problemas rectales	Cambios en la funciones superiores	Problema cardíaco
Problemas gastrointestinales	Inicio síntomas cognitivos	IAM
Problemas para cocinar	Obnubilación o delirio	Arritmia
Problemas para la deglución	Rasgos paranoides	Problemas pulmonares
Pb para salir solo fuera.	Hª importante de daño cognitivo o pérdida	Problemas respiratorios
Daño en la movilidad.	Hª familiar importante de daño cognitivo o pérdida	Hª de patología tiroidea
Problemas musculoesqueleticos	Temblor de intención	Problemas de piel
Incontinencia urinaria	Temblor de reposo	Enfermedad maligna
Pobre coordinación de movimientos de los miembros	Temblor postural	Problemas de mama
Pobre coordinación de movimientos del tronco	Daño o lesión que provoque temblor	Problema abdominal
Pobre capacidad de mantener la postura	Parkinson	Presencia de reflejo nasal
Modelo de paso irregular	Hª de enfermedad de degenerativa familiar	Presencia de reflejo palmoplantar
Caídas	Hª medica previa	

Se ha comprobado que el IF es capaz de predecir la supervivencia, el riesgo de progresión de la enfermedad, la necesidad de institucionalización y el uso de los servicios de salud, si para su construcción se han empleado al menos 30 déficits(74). Asimismo se ha constatado la fiabilidad de este modelo a través diferentes estudios que han empleado distintos déficits en la construcción del índice(123)(124)(125). La puntuación de esta escala, por lo general aumenta en torno a 0,03 puntos por año de vida y parece existir una puntuación (aproximadamente de 0,7) reproducible con diferentes déficits, más allá de la cual la supervivencia se ve severamente comprometida.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 73 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Como podemos ver, existe cierta libertad a la hora de diseñar el IF ya que no hay unos déficits determinados que sean obligatorios incluir en su cálculo.

Por ello en 2008, *Searle, Mitnitski et al.*(126) publicaron el procedimiento estándar para crear un IF basado en la acumulación de déficits, concluyendo que era necesaria la evaluación de un mínimo de 30 déficits o variables. Asimismo concretaron los requisitos que debían cumplir las variables para poder intervenir en el cálculo del índice:

- Las variables tienen que estar asociadas con el estado de salud. Por lo tanto, una característica física como las arrugas en la cara, no sería válida para incluirse como déficit aunque se asocien con la edad.
- La prevalencia del déficit contemplado deber aumentar progresivamente con la edad.
- La variable no tiene que “saturarse” demasiado pronto. Por ejemplo, la necesidad de gafas para ver correctamente no sería válido como déficit ya que a partir de los 50 o 55 años de edad, la presbicia es casi universal.
- Los déficits contemplados en conjunto deben cubrir un amplio rango de sistemas.
- Si el IF se va a emplear en estudios con seguimiento, los déficits utilizados para su cálculo deben ser los mismos en cada seguimiento.

El principal inconveniente del IF es que la evaluación individual de un número elevado de déficits consume mucho tiempo y lo hace, en la mayoría de las ocasiones, inviable para su aplicación en la práctica clínica diaria fuera del ámbito de la geriatría.

Este índice fue desarrollado utilizando los datos del *Canadian Study of Health and Aging (CSHA)*. El objetivo inicial de este estudio era el de describir la epidemiología del deterioro cognitivo en las personas mayores canadienses. La cohorte inicial se conformó en 1991 y consistió en una muestra de 10.263 personas de 65 o más años. De los datos clínicos recogidos en esta cohorte se derivó el cálculo del IF.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 74 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Clinical Frail Scale

La esencia de la *Clinical Frail Scale* (CFS) es que se basa en el juicio clínico. Este modelo, junto con los otros dos, constituyen los tres modelos de referencia sobre los que se inspiran la gran mayoría de herramientas de evaluación de la fragilidad existentes actualmente, y en los que está basada la evidencia científica en el campo de la fragilidad en el plano actual.

Fueron *Rockwood et al.*(78) quienes conscientes de las limitaciones del IF de 70 ítems introdujeron en 2005 la CFS. Para ello volvieron a valerse de la información recogida en el CSHA. Así consiguieron desarrollar una escala de fragilidad en la que mediante los datos recogidos en la historia clínica, la exploración física y la entrevista con el paciente, el clínico emplea su razonamiento y juicio clínico para clasificar al paciente en uno de los siete grupos de fragilidad propuestos, que varían desde “en forma; robusto” hasta “severamente frágil, dependencia total”. De esta manera, en esta escala se tienen en cuenta elementos diferentes como comorbilidad, deterioro cognitivo y discapacidad que, considerándose de manera conjunta, permiten emitir un diagnóstico del grado de fragilidad en función del juicio clínico del evaluador.

Fue en 2009 cuando se publicó la última versión de la CFS, basada en 9 grados de fragilidad (figura 11). Dicha escala se correlaciona muy estrechamente con el IF(127).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 75 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Clinical Frailty Scale*

1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.

2 Well – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.

3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.

4 Vulnerable – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities**. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.

5 Mildly Frail – These people often have **more evident slowing**, and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.

6 Moderately Frail – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.

7 Severely Frail – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).

8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.

9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a **life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail**.

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173:489-495.

© 2007-2009 Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.

Figura 11. Clinical Frailty Scale©2009 Version 1.2. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Rockwood K et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173; 489-495.

Como puede observarse, la escala gradúa la fragilidad en 9 niveles. Pero en el ámbito del presente estudio, los niveles 8 y 9 (severamente frágil (encamado) y enfermo terminal, respectivamente) son poco operativos y no deberían representar a ningún paciente de los incluidos. Por ello la CFS empleada en este trabajo no los incluye. En la figura 12 queda plasmada el formato de la CFS que ha sido empleada en este estudio.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 76 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

1) En forma:
 Gente robusta, activa, con energía y motivación. Esta gente realiza ejercicios de forma regular. Son los más aptos físicamente para su edad. 

2) Bien de salud:
 Gente que no tiene enfermedad aguda ni síntomas de enfermedades crónicas pero que realiza menos actividad física que los anteriores. Ocasionalmente hacen ejercicio físico adecuado, por ejemplo, dependiendo de la temporada. 

3) Adecuado manejo:
 Gente cuyos problemas médicos están controlados pero que no realizan actividad física salvo dar paseos. 

4) Vulnerable:
 No necesitan ayuda de otras personas para las Actividades Básicas de la Vida Diaria, pero los síntomas de sus enfermedades frecuentemente les limitan sus actividades. La queja común es que se sienten muy lentos o cansados durante el día. 

5) Levemente frágil:
 Gente que habitualmente presenta una evidente marcha lenta y que precisan ayuda para actividades instrumentales de la vida diaria (finanzas, transportes, actividades domésticas pesadas, administración de fármacos). Progresivamente van teniendo dificultad para salir solos, realizar compras, preparación de las comidas y actividades domésticas 

6) Moderadamente frágil:
 Gente que necesita ayuda para realizar actividades fuera del domicilio y el cuidado del hogar. Habitualmente requieren ayuda para subir escaleras, ducharse. Precisan ayuda mínima o supervisión para vestirse 

7) Gravemente frágil:
 Completamente dependiente de un cuidador ya sea por limitación física o cognitiva. Se encuentran estables y sin alto riesgo de mortalidad a los 6 meses. 

Figura 12. Formulario de la Clinical Frailty Scale adaptado empleado en este estudio.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 77 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Otras herramientas para la valoración de la fragilidad:

En la actualidad, cuando se requiere evaluar la fragilidad de un paciente, se recomienda emplear algún test o herramienta validado en la literatura, y basado en alguno de los tres modelos de evaluación de fragilidad expuestos previamente (fenotipo de fragilidad de *Fried*, modelo de déficits acumulados o evaluación de la fragilidad basada en el juicio clínico). Estos test, además deben ser rápidos de realizar (no deberían emplearse más de 10 minutos en su ejecución) y no deben requerir de material especial. Finalmente debería limitarse el número de las escalas de fragilidad empleadas tanto en la clínica como en la investigación, para facilitar el estudio de la fragilidad como factor de riesgo, aclarar la propia interpretación del concepto y hacer los estudios comparables.

En este sentido, la iniciativa ADVANTAGE propone un número limitado de herramientas que cumplen con los citados criterios(128):

- *Clinical Frailty Scale* (explicada previamente y empleada en este trabajo).
- Modelos de déficits acumulados: siempre que estén basados en el Índice de Fragilidad de *Rockwood* y *Mitniski*(122) y que se haya seguido el procedimiento estándar de *Searle*(126) para crear un IF basado en la acumulación de déficits y cumpliendo éstos los requisitos descritos. Entre éstos destaca el *modified Frailty Index* (Índice de Fragilidad Modificada), empleado en este trabajo.

El *modified Frailty Index* (mFI) fue propuesto en el año 2013 por *Velanovich et al.*(129) partiendo del IF de 70 ítems de *Rockwood*. Fue elaborado en un intento de conseguir una herramienta de medición de fragilidad específica para ancianos quirúrgicos. Para ello emplearon la base de datos del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) del Colegio Americano de Cirugía. Seleccionaron a todos los pacientes quirúrgicos mayores de 65 años que habían requerido ingreso hospitalario entre los años 2005 y 2009. Las especialidades quirúrgicas incluidas fueron las siguientes: cirugía cardiaca, del aparato digestivo, endocrina, ginecológica, otorrinolaringológica, neurocirugía, cirugía plástica, cirugía vascular, cirugía torácica, cirugía urológica y cirugía ortopédica.

Se compararon las variables clínicas perioperatorias recogidas en el registro del NSQIP con los 70 ítems del IF de *Rockwood* recogidas en el CHSA. Fueron seleccionados once ítems y se determinó un IF simplificado, definido como el

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 78 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

número de déficits presentes en cada paciente dividido por el número total de déficits seleccionados (once). Los déficits seleccionados fueron los que mejor correlación mostraron con los resultados en términos tanto de morbilidad como de mortalidad a los 30 días de la intervención. Esta herramienta de diagnóstico y evaluación de la fragilidad es de las más empleadas en pacientes quirúrgicos, habiendo demostrado asociación en múltiples escenarios con el pronóstico postoperatorio de los pacientes ancianos(130)(131)(132).

En la tabla 11 se recogen los once déficits que incluye el mFI:

Tabla 11. Adaptación y traducción al español de los once componentes del mFI empleados en este trabajo.

1	Diabetes mellitus
2	Insuficiencia cardiaca congestiva
3	Hipertensión arterial tratada farmacológicamente
4	Antecedentes de AIT (Accidente Isquémico Transitorio) o ACV (Accidente Cerebrovascular) sin secuelas
5	Sin total independencia para las ABVD
6	Antecedente de IAM (Infarto Agudo de Miocardio)
7	Vasculopatía periférica; claudicación intermitente.
8	ACV con secuelas
9	EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) o neumonías de repetición
10	Revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, o angina
11	Antecedente de encefalopatía o delirium en el último mes

- Escala *FRAIL*(133): esta escala, desarrollada por la *International Association of Nutrition and Ageing*, surgió de la necesidad de encontrar un instrumento de evaluación de la fragilidad que fuera fácilmente aplicable en cualquier ámbito y que requiriese poco tiempo para su administración.

Además de incluir elementos del modelo de la fragilidad fenotípica, introduce también la presencia de comorbilidades. Se administra mediante entrevista directa, de manera sencilla y rápida y además no son necesarios instrumentos específicos de medida.

Se incluyen los 5 componentes que componen el acrónimo en inglés *FRAIL*: cansancio, resistencia, deambulación, comorbilidades y pérdida de peso. La presencia de cada uno de estos elementos suma un punto. Clasifica a los individuos como frágiles (de 3 a 5 puntos), pre-frágiles (1 o 2 puntos) o robustos



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 79 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

(0 puntos). Esta escala ha sido ampliamente validada en Estados Unidos, Australia y China(77)(134)(135).

La tabla 12 especifica cada uno de los ítems evaluados en esta escala y su puntuación correspondiente.

Tabla 12. Escala FRAIL (Fatigue, Resistance, Aerobic, Illnesses, Loss of weight)(133).

La puntuación de la escala varía de 0 a 5; un punto por cada componente		
0 puntos: robusto; 1-2 puntos: pre frágil; 3-5 puntos: frágil		
1 –Fatiga: se evalúa preguntando a los encuestados:		
¿Cuánto tiempo durante las últimas 4 semanas se sentía cansado?	Respuestas: "todo el tiempo" o "la mayor parte del tiempo", 1 punto	
2 –Resistencia: se evalúa preguntando a los participantes:		
¿Tiene alguna dificultad para caminar 10 pasos, sin descanso y sin ayudas?	SÍ – 1 punto	NO – 0 puntos
3 –Deambulaci3n: se evalúa preguntando:		
¿Tiene alguna dificultad para caminar solo y sin ayuda, a lo largo de varios cientos de metros?	SÍ – 1 punto	NO – 0 puntos
4 –Comorbilidades: se evalúa preguntando el número actual de enfermedades del siguiente listado de 11 enfermedades:		
Hipertensi3n, Diabetes, C3ncer (excluir c3ncer menor como de piel), EPOC, IAM, Insuficiencia cardiaca, Angina, Asma, Artritis, ACVA, ERC	≥5 enfermedades 1 punto	<5 enfermedades 0 puntos
5 –P3rdida de peso: se evalúa preguntando:		
¿Ha perdido al menos un 5% de su peso habitual en el 3ltimo a3o?	SÍ – 1 punto	NO – 0 puntos



Copia aut3ntica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	P3gina: 80 / 192	
Firmado electr3nicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisi3n Acad3mica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- *Short Physical Performance Battery (SPPB)*(136): se trata de un test de evalúa el equilibrio, la velocidad de la marcha y la fuerza del cuádriceps. Los valores normativos para la población española se han establecido en diversos estudios de cohortes poblacionales y en atención primaria(137). La puntuación y valoración del resultado total del SPPB resulta de la suma de los tres sub-test, y oscila entre 0 (peor resultado) y 12; cambios en 1 punto tienen significado clínico. Una puntuación por debajo de 10 indica fragilidad y un elevado riesgo de discapacidad, así como de caídas.

A continuación se presenta en la figura 13 un esquema de cómo realizar el test:

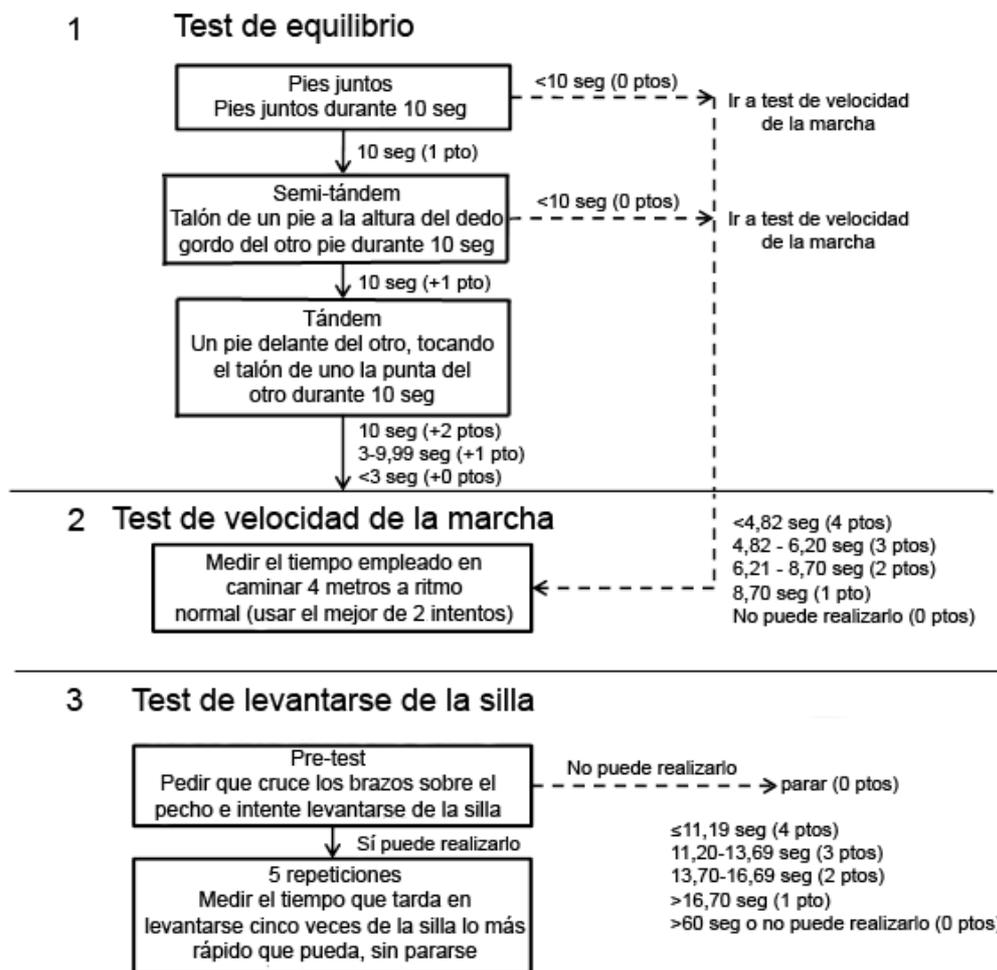


Figura 13. Ejecución del Short Physical Performance Battery (SPPB). Obtenido, adaptado y traducido del *Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: the Framingham foot study*(136).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 81 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

- *Study of Osteoporotic Fractures Index (SOF)*(138): este índice guarda similitudes con la escala de *Fried* en el sentido de que principalmente hace una evaluación de las características fenotípicas de la fragilidad. Es rápido y fácilmente aplicable. Evalúa únicamente tres características, considerándose un individuo frágil si presenta al menos dos de ellas:
 - Pérdida no intencionada de peso durante el último año >5%.
 - Cansancio, considerando como tal la respuesta negativa a la pregunta: ¿Se siente Usted lleno de energía?
 - Escasa movilidad, sumando un punto si el individuo es incapaz de levantarse desde una silla sin utilizar los brazos cinco veces seguidas.

Este índice ha demostrado tener una buena correlación con la escala de *Fried* y el *Frailty Index*(138)(139)(140) y es un buen predictor de eventos de salud adversos en individuos no institucionalizados(141).

- *Edmonton Frail Scale (EFS)* (escala de fragilidad de Edmonton)(142): fue desarrollada en 2006 en Edmonton (Alberta, Canadá). Tiene en cuenta 10 dominios y su puntuación máxima es 17 (representando el mayor grado de fragilidad). El estado cognitivo es evaluado por el *test del reloj*; la fuerza y la movilidad son evaluados por el *Timed get up and go test*. El resto de los dominios evaluados se ejecutan mediante una pregunta simple al paciente, y son los siguientes: el estado de ánimo, la independencia funcional, el uso de medicamentos, el soporte social, el estado nutricional, la autopercepción de salud, la continencia del esfínter urinario y la calidad de vida (dimensiones tradicionalmente incluidas en una valoración geriátrica integral).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 82 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Fragilidad y paciente crítico quirúrgico

Los primeros trabajos en los que se demuestra que la fragilidad es un factor de riesgo para desarrollar discapacidad, deterioro cognitivo, hospitalización o muerte, fueron el *Cardiovascular Health Study* (CHS)(13) y el *Canadian Study of Health and Aging* (CSHA)(143). Ambos fueron dos estudios epidemiológicos con base poblacional que analizaron la fragilidad en la comunidad (excluyendo a las personas institucionalizadas u hospitalizadas).

Posteriormente se demostró y concluyó que la fragilidad influye negativamente en la capacidad de recuperación de los ancianos ante factores estresantes de su salud(16). Por ello su estudio ha suscitado un interés muy importante en el ámbito clínico, donde la base de estudio no son personas que viven en la comunidad, sino pacientes afectados por alguna patología determinada. Efectivamente, los trabajos publicados investigando la fragilidad como factor de riesgo y/o factor pronóstico en diversas disciplinas y especialidades médicas se han ido multiplicando progresivamente.

En los últimos años ha aumentado significativamente el interés de la fragilidad dentro de la medicina intensiva. Este hecho se debe a varios motivos:

- En primer lugar, centrándonos en la definición de fragilidad “*síndrome médico de causas múltiples caracterizado por pérdida de fuerza y resistencia, y disminución de la reserva fisiológica, que aumenta la vulnerabilidad individual para desarrollar dependencia o fallecer ante factores estresantes de la salud*”, la patología crítica es el máximo exponente en lo que a gravedad se refiere, del denominado “factor estresante” que incluye la definición de fragilidad.
- Las UCIs consumen una parte muy importante de los recursos humanos y económicos de los hospitales y en definitiva, del sistema sanitario(19).
- Además suponen un recurso limitado que implica una rigurosa gestión y administración de sus servicios. Por ello se han diseñado gran cantidad de escalas de gravedad y se han intentado definir unos criterios de ingreso en UCI comunes a todos los pacientes, independientemente de la naturaleza del cuadro de gravedad.
- Mención aparte merecería la pandemia por Covid-19:

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 83 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

En relación con la pandemia por SARS-CoV-2, en los últimos meses se he experimentado un aumento agudo de los ingresos en las Unidades de Cuidados Intensivos a nivel Mundial peligrando en muchas ocasiones la posibilidad de proporcionar el tratamiento adecuado a todos los pacientes que lo requiriesen. El colapso que han sufrido distintos sistemas sanitarios se debe entre otros factores, al déficit de recursos a nivel de las UCIs: ya fuera por falta de camas, falta de dispositivos de ventilación mecánica o falta de personal especializado en paciente crítico.

En consecuencia, ha sido necesaria la implementación a nivel de las UCIs de criterios de ingreso o triage específicos para los pacientes afectos de neumonía grave por Covid-19. Esta realidad ha supuesto una catástrofe, por lo que se ha actuado en consecuencia, dando prioridad a los pacientes más jóvenes y con más probabilidades de sobrevivir. En ese contexto ha sido necesario recurrir al empleo de la fragilidad como herramienta de triage. De modo que los pacientes más ancianos y frágiles perdían prioridad ante los más robustos(144).

La estimación de la fragilidad mediante el Índice de Fragilidad (FI)(145) y la *Clinical Frailty Scale* (CFS)(146) ha demostrado relacionarse mejor que la edad y las comorbilidades con el pronóstico de los pacientes mayores de 70 años afectos por neumonía por Covid-19 admitidos en UCI.

De esta manera, el conocimiento fiable de la fragilidad ha ayudado durante la pandemia a tomar con objetividad decisiones médicas que suponían un conflicto ético(147).

La medicina intensiva abarca a la patología crítica en todos sus escenarios: pacientes politraumatizados, neurocríticos, postoperatorios complejos, patología cardiorrespiratoria severa, etc. Sin embargo, con la intención de homogeneizar las muestras, los principales estudios de la fragilidad en medicina intensiva se han centrado en los grupos de pacientes críticos donde más incide ésta: siendo los ancianos con patología cardiovascular (donde se incluye la cirugía cardíaca) y los pacientes quirúrgicos.

Este segundo grupo supone un porcentaje muy importante en el censo de las UCIs, siendo los pacientes ancianos con cirugía mayor del aparato digestivo su máximo

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 84 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

representante(7)(8) y por ello constituyen el objeto del presente trabajo. Este conjunto de pacientes está compuesto a su vez por dos amplios grupos bien diferenciados:

- Por un lado, los pacientes ancianos con procesos oncológicos del aparato digestivo que ingresan en la UCI de forma programada tras una cirugía electiva (mayoritariamente resectiva y/o *complex major* según la clasificación de la *British United Providen Association (BUPA)*).
- Por otro lado, todos aquellos que son admitidos en UCI de forma urgente en el periodo perioperatorio de un proceso agudo abdominal.

En ambos grupos existe una incidencia similar y no desdeñable(4)(148) en lo referente a fragilidad, que como puede intuirse, afectará al pronóstico de los pacientes en términos de morbilidad postoperatoria y recuperación de la situación basal tras la intervención.

Como se ha visto previamente, la incidencia de la fragilidad en la población mayor de 80 años es de un 25%(115). Sin embargo este porcentaje se hace más significativo en los pacientes oncológicos, tal y como describieron *Handforth et al.*(117), señalando que un 42% de los pacientes mayores de 72 años con un tumor digestivo son frágiles.

En este sentido, un trabajo publicado en *Jama* en 2014(149) que partía de pacientes ancianos sometidos a cirugía oncológica del aparato digestivo, demostró que la fragilidad aumentaba la mortalidad postoperatoria a nivel intrahospitalario y al año de la intervención, así como las complicaciones quirúrgicas y médicas, incluyendo la tasa de reingreso en UCI y la estancia hospitalaria. Desde entonces se han desarrollado importantes estudios prospectivos en población anciana sometida a cirugía mayor abdominal, incluyendo duodenopancreatectomías, hepatectomías y resecciones intestinales, que reproducen estos resultados(150)(151)(152). Asimismo también se ha constatado un aumento de la necesidad de institucionalización al alta hospitalaria(153) en este grupo de pacientes.

Por su parte, la influencia de la fragilidad en los resultados de la cirugía abdominal urgente en pacientes ancianos también ha sido objeto de estudio y análisis en los últimos años, reproduciendo las mismas implicaciones pronósticas que la cirugía



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 85 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

oncológica digestiva. En este ámbito, la fragilidad ha demostrado aumentar la mortalidad inmediata, la estancia en UCI y hospitalaria, la tasa de reingresos en UCI y en el hospital(154) así como ser un predictor de pérdida funcional al cabo de un año de la intervención(130).

Destaca el trabajo de *Murphy et al.*(131) publicado en 2019, donde se analiza una cohorte de 60.000 pacientes adultos sometidos a cirugía digestiva urgente, incluyendo colecistectomía, apendicetomía y resecciones de intestino grueso y delgado. Sus resultados, además de confirmar la notable influencia en la morbimortalidad postoperatoria, concluyen que la decisión quirúrgica debe estar guiada entre otros factores, por el grado de fragilidad. Y de esta manera, los cirujanos deben informar a los pacientes y/o a sus familiares sobre los resultados esperados en base al grado de fragilidad del paciente.

Ambos escenarios quirúrgicos confluyen en un denominador común: un paciente anciano que tras la intervención presenta un estado crítico, cuyo manejo postoperatorio debe ser en la UCI y guiado por un intensivista. Allí habrá de permanecer un tiempo variable en que el paciente será susceptible de someterse a medidas terapéuticas invasivas tales como ventilación mecánica, antibioterapia intensiva, terapias continuas de reemplazo de la función renal, o soporte hemodinámico e inotrópico, que permitirán mantener su homeostasis y constantes vitales hasta su recuperación o fallecimiento. El desenlace dependerá de la gravedad del cuadro quirúrgico, de la posible aparición de complicaciones, y de la reserva funcional del paciente (en otras palabras, de su grado de fragilidad).

Consecuentemente, la fragilidad también se ha relacionado estrechamente con un aumento de la morbimortalidad en los pacientes críticos ancianos(155)(156)(157). De modo que la identificación de los pacientes frágiles al ingreso en UCI podría ayudar a predecir su desenlace clínico y a guiar la intensidad y duración de los cuidados durante el ingreso en UCI y al alta de ésta(158).

En definitiva, podría concluirse que en este grupo de pacientes de mayor edad, el grado de fragilidad tiene implicaciones fundamentales en:

- La mortalidad postoperatoria inmediata o en UCI, a los 30 días y al año de la intervención.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 86 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

- La aparición de complicaciones quirúrgicas.
- La estancia en UCI y hospitalaria, así como el reingreso en UCI y hospitalario tras las respectivas altas.
- La calidad de vida al cabo de 6 meses y un año de la intervención, entendiéndola como la recuperación del estado basal previo.
- La necesidad de institucionalización tras el alta hospitalaria.

Entre las herramientas que permiten diagnosticar y graduar la fragilidad en los pacientes quirúrgicos que forman parte de estos estudios destacan la escala de *Fried* y el Índice de Fragilidad de *Rockwood*(159). Sin embargo estas herramientas pueden resultar poco operativas e incómodas en el caso de la cirugía urgente, puesto que para su cumplimentación es necesaria la colaboración activa del paciente, y/o debe invertirse un tiempo considerable.

Por ello fue desarrollado el previamente comentado mFI: una escala de fragilidad introducida por el Colegio Americano de Cirugía diseñada específicamente para pacientes quirúrgicos no cardíacos(129). *Vermillion et al.* demostraron en 2017 que el mFI predice complicaciones mayores y mortalidad a 30 días(151) en pacientes ancianos con un tumor del aparato digestivo. Resultados similares fueron obtenidos empleando el mFI para evaluar la fragilidad en pacientes mayores de 70 años sometidos a hepatectomía(152).

En el reciente metaanálisis que incluye casi un millón de pacientes ancianos quirúrgicos publicado en 2019 por *Panayi et al.*(160) se concluye que “*el mFI es un indicador pronóstico subestimado que se correlaciona fuertemente con el riesgo de morbilidad y mortalidad posquirúrgicas*”. Además añade: “*esto respalda que la incorporación formal de la evaluación de la fragilidad preoperatoria a través del mFI mejora la toma de decisiones quirúrgicas*”.

En definitiva, el mFI se perfila como una escala novedosa, fácil de cumplimentar y al parecer, muy adecuada para los pacientes quirúrgicos, bien provengan de una intervención oncológica electiva o urgente.

Otra de las escalas comentadas y desarrolladas previamente es la *Clinical Frailty Scale* (CFS). Esta escala está ampliamente validada en pacientes críticos, siendo en la actualidad la herramienta de referencia para evaluar la fragilidad en los

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 87 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

pacientes ancianos admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos (7)(8)(161)(162).

Recientemente, la CFS ha empezado a emplearse específicamente en pacientes críticos quirúrgicos(154) postulándose como una herramienta que podría servir para la toma de decisiones.

En última instancia, con la intención de prever la morbimortalidad hospitalaria de los pacientes críticos cuando son admitidos en UCI, se han diseñado diferentes escalas que miden la gravedad. Destaca entre éstas el APACHE II(59) por ser la escala más empleada en patología crítica y la más referenciada en la literatura. Fue diseñada y calibrada a través de una amplia muestra de pacientes críticos médicos y quirúrgicos. En general, las escalas de gravedad tienen en cuenta la edad, el carácter urgente o electivo de la intervención y determinadas variables clínicas, analíticas o diagnósticas, que mediante modelos matemáticos asignan una puntuación que a priori se correlaciona con el pronóstico o gravedad del paciente. Así, junto a la experiencia del clínico y el sentido común, las escalas de gravedad juegan un papel primordial en la priorización y asignación de recursos, y en la toma de decisiones individuales.

Centrándonos en nuestro objeto de estudio, son admitidos en UCI pacientes ancianos críticos en el periodo postoperatorio inmediato: bien provengan de una intervención urgente (por un cuadro que requiere abordaje quirúrgico) o de una compleja intervención electiva, habitualmente de tipo oncológico. A su llegada a UCI presentarán un nivel variable de gravedad según la puntuación obtenida en la escala empleada que evaluaría a priori la probabilidad de morbimortalidad postoperatoria.

Sin embargo resulta llamativo que en este conjunto tan amplio y uniforme de pacientes no se haya determinado ni integrado la estimación del grado de fragilidad en el perioperatorio, dada la importante incidencia con que se da este cuadro en esta población, y las implicaciones pronósticas que ha demostrado tener en los pacientes ancianos quirúrgicos.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la evaluación preoperatoria de la fragilidad en cirugía mayor abdominal en pacientes ancianos puede ser de gran utilidad en varias cuestiones de importancia:



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 88 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

- Mejorar la predicción del riesgo quirúrgico, tanto a corto como a medio y largo plazo, lo que ayudaría a proporcionar una información más exacta a los pacientes y familiares sobre el pronóstico y la evolución que se espera tras la intervención.
- Decidir la mejor estrategia de tratamiento de manera individualizada en el caso de pacientes con un proceso oncológico digestivo.
- Determinar una actitud más conservadora o agresiva ante la de patología aguda quirúrgica del aparato digestivo.
- Optimizar el manejo de estos pacientes en UCI, empleando el nivel de fragilidad y el pronóstico estimado para adecuar el nivel de cuidados y la agresividad de las medidas terapéuticas.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 89 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Hipótesis y objetivos



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 90 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Hipótesis del estudio

1. El grado de fragilidad influye en el pronóstico de los pacientes quirúrgicos mayores de 70 años en términos de morbilidad en UCI y hospitalaria, y en la calidad de vida a los 6 meses de la intervención.
2. La evaluación de la fragilidad puede mejorar la predicción pronóstica en términos de mortalidad del APACHE II en pacientes ancianos ingresados en UCI tras cirugía digestiva.

Objetivos del estudio

El objetivo general de este estudio es estudiar la influencia que tiene el nivel de fragilidad en los resultados postoperatorios y a los 6 meses tras la cirugía del aparato digestivo en pacientes mayores de 70 años que requieren ingreso en UCI.

Objetivos específicos:

- Seleccionar y justificar las principales herramientas y modelos conceptuales para la cuantificación de la fragilidad utilizados actualmente, siempre que se adecúen al perfil de nuestros pacientes.
- Analizar la concordancia entre las principales escalas de fragilidad aplicables a este grupo de pacientes.
- Determinar el nivel de fragilidad en los pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugía digestiva que ingresan en UCI.
- Analizar la asociación entre el nivel de fragilidad preoperatorio y la morbilidad tras cirugía digestiva al alta de UCI, del hospital y a los 6 meses.
- Analizar la relación entre el nivel de fragilidad y la situación basal de los pacientes al cabo de 6 meses de la intervención.
- Analizar si la fragilidad mejora el poder predictivo en cuanto a mortalidad de la principal escala de gravedad empleada en pacientes críticos: el APACHE II.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 91 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

En consecuencia, en este trabajo se pretende analizar la influencia de la fragilidad en el pronóstico de los pacientes mayores de 70 años sometidos a cirugía del aparato digestivo, y que precisan a priori control postoperatorio inmediato en UCI. Se han comparado dos escalas de fragilidad: el mFI y la CFS, y se ha cuantificado la gravedad al ingreso mediante el sistema APACHE II.

Posteriormente se ha analizado si la fragilidad puede mejorar la predicción de la mortalidad en estos pacientes. Para ello se ha evaluado la capacidad predictiva del APACHE II con respecto a la mortalidad en tres momentos diferentes (mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los 6 meses) y se ha comparado con las dos escalas de fragilidad empleadas (mFI y CFS) y con un modelo que combina APACHE II y fragilidad.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 92 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

PACIENTES Y MÉTODOS



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 93 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tipo de estudio

Estudio de cohortes prospectivo. Está formado por pacientes sucesivos sometidos a una intervención quirúrgica sobre el aparato digestivo por el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Miguel Servet. Todos ellos han sido subsidiarios de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo postoperatorio inmediato. El seguimiento de los pacientes ha sido de 6 meses tras la intervención quirúrgica. La población de referencia del hospital es la correspondiente al área sanitaria 4 de la Comunidad Autónoma de Aragón.

Período de realización

La duración completa prevista del estudio fue de dos años.

TAREA	Semestre 1						Semestre 2						Semestre 3						Semestre 4						Semestre 5						
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Revisión de la literatura publicada																															
Diseño del estudio																															
Reclutamiento de los pacientes																															
Seguimiento																															
Análisis de los datos																															
Preparación manuscritos																															

Figura 14. Cronograma de trabajo

Inicialmente se realizó una revisión de la literatura publicada en referencia a fragilidad y paciente crítico quirúrgico durante tres meses; paralelamente se realizó el diseño del estudio. A continuación se comenzaron a reclutar pacientes: el periodo



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 94 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

de inclusión fue de un año: iniciándose el 1 de junio de 2018 y finalizando el 1 de junio de 2019. El periodo de seguimiento de los pacientes abarcó los siguientes 6 meses, finalizando en enero de 2020. Durante los dos meses siguientes se analizaron los resultados y posteriormente, durante los siguientes 6 meses se prepararon los manuscritos para la comunicación de los resultados en los principales congresos y revistas españolas de cirugía y de medicina intensiva.

Selección de la población

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 70 años sometidos a una intervención quirúrgica programada del aparato digestivo. En todos ellos, en la evaluación anestésica preoperatoria se indicó la admisión en UCI inmediatamente tras la intervención por la gravedad y características de la cirugía.
- Pacientes mayores de 70 años que por su gravedad ingresan en UCI en el postoperatorio inmediato de una intervención quirúrgica urgente sobre el aparato digestivo.

Criterios de exclusión

- Pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas de ingreso en UCI.
- Pacientes quirúrgicos que en su periodo postoperatorio ingresaron en UCI procedentes de la planta de hospitalización por presentar alguna complicación de índole médica o quirúrgica (incluyendo reintervención quirúrgica).
- Pacientes que bien ellos o sus familiares carecían de la capacidad necesaria para entender y colaborar en el estudio y poder otorgar de forma libre el consentimiento informado necesario para su participación.

Forma de reclutamiento

El reclutamiento de los pacientes se realizó en el momento de ingreso en UCI. Si el paciente cumplía los criterios de inclusión, el intensivista responsable del paciente informaba verbalmente de las características del estudio: bien al paciente si estaba consciente o bien a sus familiares en el caso de un nivel de consciencia inadecuado. Asimismo, en las primeras horas de ingreso en UCI, en caso de aceptar la



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 95 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

participación en el estudio, se calculaba el nivel de gravedad mediante datos clínicos y analíticos, y el de fragilidad consultando la historia clínica y mediante entrevista con el paciente o sus familiares según lo permitiese el nivel de consciencia.

Procedimiento para la recogida de datos

La información se recogió en cuatro momentos distintos bien definidos:

1. Al ingreso inmediato en UCI: en ese momento se realizó el cribado e inclusión en el estudio. En los pacientes incluidos se documentaron sus características demográficas y epidemiológicas, las características concretas de la intervención a la que fueron sometidos, así como la puntuación que presentaron en las escalas de fragilidad empleadas en el estudio (mFI y CFS): para ello fue necesaria la entrevista directa con el paciente o con sus familiares. También se registró la valoración de su gravedad según la escala APACHE II (figura 3) y del riesgo anestésico según la escala ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (Anexo II).
2. Durante el ingreso en UCI: día a día se fueron recogiendo datos correspondientes a su evolución en la unidad (días de estancia, complicaciones médicas y quirúrgicas, fecha de exitus (en caso de que procediese), necesidad de reintervención,...).
3. Al alta hospitalaria: mediante la consulta del informe de alta emitido por el servicio de Cirugía General, se registró el tiempo de estancia y aquellas complicaciones que acontecieron posteriormente al alta de UCI y antes del alta hospitalaria, incluyendo la necesidad de reingreso en UCI o de reintervención quirúrgica.

Las complicaciones quirúrgicas correspondientes a la suma de la estancia en UCI y en planta de hospitalización se tabularon según la clasificación de *Clavien-Dindo* (tabla 6).

También se registró el destino al alta hospitalaria, distinguiendo entre el alta a domicilio y el alta a un centro de recuperación funcional (u hospital de pacientes crónicos).



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 96 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

4. A los 6 meses de la intervención quirúrgica: mediante llamada telefónica al paciente y/o consulta de la historia clínica electrónica, tanto de la hospitalaria, como de la historia de atención primaria. En esta segunda se pudo acceder a datos importantes, como pueden serlo las consultas y comentarios de su médico de familia, o el registro de cuidados de enfermería que precisa el paciente estando en su domicilio. De este modo pudo recabarse información a cerca de la necesidad de reingreso hospitalario y de la situación basal del paciente al cabo de 6 meses (estable en su domicilio, en su domicilio pero con necesidad de un cuidador o institucionalizado).

La tabla 13 muestra un resumen de los datos recogidos en los distintos momentos del seguimiento:

Tabla 13. Cronología de la recolección de datos en el estudio

	POSTOPERATORIO INMEDIATO- ADMISIÓN EN UCI	TRANSCURSO DEL INGRESO EN UCI	ALTA HOSPITALARIA	6 MESES TRAS LA INTERVENCIÓN
Consentimiento informado	X			
Fecha de intervención quirúrgica	X			
Sexo del paciente	X			
Edad del paciente	X			
Procedencia	X			
Intervención quirúrgica	X			
Escala de gravedad APACHE II	X			
Escala de fragilidad mFI	X			
Escala de fragilidad CFS	X			
Escala de riesgo anestésico ASA	X			
Complicaciones		X		
Necesidad de reintervención		X		



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 97 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Fecha de alta de UCI o de éxitus en UCI	X	
Tiempo de estancia en UCI	X	
Reingreso en UCI		X
Fecha de alta hospitalaria o de éxitus en planta		X
Escala de complicaciones quirúrgicas Clavien-Dindó al alta de UCI		X
Estancia hospitalaria		X
Necesidad de reingreso hospitalario a los 6 meses		X
Destino al alta hospitalaria		X
Éxitus en los 6 meses posteriores a la intervención		X
Situación basal a los 6 meses de la intervención		X

La recogida inicial de la información se llevó a cabo en el software informático *Excel* (Microsoft Office. Windows 10.0).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 98 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

- Datos sociodemográficos: edad y sexo.

VARIABLES CLÍNICAS

- Tipo de enfermedad quirúrgica intervenida: oncológica o no oncológica.
- Carácter electivo o urgente de la cirugía.
- Intervención realizada y su complejidad, según la clasificación de la *British United Provident Association (BUPA)* (Anexo II).

VARIABLES PRONÓSTICAS

Puntuaciones en distintas escalas: APACHE II, CFS, mFI, ASA.

1. Evaluación de la gravedad mediante la escala APACHE II:

El cálculo de la puntuación en la escala APACHE II exige la tabulación de una serie de variables clínicas y analíticas, y de otras referentes a la historia clínica del paciente. La complejidad del cálculo de esta escala radica en que deben emplearse los peores valores de todos los parámetros dentro de las primeras 24 horas. Es decir, deben registrarse la tensión arterial más baja, la temperatura más extrema, la puntuación más baja en la escala de Glasgow o la frecuencia respiratoria más alta. Igualmente ocurre con los parámetros analíticos: al tratarse de pacientes críticos pueden tener varias analíticas en las primeras 24 horas, debiendo revisarse éstas para registrar los parámetros más patológicos.

2. Evaluación de la fragilidad: la fragilidad fue evaluada mediante el *modified Frailty Index* y la *Clinical Frailty Scale*:

- *modified Frailty Index* (mFI):

El índice de fragilidad o *frailty index*, se calcula como una proporción entre los déficits presentes en un individuo y el total de déficits evaluados. De esta proporción resulta un número que puede variar entre cero (no presenta ningún

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 99 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

déficit de los evaluados) y uno (presenta todos los déficits evaluados). El valor resultante constituye una medida cuantitativa continua de la fragilidad del paciente.

En este estudio hemos empleado la versión del Índice de Fragilidad que propone el NSQIP, la cual incluye 11 déficits y en la literatura se ha denominado “*modified Frailty Index*” (tabla 11 y ANEXO II). La presencia o ausencia de cada déficit se codifica de manera binaria puntuando 1 o cero respectivamente. El mFI así calculado se categorizó en tres grupos: frágil (mFI > 0,28), pre-frágil (mFI 0,1 – 0,27) y robusto (mFI 0 - 0,09).

Para evaluar el mFI fue necesario el cribado minucioso de patologías como hipertensión arterial, diabetes, demencia, cardiopatía isquémica o enfermedad neurovascular, en todos los pacientes del estudio. El listado completo de los déficits incluidos figura en el anexo II.

- *Clinical Frailty Scale* (CFS) (figura 11 y ANEXO II):

Esta escala fue desarrollada utilizando datos del *Canadian Study of Health and Aging* en la Universidad de *Dalhousie* en Canadá. Se trata de una valoración de la fragilidad más subjetiva, basada en el juicio clínico del entrevistador.

Consta de 8 niveles, comprendidos entre robusto (en forma) y muy gravemente frágil. Para ayudar en la clasificación, cada nivel se corresponde con una pequeña descripción escrita y una figura que representa una silueta teórica del individuo tipo que encajaría en cada uno de los niveles.

Para categorizar la escala en tres grupos hemos utilizado los mismos puntos de corte que estudios previos(163): frágil (niveles 5-8), pre-frágil (niveles 3 y 4) y robusto (niveles 1 y 2).

Variables postoperatorias de resultado

- Días de estancia en UCI.
- Necesidad de reintervención quirúrgica

Se consideraron “*reintervención*” quirúrgica todos los eventos incluidos en los grados IIIa y IIIb de la escala de *Clavien-Dindo*, es decir, cualquier abordaje



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 100 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

quirúrgico, endoscópico o radiológico, independientemente de que precisase o no anestesia general durante el procedimiento.

- Necesidad de reingreso en UCI

La necesidad de reingreso en UCI se definió por la presencia de fallo orgánico que requiriese un manejo estrecho en UCI. Asimismo, se definió según los criterios de la escala de *Clavien-Dindo*, correspondiendo a los grados IVa y IVb.

- Fallecimiento (variable resultado “*exitus*”).

La eventualidad de *exitus* se tuvo en cuenta a lo largo de todo el seguimiento, independientemente del tiempo transcurrido entre la intervención y el eventual fallecimiento, definiendo claramente el momento en que ocurrió:

- a. Durante el ingreso en UCI.
- b. Tras el alta de UCI, es decir, durante el ingreso en planta (allí fueron incluidos los pacientes que reingresaron en UCI procedentes de planta y fallecieron durante el reingreso).
- c. En los 6 meses posteriores a la fecha de intervención quirúrgica.

De este modo se clasificaron en tres grupos los pacientes que habían fallecido en los 6 primeros meses tras la intervención quirúrgica.

- Destino al alta: Las distintas opciones de destino al alta hospitalaria se codificaron en tres grupos: alta a domicilio propio, alta a un centro de recuperación funcional o fallecimiento.
- Necesidad de reingreso hospitalario en los 6 meses posteriores al alta.
- Situación basal al cabo de 6 meses de la intervención: Las distintas condiciones basales en las que podían hallarse los pacientes a los 6 meses de la intervención fueron clasificadas en 4 situaciones: paciente estable en su domicilio, paciente en su domicilio pero con la necesidad de un cuidador, paciente institucionalizado o paciente fallecido.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 101 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante los programas estadísticos SPSS versión 21 y STATA/IC 15.0 (*Statacorp LP, College Station, TX*), con un estudio descriptivo de las variables.

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) en función de la normalidad de su distribución evaluada con el test de *Saphiro-Wilk*. Las variables categóricas se muestran como recuentos y/o porcentajes.

La fragilidad se ha categorizado en tres niveles ordinales (frágil, pre-frágil y robusto) en cada una de las escalas. Los puntos de corte del mFI corresponden a los valores 0-0,09 para pacientes robustos, 0,1-0,27 para pacientes prefrágiles y 0,28-1 para pacientes frágiles. En la CFS se han considerado robustos los pacientes con puntuaciones 1 y 2, prefrágiles las puntuaciones 3 y 4 y frágiles aquellos con puntuaciones de 5 o más. La concordancia entre las dos escalas a la hora de clasificar a los pacientes como frágiles se ha evaluado mediante el índice Kappa.

Análisis inferencial

Mediante un análisis bivalente se estudió la relación de las covariables epidemiológicas, quirúrgicas, clínicas y de fragilidad con las variables resultado. Para las variables cualitativas se aplicó el test de *Chi* cuadrado (χ^2) y para las variables cuantitativas se utilizaron los test no paramétricos de la U de *Mann-Whitney* y *Kruskal-Wallis* (según el número de categorías de la variable en estudio).

En aquellos casos en los que el test de *Kruskal-Wallis* resultó significativo, se hicieron comparaciones múltiples entre los grupos para ver cuáles de ellos tenían diferencias significativas.

Cuando ambas variables resultaron cuantitativas, se utilizó el coeficiente de correlación de *Spearman*.

Paralelamente, se emplearon modelos de regresión logística para volver a analizar la asociación de la fragilidad con las variables resultado. De modo que para el



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 102 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

análisis de la relación de la fragilidad con variables continuas como la edad o los días de estancia se estudió la presencia de tendencia lineal entre los diferentes grupos utilizando modelos de regresión lineal simple.

Por su parte, la asociación de la fragilidad con el resto de las variables pronósticas, incluyendo a las complicaciones quirúrgicas, se ha calculado mediante regresión logística univariante y se expresa como Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza del 95%. Finalmente se realizó un análisis multivariante donde se usaron modelos de regresión logística para evaluar la influencia de las 5 variables que resultaron significativas (edad, enfermedad quirúrgica, APACHE II, mFI y CFS) en el análisis bivariante sobre la mortalidad a los 6 meses del alta hospitalaria.

El análisis de las diferencias en la incidencia de mortalidad entre los distintos niveles de fragilidad se ha realizado a través del test de tendencia lineal de Mantel-Haenszel.

Análisis de la predicción y calibración de los modelos empleados

Para estudiar el poder de predicción de los distintos modelos analizados, se ha evaluado su calibración y discriminación a través de la prueba de *Hosmer-Lemeshow* (HL) y del área bajo la curva ROC (ABC) respectivamente.

La calibración mide la concordancia entre las probabilidades de ocurrencia del evento observadas en la muestra y las predichas por el modelo.

La discriminación evalúa el grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no.

La comparación entre las áreas bajo la curva ROC de los diferentes modelos se ha llevado a cabo mediante la prueba de *DeLong*.

Para evaluar si el poder de predicción del APACHE II mejora significativamente al añadir alguna de las mediciones de fragilidad se ha empleado la significación del índice IDI (*Integrated discrimination index*). De este modo se combinaron ambas escalas (APACHE II con mFI y con CFS) mediante un modelo de regresión logística bivariable. Así, la variable dependiente es el evento estudiado (mortalidad en UCI, intrahospitalaria o a los 6 meses) y las dos variables independientes son la



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 103 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

puntuación APACHE II y la puntuación obtenida en la escala de fragilidad correspondiente.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudio se ha realizado de acuerdo con las recomendaciones recogidas en la actual legislación española en materia de investigación biomédica 14/2007.

El comité ético de investigación del centro aprobó su realización (anexo I). Los pacientes que formaban parte de la población elegible recibieron información verbal por miembros del equipo investigador con respecto a los fines del estudio, su diseño y posibles riesgos que de él hubieran podido derivarse. Los pacientes que accedieron a participar en el mismo y de acuerdo con la ley de investigación biomédica 14/2007, aceptaron su consentimiento, sin que ello impidiese que en cualquier momento y por cualquier razón pudieran abandonar el estudio. El tratamiento de los datos se ha realizado con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Si en algún momento se transmiten datos a terceros se hará según lo establecido en la mencionada Normativa y el R.D. 1720/2007.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 104 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

RESULTADOS



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 105 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Descripción del grupo de estudio

En el periodo de reclutamiento de pacientes (junio 2018 – junio 2019) fueron admitidos en la UCI Quirúrgica 92 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión: pacientes mayores de 70 años procedentes de quirófano tras una intervención sobre el aparato digestivo que por su gravedad requirieron un manejo inicial en UCI. Todos ellos (o sus familiares) aceptaron su participación en el estudio. Al término del estudio se incluyeron 90 pacientes; dos fueron excluidos por pérdida de seguimiento a los 6 meses.

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la tabla 14:

Tabla 14. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

N	90
Sexo n (%)	
hombre	67 (74,4)
mujer	23 (25,6)
Edad media (DE) años	77 (5,1)
Patología quirúrgica	
Oncológica	51 (56,7)
No oncológica	39 (43,3)
Tipo de intervención	
electiva	51 (56,7)
urgente	39 (43,3)

Como se aprecia en la tabla, en cuanto a la distribución por sexos, hubo un claro predominio masculino (74,4%). La media y la mediana de edad fueron de 77,1 y 76 años (IQR 73-82), comprendiendo un rango de edades desde los 70 hasta los 92 años.

En lo referente a las intervenciones quirúrgicas, 51 de las que se realizaron lo fueron con carácter electivo (56,6%), siendo en su mayoría procedimientos de cirugía hepatobiliopancreática (resección hepática o duodenopancreatectomía) excepto un caso de esofagectomía, y tratándose estas intervenciones la principal causa de ingreso en UCI de los pacientes de cirugía electiva del Servicio de Cirugía General frente a otros tipos de cirugías. Las intervenciones fueron tabuladas como *complex major* según la *British United Provident Association* (BUPA) (Anexo II). A todos los

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 106 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

pacientes con cirugía electiva se les asignó una puntuación de II o III en la escala de riesgo anestésico de la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (Anexo II).

El resto de las intervenciones fueron urgentes: se han clasificado en la tabla 15 atendiendo a sus características anatómicas. Del mismo modo, las intervenciones urgentes constituyeron la primera intervención a la que se sometía el paciente durante su ingreso hospitalario.

Tabla 15. Clasificación anatómica de las intervenciones urgentes

Órgano	n=39
Estómago o duodeno	7
Intestino delgado	8
Intestino grueso	14
Vesícula biliar	6
Bazo	3
Hígado	1

En cuanto a la enfermedad quirúrgica de todo el grupo, 51 pacientes (56,6%) padecían una patología oncológica de base, siendo ésta la causa de la intervención ya fuera electiva o urgente. Como ejemplos de intervenciones quirúrgicas urgentes por patología oncológica, destacarían la perforación de víscera hueca por un proceso oncológico (cáncer de colon, úlcera gástrica maligna, etc). Asimismo, la mayoría de las intervenciones programadas conformaron cirugía oncológica, sin embargo se realizaron algunas de ellas por procesos benignos (hidatidosis hepática, pancreatitis crónica, etc).

Prevalencia de la fragilidad y concordancia entre sus escalas de evaluación

En referencia a la fragilidad, su prevalencia fue similar con ambas escalas en la cohorte inicial de pacientes. De esta manera hubo un 22% de pacientes frágiles con la CFS y un 24% con el IFm (figura 15). Proporciones similares fueron obtenidas en referencia a los pacientes prefrágiles y robustos.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 107 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

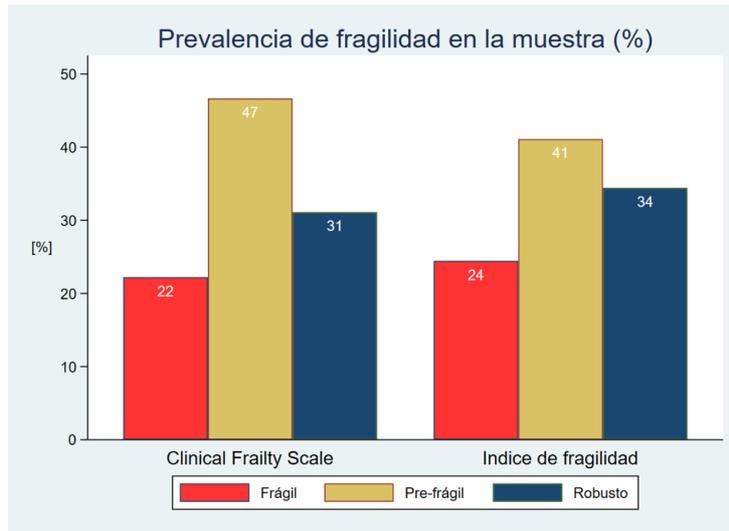


Figura 15. Prevalencia de fragilidad en la muestra según la escala empleada

Para evaluar la concordancia global entre las dos escalas, categorizadas en tres niveles ordinales de fragilidad (frágil, pre-frágil y robusto) se empleó el índice *Kappa*.

No existe un criterio claro y único para interpretar un valor *kappa* concreto. Normalmente se utilizan como referencia los valores tomados del trabajo de *Landis* y *Koch*(164), que sirven de guía para interpretar el índice.

El porcentaje de acuerdo observado a la hora de clasificar a los pacientes como frágiles fue del 77,8%, con una concordancia como mucho moderada (tabla 16) entre ellas (índice *Kappa* 0,38).

Tabla 16. Grado de concordancia según el valor de *Kappa*

Kappa	Concordancia
< 0,20	Muy baja
0,21 a 0,40	Baja
0,41 a 0,60	Moderada
0,61 a 0,80	Buena
0,81 a 1,00	Excelente

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 108 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Resultados obtenidos en las principales variables pronósticas

Atendiendo a los eventos evaluados durante el ingreso en UCI, 23 pacientes fallecieron en la UCI y 49 (54,4%) fueron reintervenidos. La estancia media en UCI fue de 7,5 días y la mediana de 4,5 (tabla 17).

Tabla 17. Resultados evaluados al alta de UCI

Evolución en UCI	N= 90
Estancia en UCI (mediana [R]) días	4,5
Reintervención (N=90)	%
si	49 (54,4)
no	41 (45,6)
Desenlace tras ingreso en UCI (N=90)	
Alta a planta de hospitalización	67 (74,4)
Éxito	23 (25,6)

R: rango intercuartílico

Con respecto a la evolución de los pacientes que fueron dados de alta a planta de hospitalización, de los 67 pacientes (74,4%) 19 de ellos (28,4%) debieron reingresar en UCI. Por otra parte, de estos 67 pacientes, 11 fallecieron durante su ingreso hospitalario, conformando una mortalidad hospitalaria total de 34 pacientes (38%). Por lo que finalmente fueron dados de alta del hospital 56 pacientes (57,2%): 40 (44,5%) de ellos lo hicieron a su domicilio y el resto (16 (17,7%)) fueron remitidos a un centro de recuperación funcional (Tabla 18).

Tabla 18. Resultados evaluados al alta hospitalaria

Evolución en planta de hospitalización	N (%)
Reingreso en UCI (N=67)	
si	19 (28,4)
no	48 (71,6)
Clavien-Dindo al alta hospitalaria (N=90)	
Complicaciones leves (I-II)	26 (29)
Complicaciones graves (III-IV)	30 (33,3)
Exitus (V)	34 (37,7)
Destino al alta hospitalaria (N=90)	
domicilio	40 (44,5)
centro de recuperación funcional	16 (17,7)
exitus	34 (37,8)

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 109 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Durante los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica, con respecto a los 56 pacientes dados de alta con vida del hospital, 20 de ellos (35,7%) presentaron reingreso hospitalario.

Por último, al cabo de 6 meses de la intervención, habían fallecido 6 pacientes más, de modo que la mortalidad global de la serie (90 pacientes) a los 6 meses fue del 44,5% (40 pacientes). Del resto, y en relación con su fragilidad y estado funcional, 31 (34,4%) permanecen estables con una situación basal similar a la previa (posiblemente porque se trataba de pacientes «robustos» y algunos prefrágiles), mientras que los demás habían empeorado: 9 (10%) están en su domicilio, pero necesitan de la ayuda de un cuidador, y 10 (11,1%) están ingresados en un centro de recuperación funcional (tabla 19).

Tabla 19. Evolución en los 6 meses posteriores a la intervención

Reingreso hospitalario a los 6 meses de la intervención (N=56)	%
si	20 (35,7)
no	36 (64,3)
Situación a los 6 meses de la intervención (N=90)	
estable en domicilio	31 (34,4)
en domicilio con necesidad de cuidador	9 (10)
centro de recuperación funcional	10 (11,1)
exitus	40 (44,5)

Resultados obtenidos por análisis bivalente

1. Complicaciones quirúrgicas durante el ingreso hospitalario

Se realizó un análisis bivalente atendiendo a las complicaciones quirúrgicas durante el ingreso hospitalario como puede observarse en la tabla 20. La edad y el nivel de gravedad estimado por el APACHE II se relacionaron con la mortalidad en UCI ($p < 0,05$). Igualmente lo hizo el carácter urgente de las intervenciones ($p < 0,05$).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 110 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

En cuanto a la fragilidad, las dos escalas se relacionaron con mayor mortalidad: valores más altos del mFI se asociaron a mayor mortalidad en UCI ($p < 0,05$); y la CFS por su parte demostró que los pacientes clasificados como frágiles y prefrágiles mostraron mayor mortalidad que los clasificados como robustos ($p < 0,05$).

Sin embargo, de todas las variables citadas, las únicas que se relacionaron con las complicaciones quirúrgicas propiamente descritas por la escala de *Clavien-Dindo* (reintervención quirúrgica y reingreso en UCI por fracaso orgánico, grados III y IV respectivamente) fueron las dos escalas de fragilidad: mFI y CFS. De este modo presentaron el mFI valores de $p = 0,009$ para reintervención y $p = 0,001$ para reingreso. Por su parte, la CFS obtuvo un valor de $p < 0,001$ para reintervención, y $p = 0,008$ para reingreso.

Con respecto a la estancia en UCI, ni la edad ni el mFI mostraron correlación con el número de días de ingreso, aunque sí lo hicieron la gravedad medida con el APACHE II ($p = 0,01$), los pacientes sometidos a intervenciones programadas ($p = 0,02$), y la CFS, puesto que se constató que los pacientes clasificados como robustos según CFS presentaron menor estancia en UCI que los frágiles y prefrágiles ($p < 0,01$).

Finalmente, los pacientes cuyo proceso quirúrgico de base era oncológico presentaron menor mortalidad ($p = 0,016$) y menor tiempo de estancia en UCI ($p = 0,017$); sin embargo presentaron mayor incidencia de reintervenciones ($p = 0,029$).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 111 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Tabla 20. Complicaciones quirúrgicas durante el ingreso hospitalario

	Alta de UCI (n=90)		Reintervención (n=90)		Reingreso en UCI (n=67)		Días en UCI (n=90)		P
	exitus (n=23)	planta (n=67)	si 49	no 41	no 47	si 19	C. Spearman		
Edad	81 (R 9)	75 (R 6)	76 (R 9)	75 (R 9)	76 (R 7)	73 (R 6)	0,261	0,115	0,28
APACHE II	22 (R 5)	11 (R 8)	11 (R 10)	18 (R 11)	10 (R 8)	14 (R 11)	0,317	0,413	<0,001
mFI	0,27 (R 0,18)	0,18 (R 0,18)	0,18 (R 0,18)	0,27 (R 0,22)	0,18 (R 0,09)	0,27 (R 0,18)	0,001	0,186	0,079
CFS									
robusto (n=28)	1 (4%)	7 (96%)	24 (86%)	4 (14%)	25 (93%)	2 (7%)		3 (R3)	
prefrágil (n=42)	14 (33%)	28 (67%)	17 (41%)	25 (59%)	17 (61%)	11 (39%)	0,008	6 (R 9)	0,004
frágil 20	8 (40%)	12 (60%)	8 (40%)	12 (60%)	7 (54%)	6 (46%)		5 (R 9)	
Cirugía									
Electiva (n=51)	4 (17,4%)	47 (70,1%)	19 (46,3%)	32 (65,3%)	35 (71,4%)	12 (63,2%)	0,711	3 (R 4)	0,02
Urgente (n=39)	19 (82,6%)	20 (29,9%)	22 (53,7%)	17 (34,7%)	14 (28,6%)	7 (36,8%)		7 (R 7)	
Patología quirúrgica									
Oncológica (56)	9 (39,1)	47 (70,1)	20 (48,8)	36 (73,5)	36 (73,5)	11 (57,9)	0,34	3,5 (R 5)	0,017
Benigna (34)	14 (60,9)	20 (29,9)	21 (51,2)	13 (26,5)	13 (26,5)	8 (42,1)		6 (R 11)	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

2. Variables pronósticas al alta hospitalaria y a 6 meses tras la intervención
 Del mismo modo que se procedió con las complicaciones quirúrgicas durante el ingreso hospitalario, se realizó un análisis bivalente con respecto a las variables pronósticas tras el alta hospitalaria y a los 6 meses después de la intervención (tabla 21).

En primer lugar, se tuvo en cuenta el destino al alta del hospital. Fue la edad el único parámetro de los evaluados que no se relacionó con un destino concreto en el momento del alta hospitalaria. Por el contrario, sí lo hicieron la entidad quirúrgica, la gravedad y la fragilidad. En este sentido, tanto la enfermedad oncológica ($p=0,007$) como las puntuaciones más bajas en el APACHE II ($p<0,001$) se relacionaron con el alta hospitalaria a domicilio. Con respecto a la fragilidad, los pacientes clasificados como robustos según la CFS ($p<0,001$) por un lado, y por otro, aquéllos que obtuvieron puntuaciones más bajas en el mFI ($p<0,001$), presentaron con mayor frecuencia un alta a domicilio.

También se evaluó la eventual necesidad de ingreso hospitalario en los primeros 6 meses tras la intervención quirúrgica. Los pacientes que lo precisaron fueron los de mayor edad ($p=0,02$) y los clasificados como frágiles y prefrágiles, por la CFS ($p=0,034$).

Finalmente, con respecto a la situación basal a los 6 meses, tanto la edad como la fragilidad mostraron diferencias significativas y, mediante comparaciones múltiples, se observó que los pacientes más jóvenes ($p=0,004$), los oncológicos ($p=0,001$), los pacientes con menor puntuación en la mFI ($p=0,004$) y los robustos según la CFS ($p=0,001$) se asociaron a “estable en domicilio”.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 113 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Tabla 21. Variables pronósticas tras el alta hospitalaria y a los 6 meses de la intervención

	Destino alta hospitalaria (n=90)		p	Reingreso hospitalario a los 6 meses (n=56)		p	Situación a los 6 meses (n=90)			p
	Exitus (34)	Centro de recuperación funcional (16)		Domicilio (40)	No (36)		Si (20)	Estable en domicilio (31)	En domicilio precisando cuidador (9)	
Edad	78 (8)	75 (R19)	75 (R6)	74 (R16)	75,5 (R9)	0,02	77 (R10)	82 (R11)	78 (R9)	0,004
APACHE II	21 (R6)	15 (R10)	10 (R6)	10 (R6)	12,5 (R10)	0,337	14 (R9)	15 (R10)	20 (R9)	<0,001
mFI	0,27 (R0,2)	0,27 (R0,18)	0,14 (R0,09)	0,18 (R0,25)	0,18 (R0,18)	0,391	0,18 (R0,23)	0,23 (R0,20)	0,27 (R0,25)	0,004
CFS	2 (7)	-	26 (93)	21 (81)	5 (19)		Cuidador + Residencia (19)		Exitus (40)	
Robusto (28)				21 (81)	5 (19)		1 (4)		2 (7)	
prefrágil + frágil (62)	32 (52)	16 (26)	14 (22)	15 (50)	15 (50)	0,034	6 (10%)	18 (29)	38 (61)	<0,001
Patología quirúrgica Oncológica										
Benigna (34)	17 (50)	9 (56,3)	8 (20)	9 (25)	8 (40)	0,386	4 (12,9)	11 (57,9)	19 (47,5)	0,001
Oncológica (56)	17 (50)	7 (43,8)	32 (80)	27 (75)	12 (60)	0,007	27 (87,1)	8 (42,1)	21 (52,5)	0,001

3. Análisis del subgrupo de pacientes oncológicos

Estudiando las tablas 20 y 21 se ha evidenciado que los pacientes con patología oncológica quirúrgica han presentado mejor pronóstico en relación con los no oncológicos es distintas variables:

- Menor mortalidad en UCI (p=0,016).
- Menor reintervención quirúrgica (p=0,029).
- Menor estancia en UCI (p=0,017).
- Mayor frecuencia de alta hospitalaria a domicilio (frente a centro de recuperación funcional) (p=0,07).
- Mejor situación basal a los 6 meses de la intervención (p=0,001).

Por ello se decidió analizar a parte el subgrupo de pacientes oncológicos obteniéndose los resultados reflejados en las tablas 22 y 23.

Tabla 22. Asociación de la patología oncológica con la edad y con el mFI

	Patología oncológica			Patología no oncológica			p
	n	Mediana	R	n	Mediana	R	
Edad	56	75	7	34	77,5	8	0,05
mFI	56	0,18	0,18	34	0,27	0,26	0,006

R: rango intercuartílico

Tabla 23. Asociación de la patología oncológica con la condición e "paciente robusto" según la CFS

	Patología no oncológica		Patología oncológica		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
Robusto	4	14,3	24	85,7	28	100,0	0,004
Prefrágil	18	42,9	24	57,1	42	100,0	
Frágil	12	60,0	8	40,0	20	100,0	
Total	34	37,8	56	62,2	90	100,0	

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 115 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Como puede observarse, el grupo de pacientes oncológicos presentó una edad superior a la de no oncológicos ($p=0,05$), obtuvo valores menores en el mFI ($p=0,006$), y hubo una asociación significativa entre la clasificación como “paciente robusto” según la CFS y paciente oncológico ($p=0,004$).

Resultados obtenidos mediante modelos de regresión

1. Características de los pacientes según su fragilidad

Mediante modelos de regresión se vio que los pacientes frágiles presentaron significativamente mayor puntuación de riesgo APACHE II. Esta tendencia lineal fue estadísticamente significativa ($p<0,01$) para ambas escalas de fragilidad (tabla 24). También hubo una tendencia significativa hacia una edad progresivamente mayor a medida que aumentó la fragilidad con la *Clinical Frailty Scale* ($p<0,01$). Los pacientes frágiles también presentaron mayores estancias en UCI que los prefrágiles o robustos.

Tabla 24. Características de los pacientes según su clasificación en las dos escalas de fragilidad

	Clinical Frailty Scale (CFS)				Índice Fragilidad modificado (mFI)			
	Frágil	Pre-frágil	Robusto	<i>p</i>	Frágil	Pre-frágil	Robusto	<i>p</i>
N (%)	20 (22,2)	42 (46,7)	28 (31,1)		22 (24,4)	37 (41,1)	31 (34,5)	
Edad (Años)	78,5(74-82,5)	77,5(73-82)	74,5(72,5-77)	<0,01	76(73-82)	78(73-82)	75(72-78)	0,26
APACHE II	20,5(17-23,5)	14(10-21)	9(7-12)	<0,01	21(15-23)	13(10-19)	10(8-18)	<0,01
Estancia UCI (Días)	5(2,5-10,5)	6(3-11)	3(2-4,5)	0,02	5(3-11)	5(2-8)	3(2-6)	0,11
Estancia Hosp. (Días)	19,5(10,5-30,5)	19(10-45)	12(8-22)	0,1	17(10-52)	16(7-29)	18(9-28)	0,5

2. Asociación de la fragilidad con las principales complicaciones quirúrgicas

Mediante los modelos de regresión logística se han reproducido los resultados fundamentales y más llamativos que se obtuvieron con el análisis bivariante: las complicaciones quirúrgicas propiamente descritas por la escala de *Clavien-Dindo* (reintervención quirúrgica y reingreso en UCI por fracaso orgánico, grados III y IV respectivamente) se relacionaron significativamente con los pacientes clasificados como frágiles mediante las dos escalas de fragilidad (mFI y CFS) utilizando el grupo de pacientes robustos como referencia (tabla 25). Sin embargo, no se ha obtenido relación estadísticamente significativa entre la fragilidad y el reingreso hospitalario en los 6 meses posteriores a la intervención.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 116 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 25. Odds ratio calculadas mediante análisis de regresión logística univariante, comparando los pacientes frágiles y prefrágiles con el grupo de referencia (ref.): pacientes robustos.

	Reingreso UCI		Reintervención		Reingreso 6M	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Robusto	ref.		ref.		ref.	
CFS Pre-frágil	4,61 (0,94-22,72)	0,06	8,82 (2,6--30,03)	<0,01	1,63 (0,50-5,35)	0,42
Frágil	4,33 (0,75-25,15)	0,1	11,14 (2,74-45,26)	<0,01	1,15 (0,27-4,96)	0,19
Robusto	ref.		ref.		ref.	
mFI Pre-frágil	2,18 (0,51-9,26)	0,20	1,99 (0,74-5,4)	0,17	0,79 (0,26-2,44)	0,69
Frágil	5,33 (1,22-23,3)	0,03	3,68 (1,16-11,6)	0,03	0,64 (0,17-2,46)	0,52

Análisis de la mortalidad postoperatoria

La mortalidad global observada fue del 25,5% en UCI (23 pacientes); del 37,7% (34 pacientes) hospitalaria y del 44,4% (40 pacientes) a los 6 meses de la intervención (figura 16).

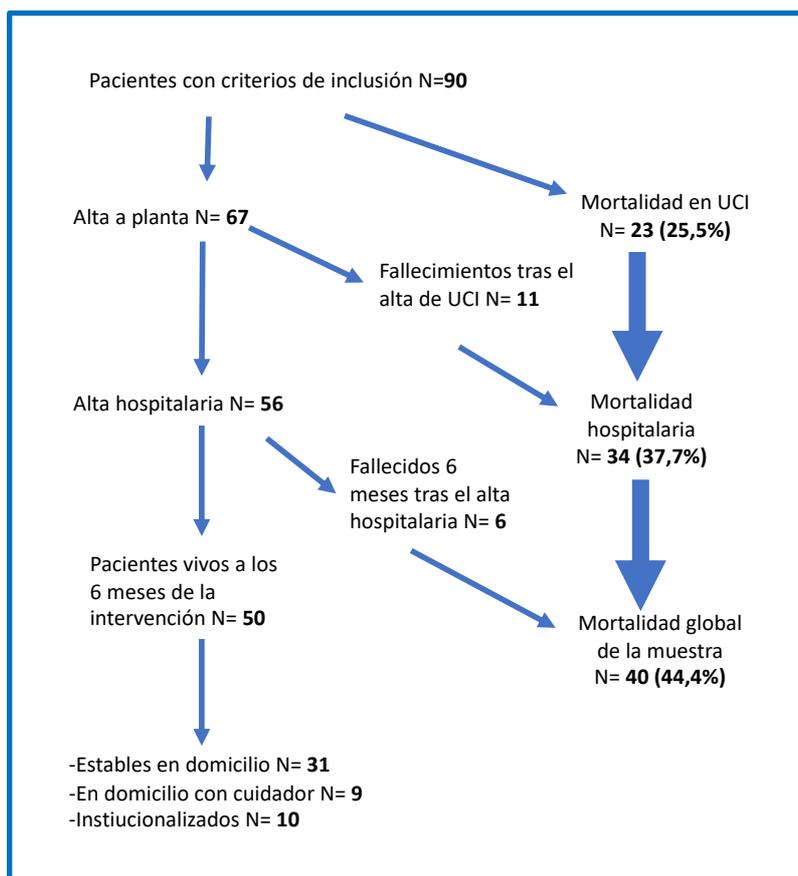


Figura 16. Diagrama de flujo acerca de la mortalidad observada durante el periodo de seguimiento

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 117 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Hubo una clara y estadísticamente significativa tendencia lineal hacia una mayor mortalidad a medida que el nivel de fragilidad iba en aumento, tanto en UCI como intrahospitalaria y a los 6 meses ($p < 0,01$) (figura 17).

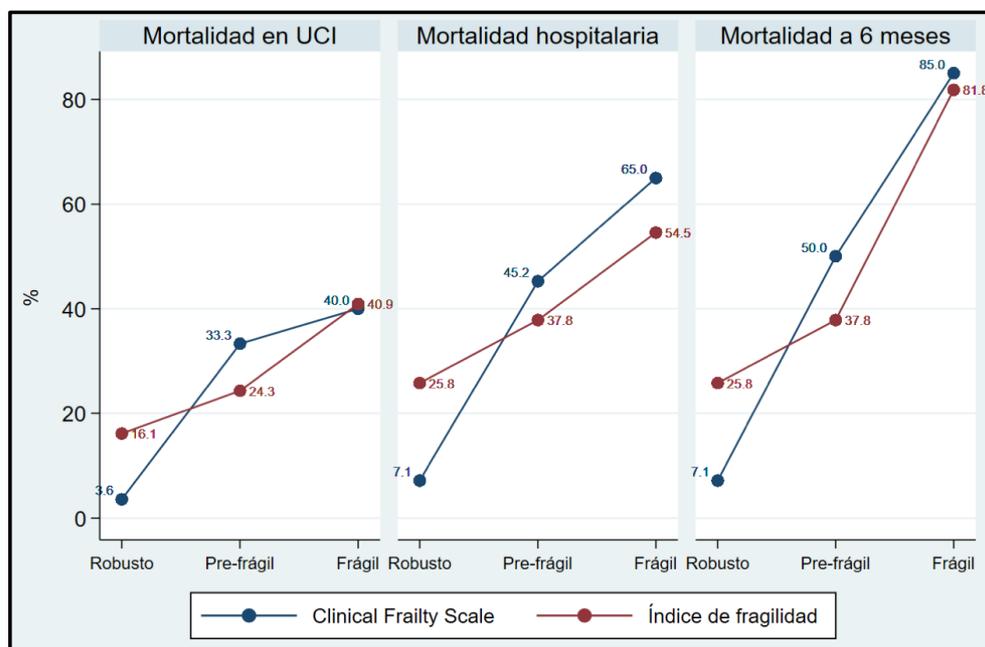


Figura 17. Mortalidad observada según en nivel de fragilidad

Esta asociación entre fragilidad y mortalidad fue independiente de la edad de los pacientes, manteniéndose estadísticamente significativa en los modelos de regresión bivariados ajustados por la edad, que evaluaban las tres mortalidades, tanto para la CFS como para el mFI.

Capacidad predictiva de los distintos modelos evaluados

La tabla 26 resume la calibración, observándose que todos los modelos analizados han demostrado una buena calibración (significación de la prueba de *Hosmer-Lemeshow* $> 0,05$) para los eventos estudiados, con excepción de la *Clinical Frailty Scale* (HL: 0,024) y el mFI (HL: 0,05) a la hora de predecir mortalidad en UCI.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 118 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Tabla 26. Calibración y poder de discriminación del APACHE II, CFS, mFI y de distintos modelos combinados.

HL: Significación de la prueba de Hosmer-Lemeshow; AUC: Área bajo la curva ROC; IDI: Integrated discrimination index.

a: Exitus durante la estancia en UCI; b: Exitus en el periodo intrahospitalario; c: Exitus a los 6 meses del alta hospitalaria.

		EXITUS UCI ^a			EXITUS HOSP ^b			EXITUS 6M ^c		
		HL	AUC	IDI	HL	AUC	IDI	HL	AUC	IDI
APACHE II		0,544	0,891		0,297	0,779		0,348	0,740	
MODELO FRAGILIDAD	IFm	0,05	0,693		0,144	0,684		0,152	0,783	
	CFS	0,024	0,770		0,456	0,777		0,254	0,823	
	IFm + CFS	0,152	0,774		0,277	0,775		0,480	0,841	
MODELO COMBINADO	APACHE + IFm	0,554	0,891	0,804	0,540	0,783	0,180	0,566	0,828	<0,01
	APACHE + CFS	0,118	0,891	0,907	0,211	0,816	0,048	0,146	0,834	<0,01
	APACHE + CFS + Ifm	0,429	0,890	0,99	0,327	0,813	0,058	0,586	0,849	<0,01

Con respecto al poder de discriminación, la tabla 27 resume las áreas bajo la curva ROC tanto del APACHE II, como de las escalas de fragilidad y de una combinación de ambos. Para realizar las comparaciones se ha utilizado como referencia el área bajo la curva del APACHE II.

Tabla 27. Comparación del poder de discriminación (área bajo la curva ROC) del APACHE II, CFS, mFI y de los distintos modelos combinados.

AUC: Área bajo la curva ROC; p*: Significación del test de DeLong comparando cada modelo con el de referencia (APACHE II).

a: Exitus durante la estancia en UCI; b: Exitus en el periodo intrahospitalario; c: Exitus a los 6 meses del alta hospitalaria.

		EXITUS UCI ^a		EXITUS HOSP ^b		EXITUS 6M ^c	
		AUC (IC 95%)	p*	AUC (IC 95%)	p*	AUC (IC 95%)	p*
APACHE II		0,89 (0,81-0,97)		0,78 (0,68-0,88)		0,74 (0,63-0,85)	
MODELO FRAGILIDAD	IFm	0,69 (0,57-0,82)	<0,01	0,68 (0,57-0,80)	0,14	0,78 (0,69-0,88)	0,52
	CFS	0,77 (0,67-0,87)	0,02	0,78 (0,68-0,87)	0,96	0,82 (0,74-0,91)	0,09
	IFm + CFS	0,77 (0,67-0,88)	0,03	0,77 (0,68-0,87)	0,93	0,84 (0,76-0,92)	0,05
MODELO COMBINADO	APACHE + IFm	0,89 (0,82-0,96)	1	0,78 (0,68-0,88)	0,84	0,83 (0,74-0,91)	0,04
	APACHE + CFS	0,89 (0,82-0,97)	1	0,82 (0,73-0,91)	0,10	0,83 (0,75-0,92)	0,01

El modelo que mejor capacidad de predicción demuestra en cuanto al exitus en UCI es el sistema APACHE II (AUC: 0,89; HL: 0,54), mientras que el modelo que combina el APACHE II y la CFS ha sido el que mejor predice la mortalidad intrahospitalaria (AUC: 0,82; HL: 0,21). En este modelo, la significación del índice IDI (p<0,05) indica una mejoría significativa del poder predictivo del APACHE II al añadir la escala de fragilidad (figura 18).



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

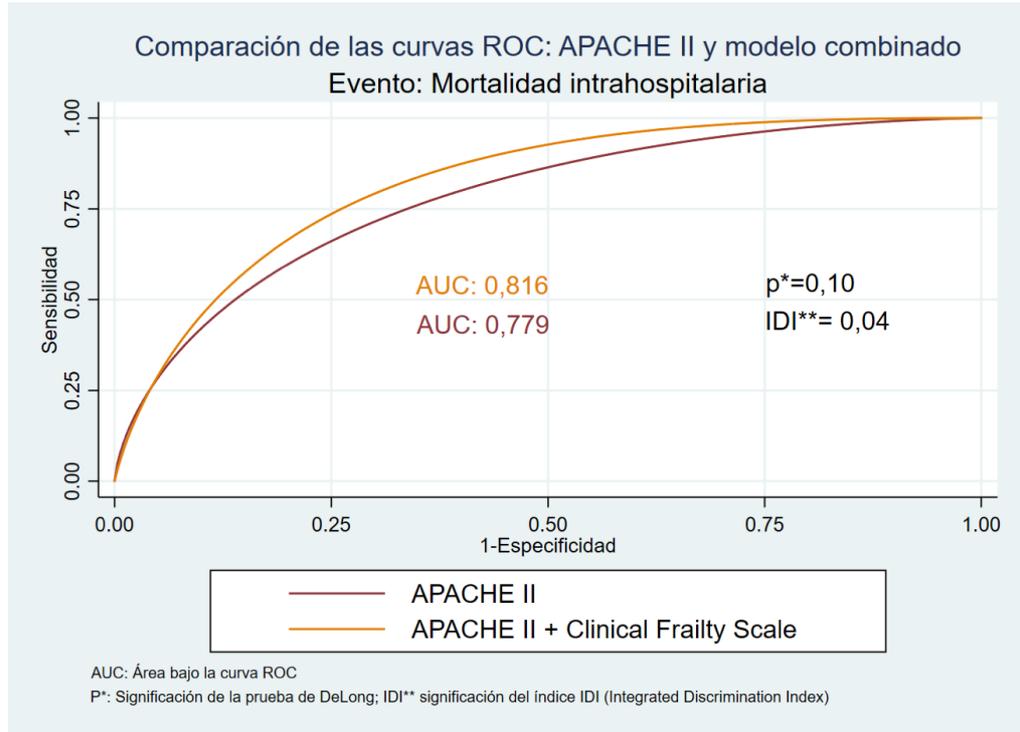


Figura 18. Comparación de las curvas ROC del APACHE II y el modelo combinado en referencia a su capacidad de predicción de mortalidad intrahospitalaria

Tabulando las probabilidades de exitus intrahospitalario estimadas con este modelo combinado (APACHE II + CFS) se ha obtenido la tabla 28, la cual estima la probabilidad de exitus hospitalario según el nivel de gravedad estimado por el APACHE II y el grado de fragilidad que tiene el paciente evaluado por la CFS.

Tabla 28. Probabilidades de exitus intrahospitalario estimadas por el modelo que combina APACHE II y CFS

		Puntuación APACHE II								
		0	5	10	15	20	25	30	35	40
Clinical Frailty Scale	1	2,7	4,6	7,9	13,2	21,1	32,1	45,5	59,6	72,2
	2	4,3	7,4	12,3	19,9	30,4	43,6	57,7	70,6	80,9
	3	6,9	11,5	18,7	28,8	41,7	55,8	69	79,7	87,4
	4	10,7	17,5	27,2	39,8	53,8	67,3	78,4	86,5	91,9
	5	16,4	25,7	37,9	51,9	65,6	77,1	85,6	91,3	94,9
	6	24,3	36,1	50	63,8	75,7	84,6	90,6	94,5	96,8

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 120 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

En cuanto a la mortalidad a los 6 meses, la combinación de las dos escalas de fragilidad ha resultado el modelo que ha demostrado mayor discriminación (AUC: 0,84; HL: 0,48), superando el poder predictivo del APACHE II por si solo, y de las combinaciones de APACHE II y fragilidad (tablas 26 y 27).

Asimismo, se realizó un análisis multivariante en el que tras analizar varios modelos (mFI, CFS y APACHE II), se apreció que el que mejor se ajustó era el que incluyó como covariable a la CFS (OR = 64,3; p < 0,05; IC 95%: 12,3-333,9).



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 121 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

DISCUSIÓN



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 122 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Consideraciones metodológicas:

Desde el punto de vista metodológico deberíamos realizar algunas consideraciones relacionadas con el diseño del estudio y que tienen que ver con los siguientes puntos:

- Elección del grupo de pacientes
- Elección de los criterios de inclusión
- Elección de un carácter prospectivo del estudio
- Elección de las escalas de fragilidad

Elección del grupo de pacientes

Para estudiar la influencia de la fragilidad en los pacientes críticos y elegir una muestra válida para tal fin, previamente es conveniente repasar algunos antecedentes:

-La naturaleza de la patología crítica abarca cuadros muy dispares y variados, entre los que destacan grandes grupos: politraumatismos severos, cuadros sépticos graves, postoperatorios complejos, patología cardiológica aguda o cuadros neurológicos graves. Por ello, en las últimas décadas se han desarrollado unidades de cuidados intensivos superespecializadas en determinados grupos diagnósticos, como unidades de politraumatizados y grandes quemados, de neurocríticos, de pacientes con patología coronaria, de postoperatorio cardiaco o unidades polivalentes y de postoperatorios complejos.

-De todos los grupos de patologías y unidades mencionadas, los que abarcan a mayor número de ancianos con patología crítica son los referentes a la patología cardiaca y al postoperatorio complejo(7)(165), principalmente el del aparato digestivo. Sendos grupos diagnósticos constituyen la patología propia de las Unidades Coronarias y Polivalentes (o quirúrgicas) respectivamente.

-Las UCIs Polivalentes y/o de postoperatorio complejo están más ampliamente distribuidas y son más numerosas que aquellas específicas de patología cardiológica (UCIs Coronarias), pues éstas últimas tienden a centralizarse en hospitales terciarios dotados de Cirugía Cardiaca y de unidades de



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 123 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

intervencionismo coronario. Sin embargo, la mayoría de los hospitales secundarios que cuentan con una UCI, ésta es Polivalente, es decir, de carácter medico-quirúrgico, nutriéndose en buena parte de pacientes compartidos con el Servicio de Cirugía General (siendo este servicio otro de los más extendidos en los hospitales secundarios).

Por todo ello el grupo de pacientes seleccionado para este trabajo está formado por mayores de 70 años sometidos a cirugía del aparato digestivo con criterios de ingreso en UCI. De este modo se ha conseguido una muestra homogénea y representativa de la población anciana crítica atendida en la mayoría de las UCIs de los hospitales secundarios y terciarios del país. Por lo tanto, consideramos que los resultados obtenidos son extrapolables a la realidad de las UCIs de otros muchos hospitales.

Elección de los criterios de inclusión

El principal valor de la muestra seleccionada para el estudio radica en los estrictos criterios de selección. Hemos considerado que para obtener una muestra de calidad habían de seleccionarse unos criterios de inclusión restrictivos en lo referente a la edad de los pacientes y al diagnóstico o causa de ingreso en UCI.

Con respecto al cuadro clínico principal del paciente que indica la admisión en UCI, un número importante de estudios publicados en referencia a la fragilidad en los pacientes críticos se basan en una muestra formada básicamente por pacientes ancianos en estado crítico. Es decir, los criterios de inclusión empleados serían en resumen, la edad y el estado crítico, lo que ha llevado a comparar pacientes con cuadros subyacentes muy variados. Por ejemplo, en el metaanálisis publicado por *Muscedere et al.* en 2017 en *Intensive Care Medicine*(156) donde se analiza el impacto de la fragilidad en el pronóstico de los pacientes críticos, se incluyeron datos de más de 3.000 pacientes procedentes de 10 estudios, cuyo único criterio de inclusión fue una edad mayor de 50 años y estar ingresados en UCI, sin tener en cuenta su diagnóstico de ingreso. En esta misma línea, destaca el trabajo español de López-Cuenca et al.(166) de carácter multicéntrico y publicado en 2019, donde se compararon pacientes mayores de 65 años en estado crítico con patología cardiaca, traumática, infecciosa o quirúrgica.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 124 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Sin embargo, en este trabajo no nos hemos limitado a seleccionar tan solo a pacientes ancianos críticos: si lo hubiéramos hecho de esa manera se habría obtenido un tamaño muestral mucho mayor, pero la muestra habría sido muy heterogénea, por lo que se habrían comparado pacientes con patologías variopintas y radicalmente distintas en cuanto a prevalencia y pronóstico, confiriéndole menor validez al estudio. Consecuentemente se ha seleccionado una muestra homogénea en lo referente a la naturaleza del cuadro principal que justifica el ingreso en UCI. De modo que todos los sujetos incluidos en el estudio son pacientes que en el postoperatorio inmediato de una intervención sobre el aparato digestivo (urgente o electiva) se encuentran en estado crítico, y por lo tanto requieren de ingreso en UCI.

En cuanto a la edad de los pacientes se ha seleccionado un punto de corte considerablemente alto: 70 años. Se decidió elegir dicha cifra por los siguientes motivos:

-La prevalencia de fragilidad aumenta con la edad(13)(73), de modo que a partir de los 70 años su prevalencia es considerablemente mayor que en edades menores. De esta manera la cantidad de pacientes frágiles seleccionados en la muestra es proporcionalmente mayor. Si se hubiera seleccionado un punto de corte menor para la edad podrían haberse reclutado a más pacientes en un periodo de tiempo menor, sin embargo la prevalencia de fragilidad dentro de la muestra habría sido menor, y por lo tanto se habría trabajado con una menor proporción de pacientes frágiles.

-Por otra parte, eligiendo una menor edad como punto de corte, se podría haber cometido un sesgo de selección, considerando como “ancianos robustos” a pacientes que por su juventud fueran robustos, es decir, que su elevada reserva fisiológica fuera proporcional a su edad cronológica. De este modo habría sido difícil describir a lo largo de la muestra la figura del anciano robusto como aquel que mantiene una alta reserva fisiológica en relación a su edad cronológica, y que presumiblemente dicha condición se asocia a mejores resultados postoperatorios. En definitiva, a partir de los 70 años es el momento en el que empiezan a hacerse más evidentes las diferencias entre la edad cronológica y la edad biológica de las

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 125 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

personas, siendo entonces más fácil detectar la influencia que pueda tener la fragilidad en la evolución postoperatoria de nuestros pacientes.

-Además se ha intentado reflejar la realidad actual de la Medicina Intensiva, que en los últimos años ha comenzado a asumir el cuidado de pacientes críticos con edades progresivamente mayores. De este modo se representa a través de la muestra un grupo cada día más prevalente en las UCIs del mundo desarrollado, pues progresivamente está aumentando la prevalencia de pacientes ancianos admitidos en UCI, llegando a registrarse hasta un 25% de mayores de 80 años en algunas series(1).

-En último lugar se eligió el punto de corte para la edad en los 70 años siguiendo las recomendaciones acordadas en el congreso mundial de expertos en el campo de la fragilidad celebrado en 2012 en Orlando(14), donde se acuñó definitivamente la definición de fragilidad. En ese mismo congreso se postuló que todos los pacientes mayores de 70 años eran susceptibles de presentar fragilidad en alguno de sus grados, recomendándose entonces su cribado a partir de dicha edad.

La aplicación de unos criterios tan estrictos, ha supuesto obviamente, un periodo de tiempo de reclutamiento más prolongado, siendo necesarios 12 meses para poder incluir a 92 pacientes.

Por lo tanto, aunque en un primer momento pueda impresionar de un tamaño muestral pequeño, consideramos que el perfil de anciano frágil que puede predominar en las UCI de nuestro país está ampliamente representado en nuestra muestra, reflejando fielmente la realidad cotidiana en cuanto a fragilidad en cuidados intensivos se refiere. Como se ha comentado en apartados anteriores, fueron necesarios 12 meses en reclutar la muestra, por lo que cabría destacar que un carácter multicéntrico de este estudio le habría conferido mayor tamaño muestral y mayor validez externa.

Carácter prospectivo del estudio

Una de las hipótesis principales del estudio es conocer el grado de influencia que tiene la fragilidad en el grupo de pacientes seleccionado. Partiendo de esta premisa se podría haber adoptado un diseño retrospectivo, pues con las bases de datos



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 126 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

hospitalarias se podría haber seleccionado un número considerable de pacientes que cumplieren los criterios de inclusión. Entonces, mediante la consulta de su historia clínica electrónica, se podrían haber recabado los datos necesarios para la realización del estudio. De haberse empleado tal diseño no hubiera sido posible la utilización y ulterior calibración de la *Clinical Frailty Scale* (escala de fragilidad que actualmente se está perfilando como la de referencia en el ámbito del paciente crítico), ya que requiere de la observación fenotípica del paciente y una breve entrevista con él o sus familiares. Algo similar habría ocurrido con la escala de gravedad APACHE II, que en su constructo además de incluirse datos analíticos, también lo hacen constantes vitales tales como las frecuencias respiratoria y cardiaca, la temperatura o el nivel de consciencia, de modo que de forma retrospectiva resultan complejas de recoger, y en el caso de haberse hecho, con total seguridad se habrían cometido imprecisiones.

Por otra parte, son muchos los trabajos publicados que coinciden en que la fragilidad puede tener influir de forma clave en el pronóstico postoperatorio a corto, medio y largo plazo, de los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas (tanto urgentes como programadas). La mayoría de éstos se han diseñado de forma retrospectiva(167)(9), partiendo de cohortes de pacientes ancianos quirúrgicos, demostrándose la importante asociación que tiene la fragilidad con peores resultados pronósticos. Sin embargo, gracias al carácter prospectivo de este trabajo se ha podido incluir la escala de fragilidad CFS, así como la cuantificación de la gravedad mediante la escala APACHE II, la cual, aplicada en pacientes críticos quirúrgicos en las primeras 24 horas de admisión en UCI, aporta por sí misma un pronóstico de morbimortalidad(128)(168).

Finalmente, se decidió realizar el estudio de forma prospectiva porque son los estudios de cohortes prospectivos los que mejor pueden establecer incidencia y/o prevalencia de una enfermedad, así como relaciones de causa-efecto, pudiendo evidenciar si la causa antecede al efecto. Por lo tanto, son ideales para contestar preguntas de investigación vinculadas a etiología, daño o pronóstico ya que a través de una rigurosa línea temporal (que incluye el seguimiento de pacientes), recolectan la información de una forma metódica, objetiva y uniforme.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 127 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Elección de las escalas de fragilidad

De las escalas de fragilidad validadas hasta la fecha a través a la evidencia científica, se han empleado el mFI y la CFS, siendo ambas representativas de dos de los tres principales modelos explicativos de la fragilidad. Como se ha desarrollado en apartados anteriores, existen tres vías de aproximación al concepto de fragilidad:

1. El modelo fenotípico:

Las escalas más representativas del modelo basado en el “fenotipo frágil” son la escala de *Fried* y la escala FRAIL. Ambas están ampliamente validadas en pacientes ancianos tanto quirúrgicos(169) como médicos(158); incluso la escala de *Fried* ha demostrado predecir mejor la morbilidad que el mFI en pacientes quirúrgicos de edad avanzada(130).

Para el desarrollo de ambas es necesaria la colaboración activa del paciente (puesto que miden parámetros como la fuerza de prensión o la velocidad de la marcha), por lo tanto no se han podido emplear en el presente estudio, dado que una parte importante de los pacientes estaban inconscientes en el momento de su inclusión, siendo ese el momento fijado para evaluar su nivel de fragilidad.

2. Modelo de acumulación de déficits o *Fraily Index*

Este modelo previamente desarrollado, hace una interpretación del paciente frágil como aquel que presenta una serie de déficits o antecedentes patológicos de un conjunto que cumple una serie de criterios claramente establecidos por el procedimiento estándar propuesto por *Searle y Mitniski* en 2008(170).

El modelo de déficits acumulados está representado en el presente trabajo mediante el *modified Frailty Index* (mFI), tratándose ésta de una escala calibrada y diseñada a partir de pacientes quirúrgicos, y por lo tanto, ampliamente validada y desarrollada en esa población de pacientes(130)(131)(132). Dado que hemos trabajado con una muestra de pacientes que en su totalidad eran postoperados de cirugía digestiva, se decidió emplear esta escala frente a otras basadas igualmente en el acúmulo de déficits. El mFI, al igual de otras escalas basadas en la acumulación de déficits, puede emplearse de forma retrospectiva ya que para su cálculo podría bastar con una consulta exhaustiva de la historia clínica del paciente. De hecho, fue diseñada y calibrada de forma retrospectiva por *Velanovich et*

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 128 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

colls.(171) en 2013 a través de la base de datos del *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQIP) del Colegio Americano de Cirujanos, siendo numerosos los trabajos en los que de esa manera ha sido empleada(131)(171).

Velanovich et colls. en su trabajo publicado en 2013, analizaron retrospectivamente la morbilidad postoperatoria de 971.434 pacientes; para ello, la muestra fue estratificada según la complejidad de la intervención quirúrgica. De este modo pudo demostrarse que la influencia de la fragilidad evaluada por el mFI era más significativa e implicaba consecuencias pronósticas en aquellos pacientes con cirugía mayor del aparato digestivo y cardiotorácica, frente a otros, con cirugía ginecológica o urológica (en los que apenas conllevaba repercusiones en su curso evolutivo). Estos antecedentes evidenciados en un estudio de tal calibre refuerzan tanto la elección del grupo de pacientes de nuestro estudio como el empleo del mFI.

Los déficits contemplados por el mFI se definen en la tabla 11 y en el ANEXO II:

Tabla 11. Adaptación y traducción al español de los once componentes del mFI empleados en este trabajo.

1	Diabetes <i>mellitus</i>
2	Insuficiencia cardíaca congestiva
3	Hipertensión arterial tratada farmacológicamente
4	Antecedentes de AIT (Accidente Isquémico Transitorio) o ACV (Accidente Cerebrovascular) sin secuelas
5	Sin total independencia para las ABVD
6	Antecedente de IAM (Infarto Agudo de Miocardio)
7	Vasculopatía periférica; claudicación intermitente.
8	ACV con secuelas
9	EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) o neumonías de repetición
10	Revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, o angina
11	Antecedente de encefalopatía o delirium en el último mes

Puesto que el mFI original fue publicado en inglés, tuvimos que traducirlo y adaptarlo al español. En aquel proceso surgió la dificultad de una correcta comprensión inteligible de dos de los once déficits evaluados por el mFI, siendo éstos los correspondientes a los números 5 y 11: “*Functional Status II*” e “*Impaired Sensorium*” respectivamente. Para depurar la traducción de estos dos déficits y así asegurar una correcta interpretación del mFI, fue necesario revisar la bibliografía publicada al respecto. En cuanto al déficit denominado “*Functional Status II*”, éste fue traducido como “Sin total independencia para las ABVD (Actividades Básicas

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 129 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

de la Vida Diaria”): esta traducción fue adoptada según los criterios que emplearon *Scarborough et al.* en su trabajo publicado en *Annals of Surgery* en 2015(172) donde analizaban la influencia de la fragilidad en 10.245 pacientes quirúrgicos. Por su parte, el ítem “*Impaired Sensorium*” se tradujo como “antecedente de encefalopatía o delirium en el último mes”, de esta forma se incluyeron no solo cuadros agudos, sino también los síntomas derivados de las enfermedades que producen deterioro cognitivo. Se adoptó esa traducción tras revisar la metodología del trabajo de *Gajdos et al.*(173) publicado en *Jama* en 2015, también enfocado al análisis del envejecimiento y la fragilidad en el ámbito quirúrgico.

3. Modelo de fragilidad basado en el juicio clínico:

La escala de fragilidad más representativa del modelo basado en el juicio clínico es la *Clinical Frailty Scale* (CFS). Su ejecución se basa en los datos recogidos en la historia clínica, exploración física y entrevista con el paciente. Así, el clínico emplea su razonamiento y juicio clínico para clasificar al paciente en uno de los 8 niveles de fragilidad contemplados por la escala. Además está considerada como la herramienta *Gold Standard* en la estimación de la fragilidad en pacientes ancianos en estado crítico, puesto que se basa en el juicio clínico, es sencilla, rápida y reproducible. En esa línea, ha sido adoptada e integrada en los últimos años por distintas sociedades europeas de medicina intensiva(7)(8)(161), siendo la escala propuesta por la Sociedad Europea de Medicina Intensiva (ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*)) en el ambicioso proyecto VIP2 (*Very old Intensive care Patients-2 study*): estudio multicéntrico que actualmente se encuentra en curso, cuyo objetivo es el desarrollo de un score pronóstico para pacientes mayores de 80 años en estado crítico. Otra de las principales características de la CFS consiste en que para su cálculo correcto no basta con la consulta de la historia clínica del paciente, es decir, que no se puede emplear de manera retrospectiva.

En conclusión, con el uso del mFI y de la CFS se ha intentado representar en el presente trabajo a los principales modelos de fragilidad, y a su vez se han intentado emplear las escalas de fragilidad más apropiadas para las características clínicas (pacientes ancianos quirúrgicos en estado crítico) del grupo de pacientes.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 130 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Análisis de los principales hallazgos del estudio

Mortalidad

La escala *Gold standard* para prever mortalidad en los pacientes críticos (bien sean médicos o quirúrgicos) es el sistema APACHE II. Como se ha desarrollado previamente, se trata de una escala empleada para medir la gravedad de los pacientes críticos, y que además calculándose en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, es capaz de predecir la probabilidad de fallecimiento al alta hospitalaria(58).

De este modo, y como en otros apartados se ha expuesto, el sistema APACHE II ha sido postulado en las últimas décadas como la herramienta de referencia para describir de forma objetiva el nivel de gravedad de los pacientes críticos, así como para comparar resultados o divulgar datos. Se trata de una escala que para su cálculo que requiere una cantidad importante de información acerca del paciente, destacando variables clínicas, analíticas, la edad del paciente y la presencia de determinados antecedentes patológicos.

Con respecto a la población incluida en este trabajo, el APACHE II ha sido validado en múltiples escenarios en el ámbito del paciente crítico, pero concretamente lo ha sido en ancianos(174)(175) y en patología quirúrgica abdominal(176)(128). Además, en la calibración del sistema APACHE II se incluyeron pacientes críticos con cirugía programada y con cirugía urgente(58).

Por otra parte, la evidencia acumulada en los últimos años reconoce a la fragilidad como un importante factor de riesgo y la identifica como una herramienta de ayuda al intensivista en su toma de decisiones gracias a su influencia en el pronóstico de los pacientes críticos(158). En este sentido, trabajos previos han postulado el uso del mFI(177) y de la CFS(178) en los pacientes críticos ancianos para predecir morbilidad en UCI y/o a corto plazo(179).

Por lo tanto, estamos analizando la reserva fisiológica del paciente crítico desde dos enfoques radicalmente distintos. Por un lado, está el prisma de la gravedad, que se centra en la situación vital puntual, altamente cambiante en cortos periodos de tiempo (horas e incluso minutos) y que se relaciona con un cuadro agudo. Y por otro lado está el prisma de la fragilidad, que hace una aproximación a la situación basal del paciente, condición que es más estable en el tiempo y se relaciona con enfermedades crónicas y otros achaques de salud. Paradójicamente, ambos



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 131 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

enfoques dan información acerca de su pronóstico ante un cuadro agudo, relacionándose la puntuación obtenida en sus respectivas escalas con un grado mayor o menor de morbilidad secundaria a dicho cuadro.

Los pacientes ancianos por su parte suponen un grupo poblacional que progresivamente es más prevalente en las Unidades de Cuidados Intensivos(1). Ante esta realidad cabría plantearse las siguientes preguntas: ¿qué escalas predicen mejor los resultados en los pacientes ancianos cuando éstos son admitidos en la UCI por un evento agudo? ¿pueden unas potenciar y/o complementar a otras para obtener una mayor precisión a la hora de estimar mortalidad en este grupo de pacientes críticos?

Para responder estas preguntas hemos analizado la mortalidad de nuestros pacientes según el momento en que tuvo lugar el fallecimiento, clasificándola en tres tiempos bien definidos: mortalidad en UCI, mortalidad intrahospitalaria (es decir, tras el alta de UCI pero durante el ingreso hospitalario) y mortalidad a los 6 meses de la intervención. Como puede observarse en la figura 16, la mortalidad observada fue del 25,5% en UCI (23 pacientes); del 37,7% (34 pacientes) hospitalaria y del 44,4% (40 pacientes) a los 6 meses de la intervención.

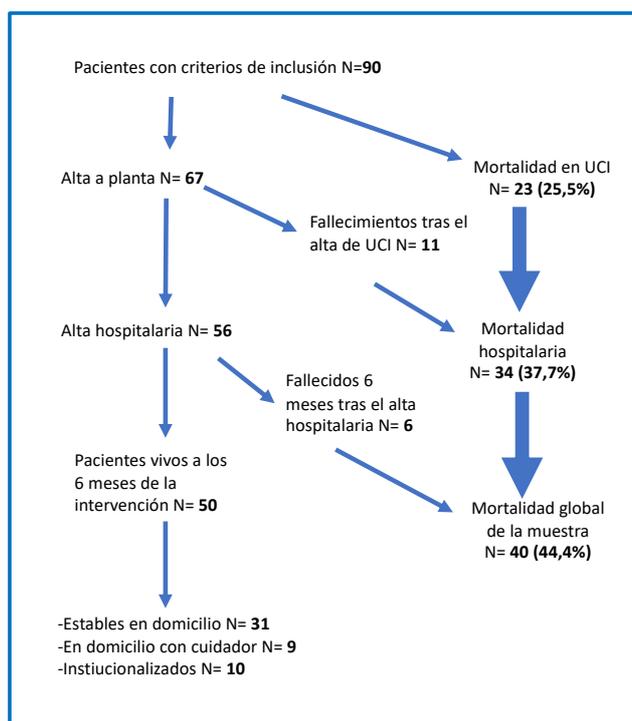


Figura 16. Diagrama de flujo acerca de la mortalidad observada durante el periodo de seguimiento

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 132 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

A la luz de estos resultados hemos confirmado la asociación entre la fragilidad y la mortalidad tanto en el postoperatorio en UCI, como en el periodo intrahospitalario y a los 6 meses de la intervención (tablas 20 y 21, y figura 17). También se ha demostrado que esta interrelación que presentan mortalidad y fragilidad es independiente de la edad de los pacientes.

De este modo podemos descartar la existencia del sesgo que involuntariamente podría jugar la edad de los pacientes, representando el papel de factor de confusión (o *confunding*). Si así fuera, podría considerarse que la fragilidad está relacionada con la mortalidad porque los pacientes frágiles son más mayores, y lógicamente, mayores edades también se relacionan con una mortalidad más elevada. Sin embargo, hemos demostrado que esta asociación entre fragilidad y mortalidad fue independiente de la edad de los pacientes, manteniéndose estadísticamente significativa en los modelos de regresión bivariantes ajustados por la edad, que evaluaban la mortalidad en los tres momentos definidos previamente, haciéndolo tanto para la CFS como para el mFI.

En el trabajo de *Hewitt et al.*, diseñado a partir de una muestra de 2.279 pacientes quirúrgicos admitidos en UCI se llegó a la misma conclusión: “*la fragilidad predice mortalidad en pacientes críticos quirúrgicos independientemente de la edad*”(154). Además, la metodología empleada fue similar a la nuestra, apoyándose en la CFS como pieza angular para la determinación del grado de fragilidad de los pacientes críticos quirúrgicos.

En cuanto a la mortalidad en UCI, y en concordancia con la evidencia acumulada en los últimos años que postula el uso del mFI(177) y de la CFS(178) en los pacientes críticos ancianos para predecir morbilidad en UCI y/o a corto plazo, los resultados obtenidos en este estudio refuerzan su correlación con el pronóstico. Por su parte, el APACHE II también lo ha hecho, mostrando una excelente capacidad predictiva en cuanto a la mortalidad en UCI se refiere ya que, con un área bajo la curva ROC de 0,89 y una buena calibración (significación de la prueba de *Hosmer-Lemeshow* de 0,54), es superior a la de los modelos de fragilidad (tabla 26).

Además, las combinaciones del APACHE II con alguna de las escalas de fragilidad tampoco mejoran las predicciones que realiza el APACHE II de manera aislada con

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 133 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

respecto a la mortalidad (tabla 27). Finalmente, para este resultado, los modelos de fragilidad no han mostrado un buen poder predictivo, sobre todo a expensas de una pobre calibración (puesto que tienen una significación $< 0,05$ en la prueba de *Hosmer-Lemeshow*).

Con estos resultados, el APACHE II se corrobora como la escala más apropiada para estimar la mortalidad a corto plazo (o mortalidad precoz), entendiéndose como la mortalidad al alta de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Este hallazgo, a priori parece lógico, y se explicaría por la información de ámbito clínico-fisiológica que maneja el sistema APACHE II para cuantificar la gravedad, siendo ésta una condición de los pacientes más dinámica en el tiempo que la fragilidad. Por lo tanto, en cortos periodos de tiempo como puede ser la estancia en UCI, podría tener más peso relativo en el pronóstico la gravedad que la fragilidad.

En cuanto a la mortalidad hospitalaria, ésta es en sentido estricto el evento evaluado por el APACHE II, el cual estima “la probabilidad de muerte durante la estancia hospitalaria consecutiva a la causa que pone en riesgo la vida del paciente” (y que lógicamente le ha llevado a la UCI)(58). Por lo tanto, aunque se trata de una escala que se emplea en la UCI para los pacientes críticos, es un error considerar que su alcance temporal abarca únicamente la estancia en UCI, sino que hace una estimación de la probabilidad de fallecimiento en un periodo de tiempo que incluye el ingreso en UCI y la ulterior estancia hospitalaria (si el paciente ha sobrevivido a éste).

De acuerdo con nuestros resultados, mediante la combinación de modelos, hemos observado que el que mejor predice la mortalidad hospitalaria es el modelo que combina el APACHE II con la CFS en lugar del APACHE II por sí sólo. Se interpreta así porque la CFS aislada tiene un AUC similar al APACHE II, mientras que la combinación de ambos aumenta el AUC hasta 0,82: aunque este aumento se mantiene en el borde de la significación estadística, el índice IDI es significativo, indicando una mejoría significativa del poder de discriminación del APACHE II al añadir la fragilidad como nuevo predictor. Este hallazgo no significa que el APACHE II no sea un test adecuado para nuestra muestra, de hecho las diferencias observadas entre la mortalidad estimada por el APACHE II (tabla 29)(58) y la obtenida en el estudio no son estadísticamente significativas, es decir, el APACHE



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 134 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

II ha mostrado una buena calibración con nuestra muestra (HL = 0,29). Sin embargo, el modelo combinado, teniendo también buena calibración (HL=0,21), tiene mayor capacidad de discriminación que el APACHE II aislado: APACHE II (AUC: 0,77) VS. modelo combinado (AUC: 0,82).

Tabla 29. Mortalidad estimada por la escala APACHE II(59)

Mortality evaluated by acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score	
APACHE II score	Mortality
0-4	~4% death rate
5-9	~8% death rate
10-14	~15% death rate
15-19	~25% death rate
20-24	~40% death rate
25-29	~55% death rate
30-34	~75% death rate
>34	~85% death rate

Tabulando las probabilidades de exitus intrahospitalario estimadas, con este modelo combinado se obtuvo la tabla 28. Así se deriva una tabla que describe las probabilidades estimadas de fallecimiento según la puntuación obtenida en la escala APACHE II y en la CFS.

Tabla 28. Probabilidades de exitus intrahospitalario estimadas por el modelo que combina APACHE II y CFS

		Puntuación APACHE II								
		0	5	10	15	20	25	30	35	40
Clinical Frailty Scale	1	2,7	4,6	7,9	13,2	21,1	32,1	45,5	59,6	72,2
	2	4,3	7,4	12,3	19,9	30,4	43,6	57,7	70,6	80,9
	3	6,9	11,5	18,7	28,8	41,7	55,8	69	79,7	87,4
	4	10,7	17,5	27,2	39,8	53,8	67,3	78,4	86,5	91,9
	5	16,4	25,7	37,9	51,9	65,6	77,1	85,6	91,3	94,9
	6	24,3	36,1	50	63,8	75,7	84,6	90,6	94,5	96,8

En ella se aprecia que estas probabilidades se ajustan más a la mortalidad obtenida en nuestro estudio que a las estimadas originalmente por el APACHE II de manera aislada (tabla 28).

Así, a modo de ejemplo, los pacientes que en nuestra muestra tuvieron una puntuación de 3 en la CFS, presentaron a su vez un APACHE II promedio de 14 con una mortalidad hospitalaria del 33%. Según la mortalidad hospitalaria estimada

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 135 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

por el APACHE II, a este grupo con una puntuación media de 14, le habría correspondido una mortalidad del 15% (tabla 29); sin embargo, según el modelo combinado, a un paciente con puntuaciones de 3 y 15 en la CFS y el APACHE II respectivamente, le corresponde una mortalidad hospitalaria del 27-29% (tabla 28).

El grupo de pacientes con CFS de 4 presentó un APACHE II promedio de 21,4, y una mortalidad del 57%. En este caso les correspondería una mortalidad hospitalaria estimada por el APACHE II del 40% y según el modelo combinado la probabilidad de exitus al alta hospitalaria es del 54%.

En estos dos ejemplos de grupos de pacientes frágiles (CFS de 3 y 4), el APACHE II había infraestimado la mortalidad.

En el caso de pacientes robustos ocurre lo siguiente: el grupo de pacientes con 1 y 2 puntos en la CFS presentó un APACHE II promedio de 10 y una mortalidad hospitalaria del 8%. Según el APACHE II les correspondería una mortalidad del 15%, y según el modelo combinado, su mortalidad estimada está entre el 8% y el 12%. Es decir, cuando se aplica el APACHE II sobre una muestra de ancianos robustos, éste sobreestima su mortalidad. Estos datos pueden comprobarse en el ANEXO III.

Mediante los citados ejemplos podría deducirse que la escala APACHE II adolece de precisión pronóstica en población anciana porque tan sólo tiene en cuenta la edad de los pacientes, sin corregirse dicho mecanismo con el grado de fragilidad. Por lo tanto, las estimaciones del modelo combinado representan más fielmente los resultados de nuestra muestra en términos de mortalidad hospitalaria.

En definitiva, esta asociación confiere a la fragilidad una capacidad predictiva de mortalidad que puede complementar al APACHE II mejorando sus predicciones sobre la mortalidad hospitalaria en estos pacientes. Para poder entender y justificar esta complementariedad entre las escalas de fragilidad y la escala de gravedad APACHE II, deberían tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

La diferencia en la precisión a la hora de estimar mortalidad intrahospitalaria entre el APACHE II y el modelo combinado (APACHE II + CFS) puede justificarse remontándose al año 1985, cuando fue diseñado y calibrado el sistema APACHE II. En aquel momento existía la constancia de que la edad de los pacientes influía en el pronóstico ante un evento agudo, y por ello fue contemplada en su constructo.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 136 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Sin embargo, el escenario demográfico y sanitario de finales del siglo XX no había propiciado todavía el desarrollado del concepto de fragilidad, por lo que resultó imposible su inclusión. Y por lo tanto en el diseño del APACHE II no se tuvo en cuenta la fragilidad.

En la línea de lo anterior, y de acuerdo con la evidencia disponible, en nuestro estudio se ha demostrado que el efecto de la fragilidad sobre la mortalidad es independiente de la edad del paciente. Es decir, la edad (condición de los pacientes contemplada en el APACHE II) y la fragilidad (condición de los pacientes no contemplada en el APACHE II) influyen de forma independiente en la mortalidad. Por lo tanto, la edad no sería un sesgo que en este caso estuviera representando el papel de factor de confusión.

La validez externa de los resultados es consistente, pues la muestra de 90 pacientes representa fielmente a la muestra de 5.815 pacientes mediante la que fue diseñado y calibrado el APACHE II.

En nuestra muestra fueron incluidos pacientes cuyo ingreso en UCI fue tras cirugía urgente o cirugía programada. El hecho de incluir dos poblaciones de pacientes a priori distintas podría haber supuesto un sesgo de selección, pero en realidad representan fielmente a la población que fue incluida en la calibración del APACHE II, pues éste se validó partiendo de pacientes que ingresaban en UCI bien tras cirugía programada, o bien de forma urgente por patología médica o quirúrgica. De este modo el APACHE II confiere mayor puntuación (y por lo tanto, mayor probabilidad de fallecimiento) a los pacientes quirúrgicos que son admitidos en UCI de forma urgente (figura 19).

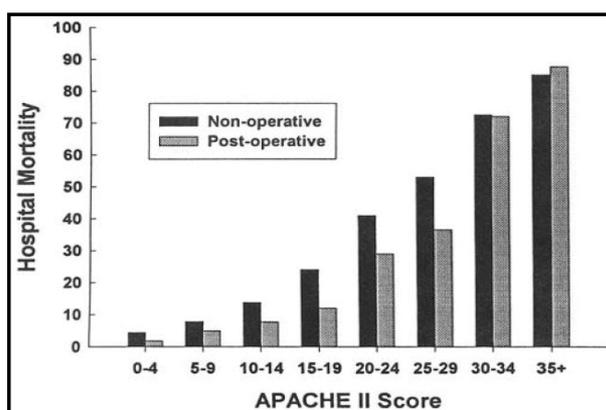


Figura 19. Comparativa de la mortalidad estimada del APACHE II a los pacientes críticos quirúrgicos y no quirúrgicos(59)



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 137 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Por otro lado, la población de nuestra UCI quirúrgica queda homogéneamente representada, pues todos los pacientes de la muestra requirieron ingreso en UCI por su nivel de gravedad en el momento postoperatorio (la media de APACHE II en cirugía urgente fue 21,4; y todas las intervenciones programadas fueron tabuladas como *complex major* según la BUPA).

Finalmente, al analizar la mortalidad a más largo plazo (6 meses tras la cirugía), el sistema APACHE II pierde el poder de predicción que presentaba con respecto a la mortalidad en UCI y hospitalaria, siendo entonces las escalas de fragilidad, sin combinarlas con el APACHE II, las que muestran una mejor predicción (tablas 26 y 27). En esta línea, se demostró mediante un análisis multivariante que los pacientes clasificados como robustos por la CFS y los que obtuvieron menores puntuaciones en el mFI, presentaron una mayor supervivencia a los 6 meses de la intervención (($p < 0,001$) y ($p = 0,004$) respectivamente).

Estos hallazgos podrían explicarse porque la fragilidad arroja información acerca de la reserva fisiológica de nuestros pacientes (así se justificaría que los niveles de fragilidad se hayan relacionado con la estancia en UCI ($p = 0,02$), el reingreso en UCI ($p = 0,04$), la necesidad de reintervención ($p < 0,01$), el alta hospitalaria a un centro de recuperación funcional ($p < 0,01$) y el reingreso hospitalario en los primeros 6 meses postoperatorios ($p = 0,04$)). Además debe tenerse en cuenta que el APACHE II no es una escala diseñada para predecir mortalidad a 6 meses del evento (es decir, tras el alta hospitalaria).

Finalmente, aunque se ha demostrado que tras la implementación de determinadas medidas, la fragilidad puede mejorar en un medio plazo(169), ésta suele ser más estable en el tiempo que la gravedad evaluada a través del APACHE II.

Mención aparte merece la mortalidad global obtenida en el estudio, pues a los 6 meses del alta hospitalaria el 44,5% de los pacientes de la serie habían fallecido. Esta cifra tan elevada aparentemente, podría contrastar con otras series con una mortalidad menor. Sin embargo, los resultados del gran estudio europeo publicado en 2019 de *Hewitt et al.*(154) apoyan nuestros hallazgos. En él se parte de una muestra de 2.279 pacientes quirúrgicos admitidos en UCI, en los que la CFS se relacionó con peores resultados: el grupo de pacientes con edades entre 65 y 79

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 138 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

años obtuvo una mortalidad del 39% a los 90 días de la intervención; y el grupo de pacientes de 80 o más años presentó una mortalidad del 53%.

Con respecto a nuestro trabajo, los datos de mortalidad se explican por la edad media (77 años) de los pacientes de nuestra serie y por sus elevados índices de gravedad (la media de APACHE II en cirugía urgente fue 21,4 y todas las intervenciones programadas fueron tabuladas como *complex major*), que justificaron su ingreso en UCI en el postoperatorio inmediato.

En conclusión, hemos de tener en cuenta que el aumento de la esperanza de vida implica la irrupción de la fragilidad en los escenarios clínicos actuales, siendo una realidad en las UCIs del Primer Mundo. Su identificación y graduación es capaz de diferenciar a determinados grupos de pacientes vulnerables a sufrir peores resultados tras un evento agudo (que en el caso de este trabajo es una intervención quirúrgica).

Por lo tanto, con la evidencia actual acerca de las implicaciones pronósticas que tiene la fragilidad podemos afirmar que las actuales escalas de gravedad empleadas en Cuidados Intensivos adolecen de la evaluación de la fragilidad en su diseño. Y en consecuencia, hasta que no se desarrollen nuevas escalas pronósticas donde se incluya la fragilidad, ésta debería integrarse de manera rutinaria a la hora de realizar estimaciones pronósticas en población anciana sometida a situaciones quirúrgicas de estrés.

Por ello proponemos el empleo de la CFS, pues se trata de una escala muy apropiada para estimar la fragilidad en pacientes ancianos en estado crítico, puesto que se basa en el juicio clínico, es sencilla, rápida y reproducible, y es empleada por distintas sociedades europeas de medicina intensiva(7)(8)(161). Además es la escala propuesta por la ESICM (*European Society of Intensive Medicine*) en el VIP2 (*Very old Intensive care Patients-2 study*): Estudio multicéntrico que actualmente se encuentra en curso, cuyo objetivo es el desarrollo de un score pronóstico para pacientes mayores de 80 años en estado crítico.

Así mismo puede emplearse como herramienta a la hora de tomar decisiones terapéuticas agresivas con impacto en el pronóstico vital de pacientes ancianos. Así lo aconseja la ESICM, que propone a la CFS como guía en la toma de



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 139 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

decisiones y triage en los pacientes afectos de neumonía grave por SARS-CoV-2 candidatos a terapia de oxigenación extracorpórea (ECMO)(180).

En un intento de síntesis de escalas que facilite su ejecución en el trabajo diario, proponemos el modelo combinado del APACHE II con la CFS. Además, su diseño metodológico podría ser empleado en la combinación de otras escalas pronósticas con otras de fragilidad, adecuándose de este modo a los diversos escenarios clínicos donde son atendidos los pacientes ancianos. Un ejemplo es el trabajo de *Miguelena et al.*(169) publicado en 2019 en *Annals of Thoracic Surgery*, en el que se combina una escala de fragilidad con el *EuroScore*: la escala pronóstica *Gold Standard* en cirugía cardiaca.

Morbilidad

Mediante los resultados obtenidos en el análisis bivariable se ha constatado que tanto los pacientes de edades más avanzadas, como aquellos con puntuaciones más elevadas en el APACHE II, la CFS y el mFI, los procedentes de cirugía programada y los pacientes oncológicos, presentaron menor morbi-mortalidad al alta de UCI (tabla 20). Asimismo, los pacientes clasificados como robustos por la CFS, los menos graves según el APACHE II, los pacientes oncológicos y los procedentes de cirugía urgente, presentaron menor tiempo de ingreso en UCI (tabla 21).

Sin embargo, al analizar las complicaciones propiamente quirúrgicas descritas y consensuadas por distintas Sociedades de Cirugía y así clasificadas en la escala de *Clavien-Dindo*(53), puede apreciarse que son las escalas de fragilidad los únicos estimadores que se han relacionado con ellas (sin haberlo hecho la edad, la gravedad, o el carácter urgente o electivo de la intervención). De esta manera, la necesidad de reintervención quirúrgica, tabulada como complicación de grado III en la clasificación de *Clavien-Dindo*, se relacionó con la CFS y el mFI, con $p<0,001$ y $p=0,009$ respectivamente. En esta misma línea, el grado IV de la clasificación de *Clavien-Dindo* representa a los pacientes que precisan la necesidad de reingreso en UCI por fracaso uniorgánico (IVa) o multiorgánico (IVb), habiéndose relacionado con este evento tan solo la CFS ($p=0,008$) y el mFI ($p=0,001$).



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 140 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Este hecho podría justificarse porque tal vez la situación basal del paciente y su reserva fisiológica (evaluadas por la fragilidad) puedan ser determinantes en la aparición de complicaciones puramente quirúrgicas responsables de reintervención y/o reingreso en UCI.

Para entender mejor este hallazgo empezaremos por analizar etiológicamente las complicaciones de grado III y IV en la clasificación de *Clavien-Dindo* que han sufrido nuestros pacientes. De esta manera, consideramos que en última instancia son consecuencia de dos causas primarias: la presencia de un agente infeccioso (una colonización bacteriana, una infección local o una infección sistémica) y el traumatismo quirúrgico a nivel de los distintos planos serosos, musculares y cutáneos interesados en la intervención, incluyendo vasos sanguíneos y otras vísceras. En relación a la segunda causa, debe matizarse que inicialmente no se tratan de alteraciones patológicas, pero en algunos casos pueden desencadenar complicaciones quirúrgicas tales como hemorragias, dehiscencias de anastomosis o cicatrizaciones defectuosas.

Además, estos dos pilares etiológicos están íntimamente relacionados entre sí, siendo ambos causa y consecuencia uno del otro, tal y como veremos a continuación. Sin embargo, lo realmente sorprendente radica en cómo estas causas a su vez se ven potenciadas en los pacientes frágiles a través de los fundamentos fisiopatológicos propios del envejecimiento, así como de la fragilidad.

Para justificar estas afirmaciones, vamos a recordar dos de los principios fisiopatológicos de la fragilidad que la Doctora *Linda P. Fried* propuso en 1998(13) mediante su “ciclo de la fragilidad” (figura 9): un estado inmunológico basalmente alterado, y una calidad subóptima de los tejidos condicionada por la desnutrición crónica y la sarcopenia.

En primer lugar, la alteración del estado inmunológico de los pacientes frágiles va a condicionar a su vez dos fenómenos determinantes en la génesis de complicaciones quirúrgica, como lo son una respuesta sistémica anómala a la agresión quirúrgica, y una disfunción del papel inmunológico del peritoneo.

La agresión quirúrgica que conlleva una intervención implica un estrés muy importante para el organismo, de modo que éste responde con una respuesta inflamatoria mediada por factores de la inmunidad que intentan reparar la lesión



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 141 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

producida. Su consecuencia clínica se conoce como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Esta respuesta está regulada por múltiples mediadores de la inmunidad que deben expresarse y actuar de forma controlada y armónica, porque de lo contrario el SRIS puede tornarse nocivo para el paciente. En esta línea, el ciclo de la fragilidad de *Fried* explica cómo en los individuos frágiles existe una alteración en la expresión de algunas citoquinas (sobre todo las IL-6 e IL-1) y del factor de necrosis tumoral alfa(94). Por lo tanto, en estos pacientes el SRIS puede por un lado, ser insuficiente, permitiendo la proliferación local o sistémica de infecciones que en condiciones normales habrían sido neutralizadas por éste; y por otro lado, puede darse la situación contraria: una respuesta inflamatoria sistémica exagerada fruto del desequilibrio y desregulación de las citoquinas, propiciando el fallo de distintos órganos del huésped, es decir, ocasionando un fracaso uni o multiorgánico.

En relación a la alteración del estado inmunológico condicionada por la fragilidad, también se ve afectada la función inmunológica del peritoneo en la cirugía del aparato digestivo. El epiplón mayor desempeña un papel capital en la defensa contra las infecciones, ya que dispone de una profusa vascularización y presenta una red capilar propia, que se encuentra casi en contacto con el mesotelio(181)(182). Cerca de estos lechos vasculares se encuentran las “manchas lechosas” descritas por *Ranvier* en 1874, que corresponden a agregados de leucocitos perivasculares: estos agregados, contienen sobre todo macrófagos en distintos estadios de maduración (70% de las células) y linfocitos de tipo B y T (10% cada uno). Se ha demostrado que conforme aumenta la edad, disminuye considerablemente el número de estos agregados leucocitarios perivasculares(183).

Por lo tanto, los pacientes ancianos quirúrgicos adolecen de esta configuración anatómica que permite en caso de necesidad, la migración rápida de un gran número de leucocitos desde la proximidad del mesotelio al lugar de la infección.

En este sentido, otro grupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones infecciosas postquirúrgicas son aquellos en los que ha sido precisa la realización de una omentectomía, como puede ocurrir en la cirugía oncológica abdominal.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 142 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

En definitiva, si la contaminación quirúrgica es considerable, o el lecho está colonizado, o si existe una debilidad de base (pacientes ancianos, oncológicos o inmunodeprimidos), será más factible el desarrollo de una infección. En relación a la muestra de nuestro trabajo, debemos recordar que todos los pacientes son ancianos (mayores de 70 años) y en el 56% de los casos se realizó algún tipo de cirugía oncológica.

Con respecto a otras infecciones con un origen distinto al sitio quirúrgico, los pacientes frágiles son especialmente susceptibles de sufrir neumonía nosocomial(184), constituyendo una causa importante de morbilidad y pudiendo por si sola ocasionar el fallecimiento de estos pacientes.

La calidad subóptima de los tejidos (condicionada por la sarcopenia y desnutrición) constituye el segundo factor clave que va a determinar el desarrollo de complicaciones quirúrgicas en los pacientes frágiles.

Las características de los tejidos dependen a su vez de varios factores:

En primer lugar, las condiciones de los vasos son determinantes en la calidad del tejido que irrigan. Un buen aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos afectados por una intervención quirúrgica es vital para asegurar unos buenos resultados. Sin embargo, existen dos fenómenos estrechamente relacionados con el envejecimiento que comprometen la competencia del lecho vascular: la aterosclerosis y la vasculopatía diabética, los cuales disminuyen el calibre de la luz de los vasos. Ambos cuadros pueden determinar situaciones de isquemia relativa ante incrementos transitorios de las necesidades de oxígeno en el lecho quirúrgico durante el postoperatorio. Existe un tercer factor ajeno a la calidad de los vasos que también es determinante en un buen aporte de oxígeno tisular: la función cardiaca, que también está deteriorada en los pacientes frágiles(185).

Esta insuficiencia circulatoria de los pacientes frágiles puede determinar cierto grado de inmunodepresión frente a posibles focos de infección inicial postquirúrgica y también puede condicionar la disponibilidad local de la antibioterapia intravenosa administrada en el postoperatorio.

El segundo determinante de la calidad de los tejidos es el estado nutricional del paciente. La desnutrición conforma otro gran pilar de la fisiopatología de la fragilidad por su estrecha relación con la sarcopenia, pues ésta es la responsable de la

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 143 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

disminución de la potencia y fuerza musculares, lo que se manifiesta físicamente como una disminución de la velocidad de la marcha, una disminución de la actividad física y, en general, una disminución del gasto energético. Por otro lado, la sarcopenia también provoca una disminución del metabolismo en reposo que también favorece la disminución del gasto energético; de este modo la masa muscular se ve disminuida en los individuos frágiles. Este círculo vicioso de la fragilidad se cierra a través de un estado más o menos grave de desnutrición que se ve potenciado por un aporte calórico y proteico insuficientes, y que a su vez, contribuye a una mayor sarcopenia.

Por lo tanto, puede asumirse que los pacientes frágiles van a sufrir un grado variable de desnutrición, condicionando una disminución del tejido muscular esquelético. La glutamina es un aminoácido esencial cuyo *pool* corporal se concentra en el tejido muscular; y a su vez, los fibroblastos y enterocitos son grandes consumidores de este aminoácido. El aporte insuficiente de este nutriente, entre otros efectos adversos, provoca alteraciones del metabolismo de estos grupos celulares especializados, y consecuentemente, la pérdida de sus funciones fisiológicas. Todo ello propicia una mayor probabilidad de trastornos de la cicatrización y reparación tisulares, que eventualmente conducirán a dehiscencias de anastomosis, hemorragias perioperatorias, defectos de serosas, etc(186).

En último lugar, la capacidad de cicatrización se relaciona estrechamente con el estado nutricional: de nuevo el déficit de glutamina repercute en una pobre regeneración celular y en una escasa deposición y maduración del colágeno. En la misma línea, otros déficits nutricionales como lo son la hipoproteïnemia y la hipovitaminosis(187) C, A y D (relacionada ésta última con la fisiopatología de la fragilidad) influyen negativamente en las fases de proliferación y contracción de la herida quirúrgica, incluyendo la neoangiogénesis. Y a su vez, peores resultados en el proceso de cicatrización en cirugía se relacionan con edades avanzadas de los pacientes(188), con la presencia de infección o colonización del lecho quirúrgico, con la diabetes y la arterioesclerosis(189).

Como se ha podido constatar, la morbimortalidad quirúrgica en los pacientes frágiles comparte la misma base fisiopatológica que la fragilidad según el modelo propuesto por *Fried*. La fisiopatología de la fragilidad fue propuesta y desarrollada por la Doctora *Linda P. Fried* en 1998, cuando su concepto solo se había

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 144 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

desarrollado en el ámbito social mediante estudios epidemiológicos con base poblacional. Estos estudios analizaban la fragilidad en la comunidad, excluyendo a las personas institucionalizadas u hospitalizadas, es decir, sin tenerse en cuenta a la población anciana enferma. Sin embargo, años después cuando se ha demostrado que la fragilidad influye negativamente en la capacidad de recuperación ante factores estresantes de salud, hemos comprobado la solidez y la vigencia de aquel modelo fisiopatológico no solo a nivel comunitario, si no también en pacientes hospitalizados.

Por otra parte, a través de la fisiopatología de las complicaciones quirúrgicas, podemos evidenciar cómo algunos de los ítems contemplados en el *modified Frailty Index* (tabla 11) (diabetes, insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria o insuficiencia vascular) ejercen por si solos y/o combinados con otros, efectos negativos sobre los resultados quirúrgicos. De este modo quedaría demostrado fisiopatológicamente la utilidad del mFI para el cribado de fragilidad en la población anciana quirúrgica.

La conjunción de los citados antecedentes podría desencadenar distintas complicaciones quirúrgicas en los pacientes frágiles, destacando la dehiscencia de anastomosis. Ésta supone una de las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio de cirugía digestiva, siendo causa de reintervención quirúrgica, de reingreso en UCI y de sepsis severa o shock séptico, produciendo un fracaso multiorgánico e incluso el fallecimiento del paciente. Otras complicaciones quirúrgicas con un grado variable de frecuencia así como de repercusión vital en los pacientes, son las hemorragias postoperatorias, los defectos de pared abdominal, la infección de la herida quirúrgica y otras complicaciones infecciosas como la neumonía nosocomial o la infección del tracto urinario.

Finalmente, el estado de sarcopenia y desnutrición de los pacientes frágiles se exagera tras la cirugía, implicando una debilidad muscular desproporcionada en el periodo postoperatorio(190), así como un empeoramiento de la desnutrición. Estos acontecimientos se ven potenciados por el papel de la anestesia general con intubación orotraqueal y ventilación mecánica, así como por el uso de agentes hipnóticos y de relajantes musculares. De este modo tenemos los argumentos necesarios para justificar la importante incidencia de neumonía nosocomial en los pacientes frágiles con cirugía abdominal(184). Así la debilidad del diafragma y los



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 145 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

músculos de la caja torácica, sumado al eventual íleo postoperatorio y a un mal control del dolor, disminuyen la capacidad para movilizar secreciones respiratorias, acumulándose y sobreinfectándose en pacientes con una inmunidad basal alterada.

Situación al alta hospitalaria y a los 6 meses tras la intervención

En cuanto al pronóstico y situación a los 6 meses tras el alta hospitalaria, es el subgrupo de pacientes “robustos” seleccionados por la CFS el único grupo que se ha relacionado con mejores resultados en todas las variables estudiadas (tabla 21). Como puede comprobarse, son los pacientes que con más frecuencia han sido dados de alta hospitalaria a su domicilio, frente a aquéllos que desde el hospital fueron trasladados a un centro de recuperación funcional ($p < 0,001$). Estos resultados coinciden con los obtenidos en el trabajo de *McIsaac et al.* (148) en 2018 a través del análisis de 77.184 pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía abdominal urgente; demostrándose que la fragilidad se asoció a estancias posthospitalarias en centros de recuperación funcional.

Con respecto al reingreso hospitalario en los 6 meses consecutivos a la intervención quirúrgica, también fueron los pacientes robustos los que presentaron menor probabilidad de hacerlo ($p = 0,034$). Este resultado contrasta con el obtenido en un trabajo similar (191), en el que la CFS no mostró significación estadística en referencia al reingreso hospitalario, aunque si lo hizo con el resto de las variables indicadoras de buen pronóstico y buenos resultados quirúrgicos.

Al cabo de 6 meses de la intervención quirúrgica de nuevo fueron los pacientes robustos según la CFS los que mejor situación funcional presentaron ($p < 0,001$) en comparación con los pacientes frágiles y prefrágiles: pues la condición de robusto se asoció con encontrarse asintomático y viviendo en su domicilio, mientras que los pacientes frágiles y prefrágiles se relacionaron con “vivir en un centro de recuperación funcional” y/o “vivir en su domicilio pero precisando de la ayuda de un cuidador”.

A la vista de estos resultados, la CFS ha resultado ser, en comparación con el mFI, la escala de fragilidad que mejor se relaciona con todas las variables pronósticas (tablas 20, 21, 24 y 25) de los pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, en el



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 146 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

trabajo de *Murphy et al.*(131) donde se calculó el mFI en una muestra de 57.173 pacientes con cirugía digestiva urgente, quedó demostrada su excelente capacidad de predicción con respecto a las complicaciones quirúrgicas y a la mortalidad a los 30 días de la intervención.

Tal vez si hubiéramos trabajado con un tamaño muestral mayor, habríamos podido demostrar que tanto CFS como mFI poseen ambas una capacidad excelente para graduar la fragilidad y relacionarla con los resultados quirúrgicos de nuestra muestra.

En este sentido, el reducido tamaño muestral podría constituir una limitación del presente trabajo, pues impide la realización de comparaciones entre grupos con suficiente potencia. Por lo tanto, no se ha podido abordar un análisis independiente de cada uno de los grupos intervenidos por el restringido tamaño muestral del estudio.

Otra hipótesis que podría justificar un mejor comportamiento de la CFS con respecto al mFI en nuestro grupo de pacientes radicaría en la población sobre la que se diseñó y validó cada una de las dos escalas de fragilidad. El mFI es una escala que como se ha mencionado en varias ocasiones, se diseñó a partir de pacientes quirúrgicos y su uso en la literatura científica confirma su buena calibración en esta población.

La CFS por su parte fue adoptada por distintas sociedades de Medicina Intensiva para el cribado de fragilidad en los pacientes críticos, desarrollándose y potenciándose su uso en ese ámbito, y consecuentemente se han obtenido muy buenos resultados. Por lo tanto podríamos considerar en nuestra muestra de 90 pacientes críticos quirúrgicos, que desde el punto de vista de la fragilidad, ha prevalecido el aspecto de paciente crítico sobre el de paciente quirúrgico. Por ello, habiendo presentado una buena correlación ambas escalas de fragilidad con el pronóstico de la muestra, lo ha hecho más la CFS en comparación con el mFI.

La paradoja de los pacientes oncológicos:

Analizando detalladamente las tablas 20 y 21 puede observarse que los pacientes oncológicos se relacionaron con un mejor pronóstico. Esta realidad podría justificarse por un sesgo de selección: los pacientes oncológicos procedieron en su



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 147 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

mayoría de cirugía electiva hepatobiliopancreática y habían sido evaluados previamente por un comité de tumores en el que se tuvo en cuenta su situación basal y su esperanza de vida, por lo que posiblemente y de manera involuntaria, se seleccionaron pacientes robustos. Además, tras el análisis de este subgrupo de pacientes oncológicos (tablas 22 y 23), se observó que presentaron menores puntuaciones en mFI y APACHE II en comparación con los no oncológicos ($p=0,006$ y $p<0,05$, respectivamente), así como una mayor asociación entre la condición de robusto (según la CFS) y oncológico ($p=0,004$). Sin embargo, los pacientes oncológicos presentaron edades más avanzadas que los no oncológicos ($p=0,05$). Estos hallazgos refuerzan una vez más la hipótesis de una mayor influencia de la fragilidad que de la edad en el pronóstico de los pacientes ancianos con cirugía del aparato digestivo que precisan ingreso en UCI.

Estos datos coinciden en esencia con las conclusiones de *Handforth et al.* en su metaanálisis publicado en 2014(117), donde analizaron a 2.916 pacientes ancianos sometidos a cirugía oncológica. En primer lugar, demostraron que los ancianos oncológicos robustos eran con más frecuencia, sometidos a tratamiento oncológico integral de quimioterapia combinada con cirugía, frente a los frágiles y prefrágiles. Y en segundo lugar, se vio que la fragilidad se asoció con complicaciones quirúrgicas y con mortalidad independientemente de la edad de los pacientes o su estadiaje oncológico.

Cambios en el nivel de fragilidad de nuestros pacientes

Una de las principales características de la fragilidad es su carácter total o parcialmente reversible. Esta potencial “reversibilidad” que tiene la fragilidad cobra especial interés si tenemos en cuenta que además, constituye un importante y ampliamente reconocido factor predisponente para la aparición de discapacidad, la cual es más difícilmente reversible.

Este carácter reversible de la fragilidad fue puesto de manifiesto en estudios comunitarios como el de *Binder et al.*(192) y el de *Gill et al.*(193). Sin embargo, en el ámbito clínico y de la cirugía, a penas existe evidencia en este campo.

En el caso de los pacientes de nuestra muestra, la fragilidad raramente va a mejorar a medio y/o largo plazo, pues la causa que motiva la cirugía en nuestros pacientes



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 148 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

no se relaciona directamente con la fragilidad ni con su calidad de vida. Ocurre lo contrario en otros ámbitos como lo son las enfermedades cardiovasculares, que sus síntomas implican peores estados funcionales, con mala tolerancia al ejercicio y deterioro de la calidad de vida. En este sentido, las medidas terapéuticas encaminadas a tratar la patología cardiovascular pueden a su vez mejorar el nivel de fragilidad de los pacientes(169) tal y como se ha demostrado recientemente.

Centrándonos en nuestros pacientes, una intervención mayor sobre el aparato digestivo y un posterior ingreso en UCI podría incluso empeorar el nivel de fragilidad al cabo de los meses. Durante la estancia hospitalaria (incluido el ingreso en UCI), nuestros pacientes presumiblemente van a perder masa muscular, y por lo tanto van a aumentar su sarcopenia y desnutrición. Serán entonces los pacientes con menor nivel de fragilidad previa a la intervención, aquéllos que más probabilidades tengan de volver a su situación basal previa a la cirugía(179). Por ello, debemos aprovecharnos de los escasos niveles de fragilidad que presentan los pacientes oncológicos, y así planificar tratamientos oncológicos integrales cribándoles por su fragilidad más que por su edad. De modo que el grado de fragilidad o robustez tenga más peso que su edad o sus antecedentes patológicos a la hora de tomar decisiones terapéuticas en estos pacientes.

Incorporación de la fragilidad en los pacientes críticos quirúrgicos

Los resultados de este estudio señalan a la fragilidad como un importante factor de riesgo que de manera aislada o combinada con el APACHE II puede mejorar la predicción del pronóstico de los pacientes ingresados en UCI tras una cirugía digestiva.

La existencia de escalas de fragilidad fiables y validadas en poblaciones específicas brinda la oportunidad de mejorar la eficiencia del sistema sanitario. Pues en la actualidad estamos siendo testigos de un incremento en la demanda de ingreso en UCI de personas cada vez más mayores con mayor complejidad, comorbilidad, peor estado funcional previo y, por tanto, frágiles y vulnerables. Además, este incremento se ha exacerbado en los últimos meses con la pandemia por SARS-COV-2 que tanto ha azotado a la tercera edad.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 149 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

Por lo tanto, se hace más necesaria la evaluación inicial de los pacientes subsidiarios de ingreso en UCI, máxime si además se van a someter a una intervención mayor del aparato digestivo. Clásicamente han sido la gravedad del paciente (es decir, el APACHE II), su situación funcional previa y su edad, los elementos que supuestamente determinaban tanto la mortalidad global como el pronóstico vital y funcional a largo plazo(194).

Sin embargo, actualmente existe una incertidumbre no despreciable sobre los resultados de mortalidad, morbilidad y calidad de vida en este subgrupo de pacientes críticos, siendo necesario contar con nuevas herramientas predictivas que objetivamente ayuden a planificar con mayor racionalidad el manejo terapéutico de estos pacientes, incluyendo el sometimiento a determinada intervención, o su admisión en UCI. A esta necesidad responde la evaluación del grado de fragilidad.

Conocer el grado de fragilidad también puede ayudar a adecuar los tratamientos de soporte vital a lo largo del ingreso en UCI y a iniciar estrategias paliativas. En este sentido, los pacientes ancianos deberían beneficiarse del máximo rigor científico y la máxima objetividad a la hora de tomar tales decisiones, debiendo evitarse la subjetividad y “sensaciones” de los intensivistas(194). Consideramos que en este campo la fragilidad juega un papel crucial(195).

A la vista de los resultados de nuestro estudio, proponemos el empleo de la CFS combinada con el APACHE II como herramientas guía en el manejo integral de los pacientes ancianos en estado crítico sometidos a cirugía del aparato digestivo.

Limitaciones del estudio

La principal limitación de este estudio supone el tamaño reducido de la muestra empleada, que impide las comparaciones entre subgrupos con suficiente potencia. No se ha podido abordar un análisis independiente de cada uno de los grupos implicados (oncológicos, cirugía urgente, cirugía programada, etc) por el restringido tamaño muestral del estudio, el cual obedece a unos criterios de inclusión muy estrictos: pacientes mayores de 70 años que hayan precisado ingreso en UCI por su estado de gravedad inmediatamente después de una intervención quirúrgica del aparato digestivo, siendo ésta la primera de su ingreso hospitalario. De este modo,

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 150 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

la muestra ha sido muy homogénea y así se ha evitado la incursión de otro tipo de sesgos.

Otra limitación sería no haber aplicado otras escalas de fragilidad en la muestra de pacientes, como la escala de Fried y la escala FRAIL (*fatigue, resistance, ambulation, illnesses, and loss of weight*), entre otras.

Por lo tanto nos hemos limitado a emplear la CFS y el mFI. La primera de ellas se trata de la escala de fragilidad recomendada por las Sociedades de Cuidados Intensivos, cuyo cálculo en los pacientes críticos está exento de sesgos e imprecisiones, pues no requiere de la colaboración del paciente. En lo referente a los pacientes quirúrgicos, según la literatura, se han empleado con éxito tanto la de Fried, la escala FRAIL y en Índice de Fragilidad. En las dos primeras se requiere de la colaboración activa del paciente, realizando algunos ejercicios o acciones, y contestando preguntas precisas. En consecuencia, en este trabajo hemos aplicado una escala derivada del Índice de Fragilidad: el *modified Frailty Index* (mFI) por ser en nuestra opinión la más operativa para nuestra muestra de pacientes, en la que muchos estaban inconscientes en el momento de inclusión en el estudio y estimación de su fragilidad. A través del uso del mFI se ha podido garantizar la mayor veracidad de las puntuaciones obtenidas, y por lo tanto, se han evitado sesgos.

Finalmente, habría resultado interesante volver a calcular la fragilidad mediante la CFS a los 6 meses de la intervención en los pacientes que han sobrevivido. Sin embargo, no fue posible, y nos limitamos a evaluar la situación basal dividiendo a los pacientes en tres grupos:

Estable y viviendo en su domicilio; viviendo en su domicilio pero precisando de la ayuda de un cuidador, e institucionalizado. Esta clasificación se realizó mediante una llamada telefónica o mediante la consulta de la historia clínica electrónica de atención primaria. No obstante, dadas las características de nuestros pacientes, dudosamente habríamos obtenido una mejoría en el grado de fragilidad según la CFS. El motivo es obvio, tal y como se ha explicado en el apartado anterior: los ancianos que superan una intervención quirúrgica del aparato digestivo con posterior ingreso en UCI difícilmente mejorarán su grado de fragilidad al cabo de



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 151 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

los meses. En todo caso, podría detenerse o frenarse la evolución de su fragilidad, teniendo un envejecimiento más saludable y con mejor calidad de vida.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 152 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

CONCLUSIONES



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 153 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

CONCLUSIONES

1. El grado de fragilidad de los pacientes críticos mayores de 70 años ingresados en UCI se relaciona con su morbilidad postoperatoria y con la mortalidad precoz, al alta hospitalaria y a los 6 meses de la intervención.
2. El nivel de fragilidad también se relaciona con la situación basal de los pacientes a los 6 meses de la intervención quirúrgica.
3. Además, esta asociación entre la fragilidad y la morbimortalidad postoperatoria es independiente de la edad de los pacientes.
4. La prevalencia de fragilidad en este grupo de pacientes fue similar con las dos escalas utilizadas: la *Clinical Frailty Scale* y el *modified Frailty Index*. Aunque ambas se tratan de escalas validadas para estimar la fragilidad de pacientes críticos, su concordancia a la hora de clasificar a los pacientes como frágiles ha resultado en nuestro estudio moderada.
5. La *Clinical Frailty Scale* resulta la escala más adecuada para la estimación de la fragilidad en los pacientes críticos quirúrgicos por presentar mayor asociación con la morbimortalidad, por su manejo sencillo y por su reproductibilidad.
6. La evaluación de la fragilidad mediante la *Clinical Frailty Scale* puede mejorar el poder de predicción de la escala de gravedad APACHE II.
7. Los pacientes con patología oncológica quirúrgica han resultado ser más robustos, y por ello han presentando mejores resultados quirúrgicos a pesar de ser más mayores que los pacientes no oncológicos.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 154 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

BIBLIOGRAFÍA



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 155 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

1. Baldwin MR, Reid MC, Westlake AA, Rowe JW, Granieri EC, Wunsch H, et al. The feasibility of measuring frailty to predict disability and mortality in older medical intensive care unit survivors. *J Crit Care* [Internet]. 2014 Jun;29(3):401–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559575>
2. Informes EnR? [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>
3. Crowe S. Anaesthesia and the older surgical patient: Something old, something new, something borrowed. *Age Ageing*. 2004;33(1):4–5.
4. Han B, Li Q, Chen X. Frailty and postoperative complications in older Chinese adults undergoing major thoracic and abdominal surgery. *Clin Interv Aging*. 2019;14:947–57.
5. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Frailty in patients over 65 years of age admitted to Intensive Care Units (FRAIL-ICU). *Med Intensiva* [Internet]. 2019;43(7):395–401. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.010>
6. Muessig JM, Masyuk M, Nia AM, Franz M, Kabisch B, Kelm M, et al. Are we ever too old? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(37):e7776.
7. Hewitt D, Booth MG. The FRAIL-FIT study: Frailty’s relationship with adverse-event incidence in the longer term, at one year following intensive care unit treatment – A retrospective observational cohort study. *J Intensive Care Soc*. 2019;0(0):175114371983821.
8. Muessig JM, Nia AM, Masyuk M, Lauten A, Sacher AL, Brenner T, et al. Clinical Frailty Scale (CFS) reliably stratifies octogenarians in German ICUs: A multicentre prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):1–9.
9. Balentine CJ, Naik AD, Berger DH, Chen H, Anaya DA, Kennedy GD. Postacute care after major abdominal surgery in elderly patients intersection of age, functional status, and postoperative complications. *JAMA Surg*. 2016;151(8):759–66.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 156 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

10. Portilla AG, De Lecea CM, Cendoya I, Olabarría I, Martín E, Magrach L, et al. Prevalencia y tratamiento de la patología oncológica en el anciano. El reto que se avecina. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2008;100(11):706–15.
11. Seco M, B. Edelman JJ, Forrest P, Ng M, Wilson MK, Fraser J, et al. Geriatric Cardiac Surgery: Chronology vs. Biology. *Hear Lung Circ [Internet]*. 2014 Sep;23(9):794–801. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950614001814>
12. Allen KB. Frailty: It’s hard to define, but you know it when you see it. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]*. 2014 Dec;148(6):3117–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522314015189>
13. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 2001 Mar;56(3):M146-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>
14. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc [Internet]*. 2013 Jun;14(6):392–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764209>
15. Huisinigh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol [Internet]*. 2017 Jan;8(1):8–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406816300601>
16. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet [Internet]*. 2013 Mar;381(9868):752–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612621679>
17. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg [Internet]*. 2010 Jun;210(6):901–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510798>
18. Hubbard RE, Peel NM, Samanta M, Gray LC, Mitnitski A, Rockwood K. Frailty status at admission to hospital predicts multiple adverse outcomes.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 157 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Age Ageing [Internet]. 2017 Sep;46(5):801–6. Available from:
<http://academic.oup.com/ageing/article/46/5/801/3844719/Frailty-status-at-admission-to-hospital-predicts>

19. Eamer GJ, Clement F, Pederson JL, Churchill TA, Khadaroo RG. Analysis of postdischarge costs following emergent general surgery in elderly patients. *Can J Surg*. 2017;60(6):2617.
20. Fagard K, Leonard S, Deschodt M, Devriendt E, Wolthuis A, Prenen H, et al. The impact of frailty on postoperative outcomes in individuals aged 65 and over undergoing elective surgery for colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* [Internet]. 2016 Nov;7(6):479–91. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406816300583>
21. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *Am J Surg* [Internet]. 2015 Feb;209(2):254–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000296101400333X>
22. Mosquera C, Bermudez JM, Evans JL, Spaniolas K, MacGillivray DC, Fitzgerald TL. Frailty Predicts Failure to Rescue after Thoracoabdominal Operation. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2018 Jun;226(6):978–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751518301285>
23. Sherman IJ, Kretzer RM, Tamargo RJ. Personal recollections of Walter E. Dandy and his Brain Team. *J Neurosurg* [Internet]. 2006 Sep;105(3):487–93. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/105/3/article-p487.xml>
24. Varon J, Fromm RE. *Handbook of Practical Critical Care Medicine* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-86945-7>
25. Lassen HCA. A PRELIMINARY REPORT ON THE 1952 EPIDEMIC OF POLIOMYELITIS IN COPENHAGEN WITH SPECIAL REFERENCE TO THE TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY. *Lancet* [Internet]. 1953 Jan;261(6749):37–41. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673653925306>



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 158 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

26. H. L. History and Background of Intensive-Care Units. In 1981. p. 259–70.
27. FAIRLEY HB. The Toronto General Hospital Respiratory Unit. Anaesthesia [Internet]. 1961 Jul;16(3):267–74. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2044.1961.tb13826.x>
28. WILLIAMSON J. Geriatric Medicine: Whose Specialty? Ann Intern Med [Internet]. 1979 Nov 1;91(5):774. Available from:
<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-91-5-774>
29. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician Staffing Patterns and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. JAMA [Internet]. 2002 Nov 6;288(17):2151. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.288.17.2151>
30. De Lange S, Van Aken H, Burchardi H. European Society of Intensive Care Medicine statement: Intensive care medicine in Europe - structure, organisation and training guidelines of the Multidisciplinary Joint Committee of Intensive Care Medicine (MJCIM) of the European Union of Medical Specia. Intensive Care Med [Internet]. 2002 Nov 1;28(11):1505–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1504-2>
31. Pronovost PJ. Organizational Characteristics of Intensive Care Units Related to Outcomes of Abdominal Aortic Surgery. JAMA [Internet]. 1999 Apr 14;281(14):1310. Available from:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.281.14.1310>
32. Navarrete Navarro P, León Gil C, González Díaz G. Medicina Intensiva en Europa. Una necesidad. Med Intensiva [Internet]. 2011 Mar;35(2):65–7. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569110002913>
33. Du B, Xi X, Chen D, Peng J. Clinical review: Critical care medicine in mainland China. Crit Care [Internet]. 2010;14(1):206. Available from:
<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc8222>
34. Haupt MT, Bekes CE, Brilli RJ, Carl LC, Gray AW, Jastremski MS, et al. Guidelines on critical care services and personnel: Recommendations based on a system of categorization of three levels of care*. Crit Care Med

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 159 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

- [Internet]. 2003 Nov;31(11):2677–83. Available from:
<http://journals.lww.com/00003246-200311000-00018>
35. American College of Critical Care S of CCM. Guidelines for intensive care unit admission, discharge, and triage. Crit Care Med. 1999;27(633–8).
 36. Puppo Moreno AM, Abella Alvarez A, Morales Conde S, Pérez Flecha M, García Ureña MÁ. La unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio de cirugía mayor abdominal. Med Intensiva [Internet]. 2019 Dec;43(9):569–77. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210569119301688>
 37. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. Lancet [Internet]. 2008 Jul;372(9633):139–44. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608608788>
 38. World Health Organization (2017) The top 10 causes of death [Internet]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
 39. Cardenas A. Tratado de Medicina Intensiva. In: Elsevier, editor. 1st ed. Barcelona; 2017. p. 1046.
 40. Cohen B, Schacham YN, Ruetzler K, Ahuja S, Yang D, Mascha EJ, et al. Effect of intraoperative hyperoxia on the incidence of surgical site infections: a meta-analysis. Br J Anaesth [Internet]. 2018 Jun;120(6):1176–86. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091218301430>
 41. Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. Br J Surg [Internet]. 2007 Jun;94(6):665–73. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.5825>
 42. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2002 May;359(9320):1812–8. Available from:

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 160 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602087111>

43. Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, Wicks C, Nunes QM, Ingram KL, et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: A randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. Crit Care Med [Internet]. 2010 Feb;38(2):464–70. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201002000-00015>
44. Park C-M, Suh GY. Who benefits from postoperative ICU admissions?—more research is needed. J Thorac Dis [Internet]. 2018 Jun;10(S16):S2055–6. Available from: <http://jtd.amegroups.com/article/view/21560/16866>
45. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. Lancet [Internet]. 2012 Sep;380(9847):1059–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612611489>
46. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust*. Anaesthesia [Internet]. 2008 May 16;63(7):695–700. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2044.2008.05560.x>
47. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, Graham AM, Lowry SF. Postoperative Sepsis in the United States. Ann Surg [Internet]. 2010 Dec;252(6):1065–71. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-201012000-00024>
48. van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WCJ, Arends P, Boom J, Jeekel J, et al. Abdominal Wound Dehiscence in Adults: Development and Validation of a Risk Model. World J Surg [Internet]. 2010 Jan 7;34(1):20–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-009-0277-y>
49. Komen N, Dijk J-W, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink G-J, et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. Int J Colorectal Dis [Internet]. 2009 Jul 21;24(7):789–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-009-0692-4>
50. El Hajj II, Imperiale TF, Rex DK, Ballard D, Kesler KA, Birdas TJ, et al.

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 161 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Treatment of esophageal leaks, fistulae, and perforations with temporary stents: evaluation of efficacy, adverse events, and factors associated with successful outcomes. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 Apr;79(4):589–98. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510713023286>

51. Weledji EP. Perspectives on Enterocutaneous Fistula: A Review Article. *Med Clin Rev* [Internet]. 2017;03(02). Available from: <http://medical-clinical-reviews.imedpub.com/perspectives-on-enterocutaneous-fistula-a-review-article.php?aid=19487>
52. Sánchez-Velázquez P, Muller X, Malleo G, Park J-S, Hwang H-K, Napoli N, et al. Benchmarks in Pancreatic Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2019 Aug;270(2):211–8. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-201908000-00004>
53. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Aug;250(2):187–96. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200908000-00002>
54. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Sep 14;35(35):2383–431. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu282>
55. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, et al. Development and Validation of a Risk Calculator Predicting Postoperative Respiratory Failure. *Chest* [Internet]. 2011 Nov;140(5):1207–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369211605874>
56. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martín VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G, et al. Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: estudio de cohortes. *Med Intensiva*. 2016 Apr;40(3):145–53.
57. Kahn JM. Predicting outcome in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Oct;20(5):542–3.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 162 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

58. KNAUS WA, ZIMMERMAN JE, WAGNER DP, DRAPER EA, LAWRENCE DE. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981 Aug;9(8):591–7.
59. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985 Oct;13(10):818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
60. GALL J-R LE, LOIRAT P, ALPEROVITCH A, GLASER P, GRANTHIL C, MATHIEU D, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med*. 1984 Nov;12(11):975–7.
61. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Dec;270(24):2957–63.
62. Apolone G, Mosconi P. Health Status Assessment and Managed Care Competition: are we on Target? *Int J Qual Heal Care*. 1996;8(2):105–6.
63. Livingston BM, MacKirdy FN, Howie JC, Jones R, Norrie JD. Assessment of the performance of five intensive care scoring models within a large Scottish database. *Crit Care Med*. 2000 Jun;28(6):1820–7.
64. Le Gall JR, Lemeshow S, Leleu G, Klar J, Huillard J, Rué M, et al. Customized probability models for early severe sepsis in adult intensive care patients. Intensive Care Unit Scoring Group. *JAMA*. 1995 Feb;273(8):644–50.
65. Sarmiento X, Rué M, Guardiola JJ, Toboso JM, Soler M, Artigas A. Assessment of the Prognosis of Coronary Patients. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1666–71.
66. Féry-Lemonnier E, Landais P, Loirat P, Kleinknecht D, Brivet F. Evaluation of severity scoring systems in ICUs—translation, conversion and definition ambiguities as a source of inter-observer variability in Apache II, SAPS and OSF. *Intensive Care Med* [Internet]. 1995 Apr;21(4):356–60. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01705416>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 163 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

67. Suistomaa M, Kari A, Ruokonen E, Takala J. Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. *Intensive Care Med* [Internet]. 2000 Dec 14;26(12):1773–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001340000677>
68. Marik PE, Varon J. SEVERITY SCORING AND OUTCOME ASSESSMENT. *Crit Care Clin* [Internet]. 1999 Jul;15(3):633–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070405700762>
69. LEMESHOW S, TERES D, PASTIDES H, AVRUNIN JS, STEINGRUB JS. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. *Crit Care Med*. 1985 Jul;13(7):519–25.
70. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPM II) based on an international cohort of intensive care unit patients. *JAMA*. 1993 Nov;270(20):2478–86.
71. Lemeshow S, Klar J, Teres D, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J, et al. Mortality probability models for patients in the intensive care unit for 48 or 72 hours: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1994 Sep;22(9):1351–8.
72. Serrano N, Mateos A, Quintero ML, Gorría J. Validation of Mortality Probability Models II (MPM II) at admission (MPM II-0), at 24 hours (MPM 11-24), and at 48 hours (MPM II-48) compared with the hospital mortality predictions from APACHE II and SAPS II measured in the first and second days of ICU stay. *Med Intensiva*. 2000 Feb 1;24:49–60.
73. Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? *Age Ageing* [Internet]. 2005 Sep 1;34(5):432–4. Available from: <http://academic.oup.com/ageing/article/34/5/432/40406/What-would-make-a-definition-of-frailty-successful>
74. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty Defined by Deficit Accumulation and Geriatric Medicine Defined by Frailty. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011;27(1):17–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.008>
75. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 164 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2004 Mar 1;59(3):M255–63. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/59.3.M255>

76. Cerreta F, Eichler H-G, Rasi G. Drug Policy for an Aging Population — The European Medicines Agency’s Geriatric Medicines Strategy. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Nov 22;367(21):1972–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp1209034>
77. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2012 Aug 11;16(7):601–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12603-012-0084-2>
78. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* [Internet]. 2005 Aug 30;173(5):489–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129869>
79. Katz S. Studies of Illness in the Aged. *JAMA* [Internet]. 1963 Sep 21;185(12):914. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1963.03060120024016>
80. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* [Internet]. 1965 Feb;14:61–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
81. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* [Internet]. 1969;9(3):179–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5349366>
82. Fried LP, Guralnik JM. Disability in Older Adults: Evidence Regarding Significance, Etiology, and Risk. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1997 Jan;45(1):92–100. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.1997.tb00986.x>



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 165 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

83. Gill TM. Difficulty and Dependence: Two Components of the Disability Continuum among Community-Living Older Persons. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Jan 15;128(2):96. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-128-2-199801150-00004>
84. Fried LP. Risk Factors for 5-Year Mortality in Older Adults<SUBTITLE>The Cardiovascular Health Study</SUBTITLE>. *JAMA* [Internet]. 1998 Feb 25;279(8):585. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.8.585>
85. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing Health Care for the Most Common Chronic Condition—Multimorbidity. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun 20;307(23). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5265>
86. Fried L. Association of Comorbidity with Disability in Older Women The Women’s Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1999 Jan;52(1):27–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435698001243>
87. Verbrugge LM, Lepkowski JM, Imanaka Y. Comorbidity and its impact on disability. *Milbank Q* [Internet]. 1989;67(3–4):450–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2534562>
88. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2006 Jun;54(6):991–1001. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>
89. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2007 Jan;128(1):92–105. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0047637406002491>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 166 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

90. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med [Internet]*. 2003 Feb;114(3):180–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934302014845>
91. Cohen HJ, Pieper CF, Harris T, Rao KMK, Currie MS. The Association of Plasma IL-6 Levels With Functional Disability in Community-Dwelling Elderly. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci [Internet]*. 1997 Jul 1;52A(4):M201–8. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/52A.4.M201>
92. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, et al. Associations of elevated Interleukin-6 and C-Reactive protein levels with mortality in the elderly**Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/>. *Am J Med [Internet]*. 1999 May;106(5):506–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934399000662>
93. Walther C, Möbius-Winkler S, Linke A, Bruegel M, Thiery J, Schuler G, et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil [Internet]*. 2008 Feb;15(1):107–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1097/HJR.0b013e3282f29aa6>
94. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet]*. 2016 Nov;31:1–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163716301106>
95. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology [Internet]*. 2010 Oct 23;11(5):635–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10522-010-9292-5>
96. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 167 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

- serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2004 Apr;16(2):153–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15195991>
97. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. 2002 Jun;12(3):147–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162996>
 98. Lanfranco F, Gianotti L, Giordano R, Pellegrino M, Maccario M, Arvat E. Ageing, growth hormone and physical performance. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2003 Sep;26(9):861–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14964439>
 99. Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, Hankey GJ, McCaul KA, Chubb SAP, et al. Low Free Testosterone Predicts Frailty in Older Men: The Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Jul 1;95(7):3165–72. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/7/3165/2596242>
 100. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 Jun;1069:236–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855150>
 101. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2008 Feb;63(2):190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314456>
 102. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005 Oct;63(4):403–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181232>
 103. Kojima G, Liljas A, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2019 Feb;Volume 12:23–30. Available from: <https://www.dovepress.com/frailty-syndrome-implications-and-challenges-for-health-care-policy-peer-reviewed-article-RMHP>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 168 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

104. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015 Dec;16(12):1027–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861015004399>

105. Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone* [Internet]. 2016 Sep;90:116–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328216301697>

106. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2017 Sep 11;39(19):1897–908. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2016.1212282>

107. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016 Oct;17(10):881–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861016301591>

108. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 2016 Jul;70(7):716–21. Available from: <http://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2015-206717>

109. García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of health resources and healthcare costs associated with frailty: The FRADEA study. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2017 Feb 22;21(2):207–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12603-016-0727-9>

110. Bock J-O, König H-H, Brenner H, Haefeli WE, Quinzler R, Matschinger H, et al. Associations of frailty with health care costs – results of the ESTHER cohort study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2016 Dec 14;16(1):128. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-016->

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 169 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

1360-3

111. Ensrud KE, Kats AM, Schousboe JT, Taylor BC, Cawthon PM, Hillier TA, et al. Frailty Phenotype and Healthcare Costs and Utilization in Older Women. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2018 Jul;66(7):1276–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgs.15381>
112. Rockwood K. Frailty and the geriatrician. *Age Ageing* [Internet]. 2004 Sep 1;33(5):429–30. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afh153>
113. De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM. Frailty: an emerging concept for general practice. *Br J Gen Pract* [Internet]. 2009 May 1;59(562):e177–82. Available from: <http://bjgp.org/lookup/doi/10.3399/bjgp09X420653>
114. Clarfield AM, Bergman H, Kane R. Fragmentation of Care for Frail Older People; an International Problem. Experience from Three Countries: Israel, Canada, and the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2001 Dec;49(12):1714–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1532-5415.2001.49285.x>
115. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Aug;60(8):1487–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
116. American Medical Association White Paper on Elderly Health. *Arch Intern Med* [Internet]. 1990 Dec 1;150(12):2459. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1990.00390230019004>
117. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* [Internet]. 2015 Jun;26(6):1091–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419317892>
118. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2017 Nov



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 170 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

22;49(11):1989–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11255-017-1547-5>

119. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017 Jun;236:283–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316329771>
120. Kojima G. Prevalence of Frailty in Nursing Homes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015 Nov;16(11):940–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861015004466>
121. Lytwyn J, Stammers AN, Kehler DS, Jung P, Alexander B, Hiebert BM, et al. The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2017 Dec;154(6):1990–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022522317313594>
122. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *Sci World J* [Internet]. 2001;1:323–36. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2001/321027/abs/>
123. Mitnitski A, Song X, Skoog I, Broe G, Cox JL, Grunfeld E, et al. Relative Fitness and Frailty of Elderly Men and Women in Developed Countries and Their Relationship with Mortality. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 Dec;53(12):2184–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2005.00506.x>
124. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A Comparison of Two Approaches to Measuring Frailty in Elderly People. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2007 Jul 1;62(7):738–43. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/62.7.738>
125. Kulminski A, Yashin A, Arbeev K, Akushevich I, Ukraintseva S, Land K, et al. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: Results from analyses of the National Long Term Care Survey. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2007 Mar;128(3):250–8. Available



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 171 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0047637406003083>

126. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr*. 2008;8:1–10.
127. Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb* [Internet]. 2012 Dec 14;42(4):333–40. Available from: http://www.rcpe.ac.uk/journal/issue/journal_42_4/moorhouse.pdf
128. Koperna T, Semmler D, Marian F. Risk stratification in emergency surgical patients: is the APACHE II score a reliable marker of physiological impairment? *Arch Surg* [Internet]. 2001 Jan;136(1):55–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11146778>
129. Velanovich V, Antoine H, Swartz A, Peters D, Rubinfeld I. Accumulating deficits model of frailty and postoperative mortality and morbidity: its application to a national database. *J Surg Res* [Internet]. 2013 Jul;183(1):104–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002248041300019X>
130. Tan HL, Chia STX, Nadkarni NV, Ang SY, Seow DCC, Wong TH. Frailty and functional decline after emergency abdominal surgery in the elderly: A prospective cohort study. *World J Emerg Surg*. 2019;14(1):1–7.
131. Murphy PB, Savage SA, Zarzaur BL. Impact of Patient Frailty on Morbidity and Mortality after Common Emergency General Surgery Operations. *J Surg Res* [Internet]. 2019;9:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.10.038>
132. Wahl TS, Graham LA, Hawn MT, Richman J, Hollis RH, Jones CE, et al. Association of the modified frailty index with 30-day surgical readmission. *JAMA Surg*. 2017;152(8):749–57.
133. Van Kan GA, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Heal Aging* [Internet]. 2008 Jan;12(1):29–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02982161>
134. Lopez D, Flicker L, Dobson A. Validation of the FRAIL Scale in a Cohort of Older Australian Women. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Jan;60(1):171–3.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 172 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x>

135. Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C. Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015 May;16(5):412–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861015000948>
136. Riskowski JL, Hagedorn TJ, Dufour AB, Hannan MT. Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: The Framingham Foot Study. *J Biomech* [Internet]. 2012 Jun;45(10):1796–802. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021929012002382>
137. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, et al. An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-frail older people with type 2 diabetes - the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2014;15(1):34. Available from: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-15-34>
138. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Stone KL, Cauley JA, et al. Frailty and Risk of Falls, Fracture, and Mortality in Older Women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2007 Jul 1;62(7):744–51. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/62.7.744>
139. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016 Jun;31:3–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620516300279>
140. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA, et al. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2009 Mar;57(3):492–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2009.02137.x>
141. Bilotta C, Nicolini P, Casè A, Pina G, Rossi S, Vergani C. Frailty syndrome



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 173 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

diagnosed according to the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) criteria and adverse health outcomes among community-dwelling older outpatients in Italy. A one-year prospective cohort study. Arch Gerontol Geriatr [Internet]. 2012 Mar;54(2):e23–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167494311001920>

142. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. Age Ageing [Internet]. 2006 Sep 1;35(5):526–9. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/35/5/526/9782>
143. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. ScientificWorldJournal [Internet]. 2001 Aug 8;1:323–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12806071>
144. Moug S, Carter B, Myint PK, Hewitt J, McCarthy K, Pearce L. Decision-Making in COVID-19 and Frailty. Geriatrics [Internet]. 2020 May 6;5(2):30. Available from: <https://www.mdpi.com/2308-3417/5/2/30>
145. Bellelli G, Rebora P, Citerio G. The role of frailty in COVID-19 patients. Intensive Care Med [Internet]. 2020 Aug 1; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06204-1>
146. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. Lancet Public Heal [Internet]. 2020 Aug;5(8):e444–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266720301468>
147. Piccoli M, Tannou T, Hernandorena I, Koeberle S. Une approche éthique de la question du confinement des personnes âgées en contexte de pandémie COVID-19 : la prévention des fragilités face au risque de vulnérabilité. Ethics, Med Public Heal [Internet]. 2020 Jul;14:100539. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352552520300773>
148. Mclsaac DI, Moloo H, Bryson GL, van Walraven C. The Association of Frailty With Outcomes and Resource Use After Emergency General Surgery. Anesth Analg [Internet]. 2017 May;124(5):1653–61. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-201705000-00043>



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 174 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

149. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim K II, Hwang DW, Kang SB, et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg.* 2014;149(7):633–40.
150. Robinson TN, Wallace JI, Wu DS, Wiktor A, Pointer LF, Pfister SM, et al. Accumulated Frailty Characteristics Predict Postoperative Discharge Institutionalization in the Geriatric Patient. *J Am Coll Surg [Internet]*. 2011 Jul;213(1):37–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751511000895>
151. Vermillion SA, Hsu F-C, Dorrell RD, Shen P, Clark CJ. Modified frailty index predicts postoperative outcomes in older gastrointestinal cancer patients. *J Surg Oncol [Internet]*. 2017 Jun;115(8):997–1003. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.24617>
152. Louwers L, Schnickel G, Rubinfeld I. Use of a simplified frailty index to predict Clavien 4 complications and mortality after hepatectomy: analysis of the National Surgical Quality Improvement Project database. *Am J Surg [Internet]*. 2016 Jun;211(6):1071–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961015006698>
153. Sacks GD, Lawson EH, Dawes AJ, Gibbons MM, Zingmond DS, Ko CY. Which patients require more care after hospital discharge? an analysis of post-acute care use among elderly patients undergoing elective surgery. *J Am Coll Surg [Internet]*. 2015;220(6):1113-1121.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.02.029>
154. Hewitt J, Carter B, McCarthy K, Pearce L, Law J, Wilson F V., et al. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing.* 2019;48(3):388–94.
155. Flaatten H, De Lange DW, Morandi A, Andersen FH, Artigas A, Bertolini G, et al. The impact of frailty on ICU and 30-day mortality and the level of care in very elderly patients (≥ 80 years). *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1820–8.
156. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1105–22.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 175 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

157. Gordo F, Castro C, Torrejón I, Bartolomé S, Coca F, Abella A. Situación funcional como factor independiente asociado con el mal pronóstico de pacientes ancianos ingresados en Cuidados Intensivos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2018 Jul;53(4):213–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X17301749>
158. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Frailty in patients over 65 years of age admitted to Intensive Care Units (FRAIL-ICU). *Med intensiva* [Internet]. 2019;43(7):395–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30905473>
159. Amrock LG, Deiner S. Perioperative frailty. *Int Anesthesiol Clin* [Internet]. 2014;52(4):26–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268862>
160. Panayi AC, Orkaby AR, Sakthivel D, Endo Y, Varon D, Roh D, et al. Impact of frailty on outcomes in surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2019 Aug;218(2):393–400. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000296101831242X>
161. Abraham P, Courvoisier DS, Annweiler C, Lenoir C, Millien T, Dalmaz F, et al. Validation of the clinical frailty score (CFS) in French language. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):322.
162. Juma S, Taabazuing MM, Montero-Odasso M. Clinical frailty scale in an acute medicine unit: A simple tool that predicts length of stay. *Can Geriatr J*. 2016;19(2):34–9.
163. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):689–700.
164. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* [Internet]. 1977 Mar;33(1):159–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/843571>
165. Jung C, Wernly B, Muessig JM, Kelm M, Boumendil A, Morandi A, et al. A comparison of very old patients admitted to intensive care unit after acute

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 176 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

versus elective surgery or intervention. Vol. 52, Journal of Critical Care. 2019. p. 141–8.

166. López Cuenca S, Oteiza López L, Lázaro Martín N, Irazabal Jaimes MM, Ibarz Villamayor M, Artigas A, et al. Fragilidad en pacientes mayores de 65 años ingresados en cuidados intensivos (FRAIL-ICU). Med Intensiva. 2019;43(7):395–401.
167. St-Louis E, Sudarshan M, Al-Habboubi M, El-Husseini Hassan M, Deckelbaum DL, Razek TS, et al. The outcomes of the elderly in acute care general surgery. Eur J Trauma Emerg Surg. 2016;42(1):107–13.
168. Hansted AK, Møller MH, Møller AM, Vester-Andersen M. APACHE II score validation in emergency abdominal surgery. A post hoc analysis of the InCare trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2020;64(2):180–7.
169. Miguelena-Hycka J, Lopez-Menendez J, Prada P-C, Rodriguez-Roda J, Martin M, Vigil-Escalera C, et al. Influence of Preoperative Frailty on Health-Related Quality of Life After Cardiac Surgery. Ann Thorac Surg [Internet]. 2019;108(1):23–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30682356>
170. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. BMC Geriatr [Internet]. 2008 Dec 30;8(1):24. Available from: <http://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-8-24>
171. Sacco R, Condoluci A, Curto LS, Vincenzo O, Romano R, Vescio G, et al. A new frailty index as a risk predictor of morbidity and mortality: Its application in a surgery unit. Eur J Oncol. 2018;23(1):41–6.
172. Scarborough JE, Bennett KM, Englum BR, Pappas TN, Lagoo-Deenadayalan SA. The impact of functional dependency on outcomes after complex general and vascular surgery. Ann Surg. 2015;261(3):432–7.
173. Gajdos C, Kile D, Hawn MT, Finlayson E, Henderson WG, Robinson TN. The significance of preoperative impaired sensorium on surgical outcomes in nonemergent general surgical operations. JAMA Surg. 2015;150(1):30–6.
174. Lee B, Na S, Park M, Ham S, Kim J. Home Return After Surgery in Patients



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 177 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Aged over 85 Years is Associated with Preoperative Albumin Levels, the Type of Surgery, and APACHE II Score. *World J Surg.* 2017;41(4):919–26.

175. Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T. Intensivmedizin bei älteren Patienten: Wie nützlich sind die Scoresysteme APACHE II und III? *Zeitschrift für Gerontol und Geriatr* [Internet]. 1999 Jun 1;32(3):193–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003910050104>
176. Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Jeon YT, Hwang JW, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(2):175–86.
177. Zampieri FG, Iwashyna TJ, Viglianti EM, Taniguchi LU, Viana WN, Costa R, et al. Association of frailty with short-term outcomes, organ support and resource use in critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44(9):1512–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5342-2>
178. Shears M, Takaoka A, Rochweg B, Bagshaw SM, Johnstone J, Holding A, et al. Assessing frailty in the intensive care unit: A reliability and validity study. *J Crit Care* [Internet]. 2018;45:197–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.02.004>
179. Ruiz de Gopegui Miguelena P, Martínez Lamazares MT, Miguelena Hycka J, Claraco Vega LM, Gurpegui Puente M. Influencia de la fragilidad en el pronóstico de pacientes quirúrgicos mayores de 70 años con criterios de ingreso en UCI. *Cirugía Española* [Internet]. 2020 Jun; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009739X20301597>
180. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* [Internet]. 2020 Jul 29;66(7):707–21. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MAT.0000000000001193>
181. Goubaux B, Raucoules-Aimé M. Anestesia para cirugía abdominal por laparotomía en el adulto. *EMC - Anestesia-Reanimación.* 2015;41(4):1–16.



Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 178 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
 Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

182. Goubaux B, Pérus O, Raucoules-Aimé M. Aspectos específicos de la anestesia en cirugía abdominal por laparotomía en el adulto. EMC - Anestesia-Reanimación [Internet]. 2006;32(1):1–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1280-4703\(06\)45313-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1280-4703(06)45313-5)
183. Platell C, Cooper D, Papadimitriou JM, Hall JC. The omentum. World J Gastroenterol [Internet]. 2000 Apr;6(2):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11819552>
184. Ewan V, Hellyer T, Newton J, Simpson J. New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. Age Ageing [Internet]. 2017 May;46(3):352–8. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afx029>
185. Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Clark AL. Identification of Frailty in Chronic Heart Failure. JACC Heart Fail [Internet]. 2019;7(4):291–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30738977>
186. Sharma RR, Axelsson H, Oberg A, Jansson E, Clergue F, Johansson G, et al. Diaphragmatic activity after laparoscopic cholecystectomy. Anesthesiology [Internet]. 1999 Aug;91(2):406–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10443603>
187. Buchanan PJ, Kung TA, Cederna PS. Evidence-Based Medicine: Wound Closure. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2016 Sep;138(3 Suppl):257S-70S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27556770>
188. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci [Internet]. 2004 Jan 1;9:283–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766366>
189. Taylor GI, Corlett RJ, Dhar SC, Ashton MW. The anatomical (angiosome) and clinical territories of cutaneous perforating arteries: development of the concept and designing safe flaps. Plast Reconstr Surg [Internet]. 2011 Apr;127(4):1447–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460653>
190. Kramer CL. Intensive Care Unit–Acquired Weakness. Neurol Clin [Internet]. 2017 Nov;35(4):723–36. Available from:

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 179 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733861917300695>

191. Carlos L. Fragilidad quirúrgica: un factor predictor de morbilidad y mortalidad posoperatoria en adultos mayores sometidos a cirugía abdominal de urgencia. Rev Colomb Cirugía. 2014;29(4):278–92.
192. Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, Steger-May K, Brown M, Sinacore DR, et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2002 Dec;50(12):1921–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12473001>
193. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A Program to Prevent Functional Decline in Physically Frail, Elderly Persons Who Live at Home. N Engl J Med [Internet]. 2002 Oct 3;347(14):1068–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020423>
194. Torres OH, Francia E, Longobardi V, Gich I, Benito S, Ruiz D. Short- and long-term outcomes of older patients in intermediate care units. Intensive Care Med [Internet]. 2006 Jul;32(7):1052–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16791668>
195. Le Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Carise E, Saint Martin M, et al. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: A prospective, multicenter, observational study. Intensive Care Med. 2014;40(5):674–82.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 180 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ANEXOS



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 181 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ANEXO I: Aprobación por el comité ético de investigación hospitalaria

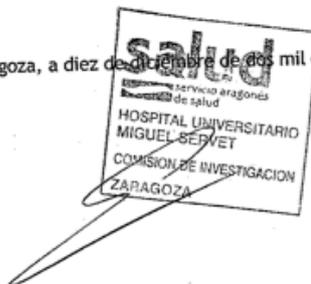


D. Antonio DE ARRIBA MUÑOZ, Presidente de la Comisión de investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

INFORMA

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación "IMPACTO DE LA FRAGILIDAD DE LOS PACIENTES QUIRÚRGICOS MAYORES DE 70 AÑOS QUE INGRESAN EN UNA UCI QUIRÚRGICA", presentado por D. PABLO RUIZ DE GOPEGUI MIGUELENA, reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario.

En Zaragoza, a diez de diciembre de dos mil diecinueve.



Pº Isabel la Católica, 1-3
50009 ZARAGOZA
Tel.: 976 765500



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 182 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ANEXO II: Escalas empleadas en el estudio

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO2 ≥ 0,5 (AaDO2) Si FIO2 ≤ 0,5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)									
Enfermedad crónica:									
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático									
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)									
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar									
Renal: diálisis crónica									
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas									

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS)

Parámetro	Descripción	Valor
Apertura ocular	Espontánea	4
	A la llamada	3
	Al dolor	2
	No abre ojos	1
Respuesta a la voz	Discurso orientado	5
	Discurso incoherente	4
	Palabras sueltas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Ninguna	1
Respuesta motora	Obedece	6
	Localiza	5
	Retirada	4
	Flexión	3
	Extensión	2
	Ninguna	1

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 183 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



Clinical Fraily Scale (CFS)

1) En forma:

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



2) Bien de salud:

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



3) Adecuado manejo:

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



4) Vulnerable:

No necesitan ayuda de otras personas para las Actividades Básicas de la Vida Diaria, pero los síntomas de sus enfermedades frecuentemente les limitan sus actividades. La queja común es que se sienten muy lentos o cansados durante el día.



5) Levemente frágil:

Gente que habitualmente presenta una evidente marcha lenta y que precisan ayuda para actividades instrumentales de la vida diaria (finanzas, transportes, actividades domésticas pesadas, administración de fármacos). Progresivamente van teniendo dificultad para salir solos, realizar compras, preparación de las comidas y actividades domésticas



6) Moderadamente frágil:

Gente que necesita ayuda para realizar actividades fuera del domicilio y el cuidado del hogar. Habitualmente requieren ayuda para subir escaleras, ducharse. Precisan ayuda mínima o supervisión para vestirse



7) Gravemente frágil:

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



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 184 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

Modified Frailty Index (mFI)

1	Diabetes mellitus
2	Insuficiencia cardiaca congestiva
3	Hipertensión arterial tratada farmacológicamente
4	Antecedentes de AIT (Accidente Isquémico Transitorio) o ACV (Accidente Cerebrovascular) sin secuelas
5	Sin total independencia para las ABVD
6	Antecedente de IAM (Infarto Agudo de Miocardio)
7	Vasculopatía periférica; claudicación intermitente.
8	ACV con secuelas
9	EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) o neumonías de repetición
10	Revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, o angina
11	Antecedente de encefalopatía o delirium en el último mes

Escala de Claviend-Dindo

GRADO	DEFINICIÓN
<i>Grado I</i>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Los regímenes terapéuticos permitidos son: fármacos como antieméticos, antitérmicos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y fisioterapia. Incluye infecciones de la herida quirúrgica
<i>Grado II</i>	Requiere de tratamiento farmacológico distinto a los establecidos en el grado I (antibióticos, transfusión, nutrición parenteral)
<i>Grado III</i>	Requiere de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
<i>IIIa</i>	Intervención sin anestesia general
<i>IIIb</i>	Intervención bajo anestesia general
<i>Grado IV</i>	Complicación que amenaza la vida (incluidas las complicaciones del SNC) ^a que requiere manejo de IC/UCI
<i>IVa</i>	Disfunción de un solo órgano (incluyendo diálisis)
<i>IVb</i>	Disfunción múltiple de órganos
<i>Grado V</i>	Fallecimiento del paciente

IC: cuidados intermedios; SNC: sistema nervioso central; UCI: unidad de cuidados intensivos

^a Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, subaracnoidea, pero excluyendo ataques isquémicos transitorios.



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 185 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CLASIFICACIÓN ASA	
I	Paciente sano, sin patología agregada.
II	Paciente con enfermedad sistémica leve moderada, que no limita su actividad diaria (HTA, hipotiroidismo, obesidad,...).
III	Paciente con enfermedad sistémica severa que limita su actividad diaria.
IV	Paciente con enfermedad sistémica severa con riesgo vital
V	Paciente moribundo que no tiene mayores expectativas de sobrevivir (24 horas).
VI	Paciente declarado en muerte cerebral que se someterá al retiro de sus órganos con el propósito de donarlos.
E	Estado de emergencia.

Clasificación de la *British United Provident Association* (BUPA)

Minor	Removal of sebaceous cyst, skin lesions, oesophagogastric duodenoscopy
Intermediate	Unilateral varicose veins, unilateral hernia repair, colonoscopy
Major	Appendicectomy, open cholecystectomy
Major plus	Gastrectomy, any colectomy, laparoscopic cholecystectomy
Complex major	Carotid endarterectomy, AAA repair, limb salvage, anterior resection, oesophagectomy

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 186 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ANEXO III

Pacientes del estudio: edad, carácter de la cirugía y puntuaciones obtenidas en las principales escalas.

PACIENTE	EDAD	PROCEDENCIA	MFI	CFS	APACHE II
1	70	Cirugía programada	1:11	4	21
2	83	Cirugía programada	0:11	3	10
3	70	Cirugía urgente	4:11	4	23
4	73	Cirugía programada	4:11	3	7
5	76	Cirugía programada	0:11	2	14
6	82	Cirugía urgente	4:11	4	39
7	81	Cirugía urgente	3:11	4	21
8	76	Cirugía urgente	0:11	2	12
9	72	Cirugía programada	1:11	2	9
10	74	Cirugía programada	3:11	2	8
11	72	Cirugía programada	3:11	3	10
12	83	Cirugía programada	5:11	5	15
13	78	Cirugía programada	1:11	2	9
14	82	Cirugía urgente	2:11	4	13
15	73	Cirugía programada	1:11	2	6
16	77	Cirugía urgente	1:11	2	30
17	78	Cirugía urgente	2:11	2	27
18	82	Cirugía urgente	1:11	6	22
19	70	Cirugía programada	0:11	2	18
20	79	Cirugía urgente	5:11	6	24
21	78	Cirugía programada	2:11	3	7
22	77	Cirugía urgente	2:11	5	25
23	81	Cirugía urgente	5:11	6	15
24	78	Cirugía urgente	1:11	3	10
25	75	Cirugía programada	0:11	2	12
26	70	Cirugía programada	2:11	3	11
27	85	Cirugía urgente	3:11	4	14
28	83	Cirugía programada	0:11	2	10
29	70	Cirugía programada	2:11	2	11
30	73	Cirugía programada	2:11	3	5
31	82	Cirugía urgente	1:11	4	22
32	83	Cirugía urgente	1:11	3	14
33	73	Cirugía programada	2:11	2	5
34	78	Cirugía programada	2:11	3	10
35	74	Cirugía programada	1:11	2	5
36	78	Cirugía urgente	5:11	4	23
37	82	Cirugía programada	2:11	4	11
38	74	Cirugía urgente	4:11	4	35



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 187 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

39	82	Cirugía urgente	3:11	6	23
40	71	Cirugía programada	2:11	2	7
41	71	Cirugía urgente	3:11	6	17
42	73	Cirugía urgente	0:11	4	28
43	87	Cirugía urgente	4:11	4	16
44	84	Cirugía urgente	4:11	6	28
45	72	Cirugía programada	1:11	3	8
46	84	Cirugía urgente	3:11	5	20
47	75	Cirugía programada	1:11	2	9
48	74	Cirugía urgente	1:11	3	18
49	85	Cirugía urgente	3:11	6	18
50	70	Cirugía programada	4:11	3	10
51	75	Cirugía programada	4:11	3	6
52	74	Cirugía programada	5:11	5	6
53	80	Cirugía programada	2:11	2	6
54	76	Cirugía programada	2:11	3	10
55	75	Cirugía programada	1:11	4	14
56	74	Cirugía programada	3:11	4	18
57	82	Cirugía urgente	5:11	6	21
58	85	Cirugía urgente	3:11	4	22
59	81	Cirugía urgente	3:11	4	20
60	73	Cirugía programada	2:11	2	13
61	83	Cirugía urgente	6:11	4	22
62	72	Cirugía programada	1:11	1	7
63	88	Cirugía urgente	1:11	3	14
64	71	Cirugía urgente	3:11	3	19
65	78	Cirugía programada	2:11	3	9
66	77	Cirugía urgente	4:11	4	21
67	73	Cirugía programada	4:11	4	21
68	78	Cirugía urgente	4:11	5	18
69	71	Cirugía programada	1:11	2	8
70	75	Cirugía programada	0:11	2	12
71	74	Cirugía urgente	6:11	6	31
72	74	Cirugía programada	0:11	1	10
73	75	Cirugía programada	3:11	3	16
74	92	Cirugía urgente	3:11	4	22
75	73	Cirugía programada	3:11	3	8
76	73	Cirugía programada	5:11	5	16
77	73	Cirugía programada	1:11	1	6
78	85	Cirugía programada	2:11	4	18
79	72	Cirugía programada	4:11	5	20
80	88	Cirugía urgente	3:11	5	25
81	77	Cirugía programada	1:11	2	7
82	71	Cirugía programada	0:11	3	10
83	77	Cirugía urgente	3:11	2	18
84	75	Cirugía urgente	4:11	5	21

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 188 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

85	81	Cirugía programada	2:11	2	10
86	73	Cirugía programada	3:11	5	17
87	77	Cirugía urgente	1:11	5	22
88	84	Cirugía programada	2:11	3	11
89	71	Cirugía programada	0:11	1	8
90	76	Cirugía programada	2:11	2	9



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 189 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	

ANEXO III: Artículos publicados relacionados con la investigación



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Original

Influencia de la fragilidad en el pronóstico de pacientes quirúrgicos mayores de 70 años con criterios de ingreso en UCI

Pablo Ruiz de Gopegui Miguelena^{a,*}, María Teresa Martínez Lamazares^a, Javier Miguelena Hycka^b, Luis Manuel Claraco Vega^a y Marta Gurpegui Puente^a

^a Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
^b Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 10 de marzo de 2020
Aceptado el 26 de abril de 2020
On-line el xxx

Palabras clave:
Fragilidad
APACHE II
Cirugía general
Cuidados críticos

R E S U M E N

Introducción: El grado de fragilidad puede influir más que la edad o la gravedad en el pronóstico de pacientes mayores de 70 años intervenidos de cirugía del aparato digestivo que precisan control postoperatorio inmediato en UCI.

Métodos: Estudio prospectivo y observacional de pacientes mayores de 70 años que ingresaron en UCI quirúrgica de un hospital de tercer nivel inmediatamente después de una intervención quirúrgica electiva o urgente sobre el aparato digestivo desde el 1 de junio de 2018 hasta el 1 de junio de 2019. Se registraron al ingreso las variables edad, fragilidad (Clinical Frailty Scale, CFS, y Modified Frailty Index, mFI), gravedad (APACHE II), tipo de cirugía y entidad quirúrgica. Se realizó un análisis bivariante para evaluar la influencia de la fragilidad y gravedad en la morbimortalidad hospitalaria y situación basal del paciente (en cuanto a dependencia) a 6 meses.

Resultados: Fueron seleccionados 90 pacientes, de los que el 54,4% fueron reintervenidos; el 74,4% fueron dados de alta inicialmente en UCI, con un reingreso del 28,4% y con relación directa con la fragilidad (CFS y mFI: $p < 0,01$). La mortalidad global a los 6 meses fue 44,5%, con CFS (OR = 64,3; $p < 0,05$; IC 95%: 12,3-333,9) y APACHE II (OR = 1,17; $p < 0,05$; IC 95%: 1,04-1,32) fueron las covariables que mejor se relacionaron.

Conclusiones: La estimación de la fragilidad mediante CSF y mFI tiene relación directa con la morbilidad quirúrgica y el reingreso de pacientes graves de edad avanzada ingresados en UCI. Además, CFS y mFI han resultado eficientes como predictores de mortalidad a los 6 meses.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 190 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



ELSEVIER

medicina *intensiva*

<http://www.medintensiva.org/>



ORIGINAL

La evaluación de la fragilidad puede mejorar la predicción del APACHE II en pacientes ancianos ingresados en UCI tras cirugía digestiva

⁰² P. Ruiz de Gopegui Miguelena^{a,*}, M.T. Martínez Lamazares^a, L.M. Claraco Vega^a,
M. Gurpegui Puentes^a, J. González Almárcegui^a, P. Gutiérrez Ibañes^a, A. Carrillo López^a,
⁰³ C.M. Castiella García^b y J. Miguelena Hycka^c

^a Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

⁰³ ^c Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 16 de julio de 2020; aceptado el 3 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Fragilidad;
Cirugía general;
Medicina intensiva;
APACHE II;
Mortalidad

Resumen

Objetivo: Analizar si la fragilidad puede mejorar la predicción de mortalidad en los pacientes ingresados en UCI tras una cirugía digestiva.

Diseño: Estudio prospectivo, observacional y con seguimiento a 6 meses de una cohorte de pacientes que ingresaron en UCI entre el 1 de junio de 2018 hasta el 1 de junio de 2019.

Ámbito: UCI quirúrgica de un hospital de tercer nivel.

Pacientes: Serie de pacientes sucesivos mayores de 70 años que ingresaron en UCI inmediatamente después de una intervención quirúrgica sobre el aparato digestivo. Fueron incluidos 92 pacientes y se excluyeron 2 por pérdida de seguimiento a los 6 meses.

Intervenciones: Al ingreso en UCI se estimó gravedad y pronóstico mediante el APACHE II, y fragilidad mediante la *Clinical Frailty Scale* y el *modified Frailty Index*.

Variables de interés principales: Mortalidad en UCI, intrahospitalaria y a los 6 meses.

Resultados: El modelo que mejor predice mortalidad en UCI es el APACHE II, con un área bajo la curva ROC (ABC) de 0,89 y una buena calibración. El modelo que combina APACHE II y *Clinical Frailty Scale* es el que mejor predice mortalidad intrahospitalaria (ABC: 0,82), mejorando significativamente la predicción del APACHE II aislado (ABC: 0,78; *Integrated Discrimination Index*: 0,04). La fragilidad es un factor predictor de mortalidad a los 6 meses, siendo el modelo que combina la *Clinical Frailty Scale* y el *modified Frailty Index* el que ha demostrado mayor discriminación (ABC: 0,84).

CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 191 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	



6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e

Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su autenticidad en <http://valide.unizar.es/csv/6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e>



CSV: 6c8366f1d6abee86fa12a259bf4f834e	Organismo: Universidad de Zaragoza	Página: 192 / 192	
Firmado electrónicamente por	Cargo o Rol	Fecha	
ANGEL LANAS ARBELOA	Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Medicina	19/01/2021 20:12:00	