



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

TESIS DOCTORAL

**Fragilidad en ancianos descendientes de
Longevos:**

Un estudio de casos y controles emparejados

Frailty in offspring of Long-lived:

A matched case control study

Director: Dr. D. Francisco José Tarazona Santabalbina.
Codirector: Dr. D. Juan Antonio Avellana Zaragoza.

Doctorando: Ángel Belenguer Varea.

Dr.D. FRANCISCO JOSÉ TARAZONA SANTABALBINA, Médico Adjunto de la Sección de Geriátría del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia.

Dr.D. JUAN ANTONIO AVELLANA ZARAGOZA, Médico Jefe de la Sección de Geriátría del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada **“Fragilidad en ancianos descendientes de longevos: Un estudio de casos y controles emparejado”** ha sido realizada por D. Ángel Belenguer Varea bajo nuestra dirección, en el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud para la obtención del título de Doctor por la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

Para que así conste a los efectos legales oportunos, se presenta esta tesis doctoral y se extiende la presente certificación en Valencia a 19 de Noviembre de 2020.

Fdo.: Francisco José Tarazona Santabalbina Fdo.: Juan Antonio Avellana Zaragoza

*A mi familia, especialmente a mi madre (in
memoriam), mi padre,
y a mi esposa e hijos.*

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN:

La longevidad humana es un fenotipo complejo influenciado por múltiples determinantes. La fragilidad, un síndrome geriátrico consolidado cuya heredabilidad no está bien establecida, ocupa un lugar preeminente entre ellos. Estudios previos demuestran que los descendientes de progenitores con longevidad extraordinaria, 97 o más años, presentan menor mortalidad, mejor perfil en el proceso de envejecimiento y pueden ser un buen modelo de estudio. Sin embargo ningún estudio ha encontrado de forma concluyente resultados en sarcopenia y fragilidad

METODOLOGÍA:

Estudio de casos y controles emparejado por edad, género, lugar de nacimiento y residencia, realizado en el Departamento de Salud de La Ribera, de la Comunidad Valenciana, entre el 9 de marzo de 2015 y el 6 de febrero de 2017. Los casos debían tener un progenitor vivo de 97 o más años de edad, tener entre 65 y 80 años, residir en la comunidad, y ser natural y residente habitual en el departamento de salud. Los controles, sin el antecedente de longevidad parental, debían ser del mismo género, la misma edad (± 5 años) y residir en la misma localidad que el caso con el que se emparejaba. Este estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías STROBE. Se analizaron diferencias en fragilidad y sus componentes (según los criterios de Fried), sarcopenia según los criterios europeos (masa muscular medida por bioimpedancia eléctrica), comorbilidad, así como otras variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y analíticas. Se emplearon pruebas no paramétricas para muestras relacionadas con el programa SPSS versión 21.

RESULTADOS:

La muestra obtenida se compuso de 176 sujetos, 88 casos y 88 controles. El 60,2% fueron mujeres. La edad media fue de 70,0 (DE 3,9) años. El antecedente de longevidad extraordinaria se asoció de forma significativa con menor fragilidad, OR= 0,27 (IC95% 0,09-0,76), mayor robustez, OR= 3,33 (IC95% 1,38-8,06). No se

encontraron diferencias significativas en sarcopenia. Los casos también presentaron de forma significativa; mejor nivel formativo, menor percepción de disnea con el esfuerzo, menor prevalencia de obesidad, menor cociente Ldl/ApoB, niveles menores de IL-6 y mayores de SHBG y menor prevalencia de síndromes geriátricos como el dolor, insomnio, polifarmacia y comorbilidad. Así como una tendencia a menor índice de Charlson y menor resistencia a la insulina que resultó significativa a partir de los 70 años.

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio los ancianos con antecedentes parentales de longevidad extraordinaria fueron más robustos, menos frágiles y tuvieron menos síndromes geriátricos que sus controles de la misma edad, género y lugar de nacimiento. Sería conveniente confirmar estos resultados con estudios más amplios que ampliaran las determinaciones a marcadores genéticos y de estrés oxidativo.

PALABRAS CLAVE:

Longevidad. Envejecimiento. Herencia. Fragilidad. Sarcopenia. Síndromes geriátricos. Caso control.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Longevity phenotype in humans is complex and influenced by many factors. Frailty is a geriatric syndrome which increasing importance in the last two decades, and plays a core role between/in them. Heretability of frailty has not been established. Previous research demonstrate that long-lived offspring, those with parents living 97 or beyond, have less mortality and better ageing-process profile. So they could be a good source for researching this. Nevertheless previous studies have not found conclusive results about sarcopenia and frailty.

METHODS:

A case control study matched by age, gender and place of birth and residence, has been conducted from march 9, 2015 to february 6, 2017, in La Ribera health department of Comunidad Valenciana. Inclusion criteria: Cases should have 65-80 years old, community dwelling, their birthplace and usual residence must be in La Ribera department, should have a living parent with 97 years old or above and should not meet terminally-ill criteria. Controls, with no history of parental longevity, should match the gender, age ($5 \pm$ years) and location of residence, with the matched case. This study follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline. Frailty, sarcopenia and comorbidity, in addition to other sociodemographic, clinical, functional and analytical variables were assessed. Frailty was defined by Fried criteria, muscle mass was measured by electrical bioimpedance and sarcopenia was diagnosed following European recommendations. Non-parametric tests for matched data were applied and SPSS, 21 version, was used.

RESULTS:

The sample size was 176 subjects, 88 cases and 88 controls. 60,2% women. Average age of 70,0 (SD 3,9) years old. Family history of extraordinary longevity showed a statistical significance association with less frailty, OR= 0,27 (CI95% 0,09-0,76; p=0,019) and more robustness, OR= 3,33 (CI95% 1,38-8,06; p=0,09). Significant differences were not found in sarcopenia between groups. Cases also

have significant better educational level, less perception of dyspnea with exercise, less obesity, lower Ldl-cholesterol/ApoB ratio, lower IL-6 levels and higher of SHBG, and lower prevalence of geriatric syndromes like pain, insomnia, polypharmacy and comorbidity. A trend to lower Charlson index and lower insulin resistance for cases, which had statistical significance over 70 years old, was also found.

CONCLUSION:

In this research, elderly people with family history of extraordinary longevity had more robustness, and less frailty and geriatric syndromes than their controls matched by age, gender and place of birth and residence. More studies with bigger sample size including assessment of genetic and oxidative stress markers should be developed.

KEY WORDS:

Longevity. Ageing. Inheritance. Frailty. Sarcopenia. Geriatric Syndromes. Case control.

RESUMEN:	I
ABSTRACT	III
ÍNDICE GENERAL	V
ÍNDICE DE TABLAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	X

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. ANTECEDENTES	1
1.2. MULTIMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	4
1.2.1. Cardiovascular Health Study (CHS)	6
1.2.2. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) y Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA).....	8
1.2.3. Framingham Heart Study (FHS).....	8
1.2.4. Honolulu Heart Program / Honolulu Asia Aging Study (HHP/HAAS).....	9
1.2.5. CHS 2006.....	10
1.2.6. Iowa Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly (Iowa EPESE).....	12
1.3. INTERLEUCINA-6 (IL-6), FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (TNF-ALFA) Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR).	12
1.4. GENES Y LONGEVIDAD	14
1.4.1. APOE.....	15
1.4.2. FOXO	15
1.4.3. Estudios de asociación de genoma completo.....	16
1.4.4. Micro RNA (miRNA).....	17
1.5. ESTRÉS OXIDATIVO	17
1.6. FRAGILIDAD	19
1.6.1. Definición.	20
1.6.2. Prevalencia.	23
1.6.3. Transiciones de fragilidad.....	25
1.6.4. Fragilidad y pronóstico.	28
1.6.5. Heredabilidad de la fragilidad	30
1.7. SARCOPENIA	33
1.7.1. Definición.	33
1.7.2. Prevalencia.	33
1.7.3. Etiología y fisiopatología.	34
1.7.4. Consecuencias.	36
1.7.5. Sarcopenia, Fragilidad, Caquexia.	37
1.7.6. Diagnóstico.	38
1.7.7. Heredabilidad de la Sarcopenia.....	40
1.8. CENTENARIOS Y SUS DESCENDIENTES.	41
1.9. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	43
1.10. HIPÓTESIS	44
1.11. OBJETIVOS	44
1.11.1. Objetivo primario:.....	44

1.11.2	Objetivos secundarios:.....	44
1.11.3	Objetivos específicos:	45
2.	METODOLOGÍA.....	47
2.1.	DISEÑO.....	47
2.2.	ÁMBITO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.	50
2.3.	SUJETOS DEL ESTUDIO.....	50
2.3.1.	Criterios de inclusión para los casos.	51
2.3.2.	Criterios de exclusión para los casos.....	51
2.3.3.	Criterios de inclusión para los controles.	51
2.3.4.	Criterios de exclusión para los controles.	51
2.3.5.	Identificación de los casos.....	52
2.3.6.	Identificación de controles.	52
2.4.	CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.	53
2.5.	VARIABLES DEL ESTUDIO.	54
2.5.1.	Variables principales.....	54
2.5.1.1.	Diagnóstico de la fragilidad.	54
2.5.1.2.	Diagnóstico de sarcopenia.	56
2.5.2.	Variables secundarias.	58
2.6.	TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS.	65
2.6.1.	Funciones de las investigadoras de campo.....	66
2.6.2.	Formación de las investigadoras de campo.	66
2.6.3.	Recogida de la información y obtención de las muestras.	67
2.7.	PROCESO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	69
2.7.1.	Transformación y creación de nuevas variables.....	69
2.7.2.	Análisis estadístico.....	71
2.8.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	72
2.8.1.	Sesgos de selección.	72
2.8.1.1.	Especificación inadecuada de la población base.	72
2.8.1.2.	Identificación incorrecta de los casos.....	73
2.8.1.3.	Sesgo por baja respuesta.	74
2.8.1.4.	Errores de emparejamiento.	74
2.8.2.	Tamaño muestral y potencia real del estudio.	75
2.9.	ASPECTOS ÉTICOS.....	75
2.9.1.	Financiación.	76
2.9.2.	Conflictos de interés.	76
2.9.3.	Incentivos económicos.	76
2.9.4.	Afiliaciones institucionales.....	76
3.	RESULTADOS.	79
3.1.	LONGEVOS.....	79
3.2.	MUESTRA FINAL.....	79
3.3.	DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA MUESTRA:	81
3.3.1.	Variables sociodemográficas.	81
3.3.1.1.	Género y Edad.....	81
3.3.1.2.	Lugar de residencia.....	81
3.3.1.3.	Formación.	81
3.3.1.4.	Aficiones.....	81
3.3.2.	Antecedentes personales.....	82
3.3.2.1.	Alergias medicamentosas.....	82
3.3.2.2.	Tabaco.....	82
3.3.2.3.	Alcohol.....	83
3.3.2.4.	Ejercicio físico.....	84
3.3.2.5.	Disnea.....	84
3.3.2.6.	Nutrición:.....	84
3.3.2.6.	Sueño.....	86

3.3.2.7. Enfermedades previas.....	87
3.3.3. Valoración funcional.....	88
3.3.3.1. Actividades avanzadas.....	88
3.3.3.2. Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).....	88
3.3.3.3. Actividades básicas de la vida diaria (ABVD).....	88
3.3.3.4. Rankin.....	89
3.3.3.5. Deambulaci3n.....	89
3.3.3.6. Actividad f3sica.....	89
3.3.3.7. Calidad de vida.....	90
3.3.4. S3ndromes geri3tricos.....	90
3.3.4.1. Ca3das.....	90
3.3.4.2. Delirium.....	91
3.3.4.3. Dolor.....	91
3.3.4.5. Depresi3n y ansiedad.....	92
3.3.4.6. Cognici3n.....	93
3.3.4.7. Valoraci3n Sensorial.....	93
3.3.4.8. Polifarmacia.....	94
3.3.4.9. Recursos sociales, OARS.....	94
3.3.5. Fragilidad.....	95
3.3.5.1. Velocidad de la marcha.....	95
3.3.5.2. Fuerza.....	95
3.3.5.3. Actividad f3sica reducida, debilidad y agotamiento.....	96
3.3.5.4. Categor3as de fragilidad.....	97
3.3.6. Sarcopenia.....	98
3.3.6.1. 3ndice de Masa Muscular (IMM).....	98
3.3.6.2. Sarcopenia - A.....	99
3.3.6.3. Sarcopenia - B.....	99
3.3.6.3. Sarcopenia - C.....	100
3.3.7. Consumo de recursos:.....	101
3.3.7.1. Sanitarios.....	101
3.3.7.2. Sociales.....	102
3.3.8. Exploraci3n f3sica.....	102
3.3.9. Variables anal3ticas.....	103
3.4. RESULTADOS POR GRUPOS.....	103
3.4.1. Variables sociodemogr3ficas.....	103
3.4.1.1. Lugar de residencia.....	104
3.4.1.2. Formaci3n.....	104
3.4.1.3. Aficiones.....	104
3.4.2. Antecedentes personales.....	104
3.4.2.1. Alergias medicamentosas.....	104
3.4.2.2. Tabaco.....	105
3.4.2.3. Alcohol.....	105
3.4.2.4. Ejercicio f3sico.....	105
3.4.2.5. Disnea.....	105
3.4.2.6. Nutrici3n y dieta.....	106
3.4.2.7. Sueño.....	106
3.4.3 Comorbilidades.....	107
3.4.3.1. HTA.....	107
3.4.3.2. L3pidos.....	108
3.4.3.3. Fracturas.....	109
3.4.3.4. Artrosis.....	110
3.4.3.5. Cataratas.....	110
3.4.3.6. Hipertrofia de pr3stata.....	110
3.4.3.7. Diabetes Mellitus (DM) tipo II.....	110
3.4.3.8. Presbiacusia.....	111
3.4.3.9. Glaucoma.....	111
3.4.3.10. Enfermedad respiratoria.....	111
3.4.3.11. Enfermedad tiroidea.....	112

3.4.3.12.	Cardiopatía	112
3.4.3.13.	Insuficiencia renal crónica (IRC).....	112
3.4.3.14.	Índice de Charlson	112
3.4.4.	Valoración funcional.....	112
3.4.4.1.	Actividades avanzadas de la vida diaria.....	112
3.4.4.2.	Actividades instrumentales de la vida diaria.....	113
3.4.4.3.	Actividades básicas de la vida diaria	113
3.4.4.4.	Deambulaci3n.....	113
3.4.4.5.	Rankin.....	113
3.4.4.6.	Actividad f3sica	113
3.4.4.7.	Calidad de vida	113
3.4.5.	S3ndromes Geri3tricos	114
3.4.5.1.	Ca3das	114
3.4.5.2.	Dolor.....	114
3.4.5.3.	Depresi3n y ansiedad	114
3.4.5.4.	Deterioro cognitivo	114
3.4.5.5.	Valoraci3n sensorial	114
3.4.5.6.	Polifarmacia.....	115
3.4.5.7.	Recursos sociales	115
3.4.6.	Consumo de recursos.....	115
3.4.6.1.	Sanitarios.....	115
3.4.6.2.	Sociales.....	115
3.4.7.	Exploraci3n f3sica.....	116
3.4.7.1.	Peso(Kg).....	116
3.4.7.2.	Talla(m).....	116
3.4.7.3.	3ndice de Masa Corporal (IMC, Kg/m ²).....	116
3.4.7.4.	Otras variables de exploraci3n f3sica.....	117
3.4.8.	Variables anal3ticas	117
3.5.	FRAGILIDAD.....	119
3.5.1.	P3rdida de peso	120
3.5.2.	Cansancio o fatigabilidad.....	120
3.5.3.	Actividad f3sica reducida.....	121
3.5.4.	Lentitud.....	121
3.5.5.	Debilidad.....	121
3.5.6.	Raz3n de Odds (OR).....	123
3.5.7.	Significaci3n y g3nero	125
3.6.	SARCOPENIA.....	126
3.6.1.	Sarcopenia A.....	126
3.6.2.	Sarcopenia B.....	127
3.6.3.	Sarcopenia C.....	128
3.6.4.	Significaci3n y g3nero	129
3.6.4.1.	Hombres.....	129
3.6.4.2.	Mujeres.....	129
4.	DISCUSI3N.....	131
4.1.	CONSIDERACIONES GENERALES	131
4.2.	FRAGILIDAD	132
4.3.	NUTRICI3N.....	136
4.4.	FUNCIONALIDAD Y DETERIORO COGNITIVO.....	137
4.4.1.	Deterioro cognitivo	138
4.4.2.	Situaci3n funcional	139
4.5.	COMORBILIDAD	141
4.6.	METABOLISMO.....	143
4.6.1.	L3pidos.....	143
4.6.2.	Diabetes.....	145
4.6.3.	Hormonas sexuales	146

4.6.4. Vitamina D.....	147
4.6.5. Función tiroidea.....	148
4.6.6. Homocisteína.....	148
4.6.7. Metabolómica.....	149
4.7. INFLAMACIÓN.....	150
4.8. SARCOPENIA.....	151
4.9. ESTILO DE VIDA.....	154
4.10. CONDICIONES SOCIECONÓMICAS.....	155
4.11. LIMITACIONES.....	157
5. CONCLUSIONES.....	159
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	161
7. ANEXOS.....	193
7.1. ANEXO 1: Captura del formulario en-linea de recogida de datos.....	193
7.2. ANEXO 2: Captura de la aprobación por el comité de ética del Hospital Universitario de La Ribera Alzira.....	201
7.3. ANEXO 3: Modelo de consentimiento informado.....	203
7.4. ANEXO 4: Captura del consentimiento para el Biobanco.....	205

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I-1: Factores de riesgo, comorbilidad y longevidad.....	6
Tabla I-2: Criterios originales de fragilidad (Fried et al., 2001).....	20
Tabla I-3: Fragilidad prevalencia.....	25
Tabla I-4: Tasa de Transiciones de fragilidad por intervalo de seguimiento (%).....	27
Tabla I-5: Consecuencias de la Fragilidad.....	30
Tabla I-6: Heredabilidad del RIR, mejor modelo ajustado.....	30
Tabla I-7: Reguladores de la función y masa muscular.....	34
Tabla M-1A: Variables secundarias, sociodemográficas, clínicas y funcionales.....	64
Tabla M-1B: Variables secundarias (continuación); Antecedentes personales y familiares, exploración física.....	64
Tabla M-1C: Variables secundarias (continuación); Variables analíticas.....	68
Tabla R-1: Enfermedades previas (por orden alfabético).....	87
Tabla RG-1: Antecedentes - Comorbilidad.....	107
Tabla RG-2: Parámetros lipídicos y glucémicos.....	108
Tabla RG-3: Otros parámetros analíticos.....	118
Tabla RF-1: Variables de fragilidad por género y caso-control.....	126

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I-1: Ciclo de la fragilidad (Modificado de Fried et al, 2001).....	22
Figura I-2: Cambios musculares con el envejecimiento (Modificado de Woo, 2017).....	35
Figura I-3: Círculo vicioso de la Sarcopenia (Modificado de Woo, 2017).	37
Figura R-1: Longevos.	79
Figura R-2: Selección de pacientes.....	80
Figura R-3: Muestra global.....	81
Figura R-4: Nivel de formación.....	82
Figura R-5: Tabaquismo.	83
Figura R-6: Hábito enólico.	83
Figura R-7: Ejercicio.....	84
Figura R-8: Determine.....	85
Figura R-9: Hábito de sueño.	86
Figura R-10: Insomnio.....	87
Figura R-11: Comorbilidad.	88
Figura R-12: Actividad física.	89
Figura R-13: Escala subjetiva de bienestar.	90
Figura R-14: Caídas.....	91
Figura R-15: Dolor.	92
Figura R-16: Ansiedad y depresión.....	92
Figura R-17: Deterioro cognitivo.....	93
Figura R-18: Limitación sensorial.	93
Figura R-19: Recursos sociales.....	94
Figura R-20: Velocidad de la marcha.....	95
Figura R-21: Fuerza de prensión palmar.	96
Figura R-22: Criterios de Fried.....	96
Figura R-23: Fragilidad global.	97
Figura R:24: Fragilidad por género.....	97
Figura R-25: Índice de masa muscular.....	98
Figura R-26: Masa muscular por género.	98
Figura R-27: Sarcopenia A, EWGSOP 2010.	99
Figura R-28: Sarcopenia B. EWGSOP 2018.	100
Figura R-29: Sarcopenia C. Quintiles de la muestra.	101

Figura R-30: Consumo de recursos sanitarios.	101
Figura R-31: Índice de Masa Corporal.	102
Figura RG-1: Género y edad.	103
Figura RG-2: Formación.	104
Figura RG-3: Disnea con el esfuerzo.	105
Figura RG-4: Insomnio.	106
Figura RG-5: Cataratas.	110
Figura RG-6: Diabetes.	111
Figura RG-7: Peso e Índice de Masa Corporal.	116
Figura RG-8: Clasificación IMC de la OMS.	117
Figura RG-9: Clasificación IMC de la SEGG.	117
Figura RF-1: Fragilidad.	119
Figura RF-2: Pérdida de peso.	120
Figura RF-3: Cansancio.	120
Figura RF-4: Actividad física.	121
Figura RF-5: Lentitud.	122
Figura RF-6: Velocidad de la marcha.	122
Figura RF-7: Debilidad.	122
Figura RF-8: Fuerza de prensión palmar.	123
Figura RF-9: Robustos vs frágiles+prefrágiles.	124
Figura RF-10: Frágiles vs robustos+prefrágiles.	124
Figura RF-11: Fragilidad, casos y controles por género.	125
Figura RF-12: Robustos, casos y controles por género.	125
Figura RS-1: Sarcopenia A (EWGSOP-1).	127
Figura RS-2: Sarcopenia B (EWGSOP-2).	128
Figura RS-3: Variables y puntos de corte EWGSOP-2.	128
Figura RS-4: Sarcopenia C, según quintiles de la muestra.	129

1.INTRODUCCIÓN.

1.1. ANTECEDENTES.

La longevidad humana es un fenotipo complejo, influenciado por múltiples determinantes que incluyen factores ambientales, como los sociales y los de estilo de vida, junto a otros de tipo genético y la combinación de ambos: los epigenéticos.

A lo largo de la historia la expectativa de vida al nacimiento ha aumentado sustancialmente. En un primer momento este incremento fue debido fundamentalmente a una reducción de la mortalidad infantil y de la originada por enfermedades infecciosas. En los países desarrollados, desde los años 70 del pasado siglo, este incremento ha continuado principalmente debido a un descenso de la mortalidad en las personas mayores (Wilmoth, 2000). En 2011 la expectativa de vida a los 80 años en un país desarrollado era aproximadamente de 8,7 años para los hombres y de 11 años para las mujeres en comparación con 6,2 y 7,7 años respectivamente en 1980.

La reducción de las tasas de mortalidad en el grupo de edad entre los 60 y los 79 años ha sido el principal factor en el aumento de la expectativa vital de los hombres de 60 años, debido a que los grupos de edad comprendidos entre los 60-69 años y los 70-79 años contribuyeron cada uno con cerca del 40% de la ganancia de vida entre los años 1980-2011. En el caso de las mujeres el aumento de su expectativa vital a los 60 años se debe mayoritariamente a un descenso de la mortalidad en las edades entre los 70 y 79 años (39%) y en el grupo de las que se sitúan por encima de los 80 años (38%). Entre las causas más importantes que explican esta situación se encuentran el descenso en la mortalidad por enfermedad cardiovascular, diabetes, cáncer y las debidas al tabaquismo, éste último punto en el caso de los hombres pero sin repercusión en las mujeres en estos estratos de edad comentados (Mathers, Stevens, Boerma, White, & Tobias, 2014).

Considerando pues que la duración de la vida depende de una combinación de factores hereditarios, ambientales y estocásticos, o no deterministas (B. J. Willcox, Willcox, & Ferrucci, 2008), sobrevivir hasta una edad avanzada todavía es

un fenómeno relativamente raro. Sin embargo, explicar porqué algunas personas viven mucho más que otras puede resultar crítico para mejorar la salud en edades medianas y tardías, y es una cuestión que desde hace tiempo intriga a científicos y también al público en general. Aunque la cuestión de si existe un límite superior inamovible para la duración de la vida es controvertida y podríamos considerar numerosos elementos, como el límite o fenómeno de Hayflick, el cual se define como el número de veces que una célula humana puede dividirse antes de que la división celular se detenga y entre en senescencia, se estima que la duración máxima podría estar alrededor de los 120-125 años (Ruiz-Torres & Beier, 2005; Weon & Je, 2009).

Tanto como la posibilidad de ser longevos, la cuestión crucial es sobrevivir hasta una edad avanzada con buenas condiciones de salud. Esta posibilidad depende tanto de factores genéticos como de comportamientos y hábitos relacionados con la salud (Murabito, Yuan, & Lunetta, 2012). La expectativa de vida al nacimiento no puede responder a la cuestión de si los años de vida ganados con el incremento de la longevidad discurren con buena o mala salud, para distinguir las trayectorias de envejecimiento exitoso se han desarrollado varios indicadores como son: los años de vida saludable o la expectativa de vida libre de discapacidad. Éstos se centran en la calidad más que en la cantidad de vida. En 2012 en la Unión Europea (UE) el número de años de vida saludable al nacimiento se estimó en 61,3 años para los hombres y 61,9 años para las mujeres, esto representa un 79% y un 74% de la expectativa total de vida para cada género.

En los sujetos con una longevidad más extrema, como los centenarios semisupercentenarios (105-109 años) y los supercentenarios (más de 110 años), se observa generalmente que cuando mayor es el grupo de edad más tardía es la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como el cáncer, la enfermedad cardiovascular, la demencia y la enfermedad cerebrovascular. De igual modo, el deterioro de la función física y cognitiva aparece en edades más tardías e incluso, en supercentenarios, la duración de vida con salud se aproxima a la duración total de su vida (D. Craig Willcox, Willcox, Shimajiri, Kurechi, & Suzuki, 2007). Estudios realizados en poblaciones distintas, coinciden en señalar que las mujeres viven más que los hombres pero que éstas tienen peor funcionalidad y

peores indicadores de salud (Jagger & Matthews, 2002; Muangpaisan, Assantachai, Intalapaporn, Richardson, & Brayne, 2011; Zunzunegui, Alvarado, Béland, & Vissandjee, 2009). También se ha observado que los hombres centenarios mantienen mejor función física y cognitiva que las mujeres, a pesar de que la probabilidad de alcanzar estas edades tan extremas es mayor en las mujeres. Una posible explicación a este fenómeno es que las mujeres posean una capacidad de sobrevivir con deterioro funcional y con enfermedades asociadas al envejecimiento mayor que los hombres, y que la mortalidad asociada a estas condiciones sea mayor en los hombres (Andersen, Sebastiani, Dworkis, Feldman, & Perls, 2012).

En Estados Unidos la población de más de 90 años, especialmente la de 100 o más, es el subgrupo por encima de los 65 años que más está creciendo en estos momentos (He & Muenchrath, 2011). Menos del 3% de las personas que nacieron en la cohorte de 1900 alcanzaba los 90 años, mientras se proyecta que de aquellos nacidos en el año 2009 al menos el 17% de los hombres y el 29 % de las mujeres alcancen esta edad (Arias, 2014). Este incremento en la expectativa de vida no sucede de forma uniforme en los diferentes grupos según etnicidad y situación socioeconómica, observándose que las personas que viven 90 o más años son mayoritariamente de raza blanca y con un nivel educativo alto (Danaei et al., 2009), lo que probablemente pone de manifiesto la influencia de variables socioeconómicas sobre la longevidad. Los pronósticos demográficos para Europa proyectan que la proporción de personas de 65 o más años aumentará de forma sostenida de un 16% en 2010 a un valor cercano al 29% en 2060 (fuente Eurostat). Esto provocará, al mismo tiempo, un aumento de la población con limitaciones funcionales, lo que ocasionará considerables efectos a nivel sanitario, económico y social.

En España, según las proyecciones publicadas por el instituto nacional de estadística (INE) en octubre de 2018, la esperanza de vida al nacimiento en 2033 alcanzará los 82,9 años en los hombres y los 87,7 en las mujeres. En la actualidad una mujer que alcance la edad de 65 años tiene una esperanza de sobrevivir 23,0 años (19,1 para los hombres). Según lo proyectado, en 2033 viviría en promedio 24,4 años más (20,7 en los hombres). El porcentaje de población de 65 o más años,

actualmente un 19,2% del total, pasaría a ser del 25,2% en 2033. Y la población centenaria aumentará de las 11.248 personas actuales a 46.366 en 2033 (INE, 2018)

Durante muchos años los investigadores han enfatizado que envejecer no debería ser necesariamente una condición de morbilidad. Rowe y Kahn (Rowe & Kahn, 1987) introdujeron el concepto de envejecimiento exitoso, separando los efectos de enfermar del proceso de envejecer. Desde entonces se ha estado investigando los componentes sobre como las personas envejecen de manera exitosa o saludable, confirmando el carácter multidimensional del proceso (Lowry, Vallejo, & Studenski, 2012). La Organización Mundial de la Salud (WHO de sus siglas en inglés) define el envejecimiento activo como el proceso de optimizar oportunidades para la salud, participación y seguridad para aumentar la calidad de vida de las personas mayores (WHO, 2002).

1.2. MULTIMORBILIDAD Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

Vivir con múltiples condiciones crónicas tiene un impacto negativo en la expectativa de vida, la cual se reduce por término medio en 1,8 años con cada condición crónica adicional (DuGoff, Canudas-Romo, Buttorff, Leff, & Anderson, 2014). También es muy posible que exista un efecto deletéreo independiente de la multimorbilidad en la mortalidad y éste puede ser mediado en parte por el deterioro en la funcionalidad, ya que la relación entre el deterioro funcional y la reducción en la expectativa vital en los ancianos está bien establecida.

Estudios longitudinales demuestran que tener menos factores de riesgo cardiovascular en la mediana edad o en ancianos “jóvenes” (en los primeros años de la tercera edad), predice mayor supervivencia y supervivencia saludable hasta los 85 y más (Dutta et al., 2011; Terry et al., 2005; B. J. Willcox et al., 2006; Yates & Djoussé, 2008). En la tabla I-1 se muestran las variables más importantes asociadas con la longevidad en diferentes estudios realizados en este ámbito y que a continuación se comentan.

Tabla I-1		
Variable	Género	Sentido de la asociación
Factores de riesgo		
Hipertensión	Ambos	Mayor cifra de tensión arterial, o mayor prevalencia de hipertensión, menor longevidad (Dutta et al., 2011; Fried et al., 1998; Newman et al., 2009; Stamler et al., 1999; Terry et al., 2005; B. J. Willcox et al., 2006).
Intolerancia a la glucosa, diabetes	Ambos	Mayores cifras de glucemia o mayor prevalencia de diabetes, menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009; Stamler et al., 1999; Terry et al., 2005; B. J. Willcox et al., 2006).
Colesterol total	Ambos	Tanto por incrementos de 40mg/dl como a mayor prevalencia de hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dl) menor longevidad (Stamler et al., 1999; Terry et al., 2005).
Hipertrigliceridemia	Hombres	Mayores cifras y mayor prevalencia de niveles ≥ 150 mg/dl, menor longevidad (B. J. Willcox et al., 2006).
Hiperuricemia	Hombres	Mayores cifras y mayor prevalencia de niveles ≥ 5.9 mg/dl, menor longevidad (B. J. Willcox et al., 2006).
Peso	Hombres	Más delgado, mayor longevidad (B. J. Willcox et al., 2006).
	Ambos	Más peso, más longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Tabaco	Ambos	Tanto la presencia del hábito como un mayor consumo, menor longevidad (Dutta et al., 2011; Fried et al., 1998; Newman et al., 2009; Stamler et al., 1999; Terry et al., 2005; B. J. Willcox et al., 2006).
Alcohol	Varones	3 o más bebidas diarias, menor longevidad (B. J. Willcox et al., 2006).
Otros parámetros analíticos		
Creatinina	Ambos	Niveles mayores de 1.5mg/dl, menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Albúmina	Ambos	Niveles inferiores a 3.7mg/dl, menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Interleuquina 6	Ambos	A partir de 1,47pg/ml, a mayores niveles mayor mortalidad (Newman et al., 2009).
Apo E	Ambos	Alelo E4, menor longevidad (Newman et al., 2009).
Comorbilidad		
Número de enfermedades crónicas	Ambos	A mayor número, menor longevidad (Dutta et al., 2011).
Cardiopatía isquémica	Ambos	Menor longevidad (Stamler et al., 1999).
Insuficiencia cardíaca	Ambos	Menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Estenosis aórtica	Ambos	Moderada o severa, menor longevidad (Fried et al., 1998).
Estenosis carotídea	Ambos	Severa, menor longevidad (Fried et al., 1998).
Condición física		
Fuerza de presión palmar	Hombres	Valores mayores en los longevos (B. J. Willcox et al., 2006).
Capacidad Vital Forzada	Ambos	A mayor CVF mayor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).

Tabla I-1 (continuación)		
Actividad física	Ambos	A mayor actividad mayor longevidad (Fried et al., 1998).
Variable	Género	Sentido de la asociación
Condición física (Continuación)		
Movilidad y función física	Ambos	Cuanto mejor, mayor longevidad (Dutta et al., 2011), pérdida de 2 o más actividades instrumentales menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Cognición	Ambos	Peor situación cognitiva, menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Factores sociodemográficos		
Edad	Ambos	A mayor edad menor longevidad (Fried et al., 1998; Newman et al., 2009).
Género femenino		Mayor longevidad (Dutta et al., 2011; Fried et al., 1998; Newman et al., 2009; Terry et al., 2005).
Ingresos	Ambos	Iguales o superiores a 50000\$ /año mayor longevidad (Fried et al., 1998).
Nivel educativo	Ambos	Igual o superior a estudios secundarios mayor longevidad (Terry et al., 2005; B. J. Willcox et al., 2006).
Autopercepción de salud	Ambos	Excelente salud autopercebida mayor supervivencia (Dutta et al., 2011; Newman et al., 2009)
Situación marital	Hombres	No tener esposa/compañera, menor longevidad (B. J. Willcox et al., 2006).
Orden de nacimiento	Mujeres	A superior orden de nacimiento, peor longevidad (Dutta et al., 2011).
Longevidad parental	Ambos	Longevidad de uno o dos progenitores ≥ 85 años, mayor longevidad (Dutta et al., 2011).

Tabla I-1: Factores de riesgo, comorbilidad y longevidad.

1.2.1. Cardiovascular Health Study (CHS)

El CHS es un estudio observacional prospectivo diseñado para determinar los factores de riesgo y las consecuencias de la enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres de 65 o más años de edad (Fried et al., 1998). En 1989 y 1990 se reclutaron 5.201 hombres y mujeres de 65 o más años en 4 comunidades de Estados Unidos. Los criterios de exclusión fueron: Estar confinado en silla de ruedas en domicilio, incapacidad para participar o desplazarse al centro examinador, o estar en tratamiento oncológico activo. Con un seguimiento medio de 4,8 años (rango 4,5-5,5), en la valoración inicial los 5.201 participantes tenían una edad media de 73 años (65-101) con un 57% de mujeres. La mortalidad fue del 12%, aumentando con la edad en ambos géneros, aunque la supervivencia fue sustancialmente mayor en mujeres en todos los grupos de edad, y disminuyendo con mayores niveles educativos y de ingresos. Hábitos de salud, como la actividad

física o el tabaquismo, se asociaron de forma escalonada con la mortalidad. En el primer caso la mortalidad fue un 55-66% inferior en los que no se encontraban en el grupo de menor actividad. En el caso del hábito tabáquico la mortalidad fue la mitad en los que fumaban menos de 26 paquetes por año que en los que consumían 50 paquetes o más. Entre los hallazgos más notables del estudio cabe destacar la reducción de la fuerza de la asociación con la mortalidad al ajustar por variables demográficas y de salud. La relación con el género persistió, manteniendo las mujeres un riesgo de mortalidad un 43% menor que los hombres tras el ajuste. También se encontró una fuerte asociación independiente con la mortalidad a 5 años con una tensión arterial sistólica mayor de 169 mm de Hg y una glucemia en ayunas superior a 130 mg/dl. En contraste los niveles de colesterol LDL no se asociaron con la mortalidad en el modelo final, como tampoco lo fueron los niveles de colesterol HDL ni de colesterol total. De las enfermedades valoradas en la historia clínica, únicamente la insuficiencia cardíaca fue un predictor significativo de mortalidad. En contraste algunas medidas no invasivas que reflejan la severidad de enfermedad cardiovascular y/o pulmonar, o la presencia de enfermedad subclínica, fueron predictores significativos independientes de mortalidad: Alteraciones mayores en el electrocardiograma, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y/o una estenosis aórtica en la ecocardiografía, una estenosis máxima de la arteria carótida interna por ultrasonido y una capacidad vital forzada reducida en la espirometría. Asimismo, un mayor peso se asoció con un menor riesgo de mortalidad, mientras que los niveles de creatinina por encima de 1,5 mg/dl o albúmina inferiores a 3,7 mg/dl se asociaron con un mayor riesgo. Finalmente tanto la función física como la cognitiva se asoció de forma independiente con la mortalidad tras ajustar por todas las variables introducidas en los modelos finales. De modo específico, tener dificultad con 2 actividades instrumentales de la vida diaria o con 3 ó más, aumentaba la mortalidad en un 46% y 64% respectivamente comparado con los sujetos que tenían dificultad en una o ninguna.

1.2.2. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) y Chicago Heart Association Detection Project in Industry (CHA).

En un artículo publicado por Stamler et al en 1999 (Stamler et al., 1999) se utilizaron datos de dos estudios con 5 cohortes de personas que no tuvieran diabetes o infarto de miocardio en la valoración basal: El MRFIT con un seguimiento medio de 16 años, y el Chicago Heart Association Detection Project in Industry CHA con un seguimiento medio de 22 años y unas 366.559 personas en total. En el MRFIT se siguieron 2 cohortes, una de 72.144 hombres entre 35 y 39 años y otra de 270.671 hombres entre 40 y 57 años. En el CHA se siguieron 3 cohortes, una de 10.025 hombres entre 18 y 39 años, otra de 7.490 hombres entre 40 y 59 años y una tercera de 6.229 mujeres entre 40 y 59 años. Para el análisis se consideraron 2 grupos: Uno de bajo riesgo con personas que tuvieran un colesterol total menor de 200 g/dl, una tensión arterial menor o igual a 120/80 mmHg, y que no fuesen fumadores, diabéticos ni que tuvieran antecedente de infarto de miocardio al inicio, y otro con los que tuvieran uno más factores de riesgo. El grupo de bajo riesgo tuvo un 77-79% menos de mortalidad por enfermedad coronaria, un 72-76% menos de mortalidad por todas las enfermedades cardiovasculares, un 52-76% menos de mortalidad por ACV, un 44-52% menos de mortalidad por cáncer en hombres y un 17% en mujeres, y una mortalidad por todas las causas un 52-55% menor en hombres y un 40% en mujeres.

1.2.3. Framingham Heart Study (FHS).

En la cohorte original del FHS, los factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, colesterol total, intolerancia a la glucosa y hábito tabáquico) y el bajo nivel educativo entre los 40 y los 50 años se relacionaron con la supervivencia total y la supervivencia libre de enfermedades hasta los 85 años (Terry et al., 2005). El 37% de los hombres y el 65% de las mujeres sin factores de riesgo alcanzaron los 85 años, frente a un 2% y un 14% de aquellos/as con 5 factores de riesgo. La muestra se componía de 5.209 personas de 28 a 62 años que se siguieron cada 2 años desde 1948, se analizó en los nacidos antes del 1 de enero de 1.919 la presencia de factores de riesgo entre los 40-50 años y su influencia en la supervivencia a los 85 años, se excluyó a las personas fallecidas antes de los 50

años, con enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad valvular, cáncer en la 5ª década de la vida o valores perdidos en las covariables. La muestra final fue de 2.531 personas y las variables de resultado fueron la mortalidad por todas las causas y la ausencia de morbilidad mayor (infarto de miocardio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, cáncer (excepto piel no melanoma) y demencia moderada-severa). El 35,7% de la muestra sobrevivió hasta los 85 años, el 44,7% de las mujeres y el 24,1% de los hombres. El 22% sobrevivió libre de morbilidad mayor, lo que supone el 60% de todos los que sobrevivieron. En la regresión logística el género femenino se asoció al doble de probabilidad de sobrevivir libre de comorbilidad mayor, un incremento de 20mm de Hg en la tensión arterial sistólica disminuyó la probabilidad de supervivencia en un 43%, un incremento de 10 mm de Hg en la tensión arterial diastólica disminuyó la supervivencia libre de enfermedad en un 36%, un aumento del colesterol total de 40 mg/dl se asoció con una reducción de la supervivencia del 11% y del 18% libre de enfermedad, la presencia de intolerancia a la glucosa (diagnóstico previo de diabetes o una glucemia al azar mayor o igual a 140 mg/dl) disminuyó la supervivencia a los 85 años en un 70% y en un 87% libre de enfermedad, el tabaquismo en un 53% la supervivencia y en un 49% libre de enfermedad, y una diferencia mayor de categoría en el nivel educativo aumentó la supervivencia en un 25% y en 20% libre de enfermedad.

1.2.4. Honolulu Heart Program / Honolulu Asia Aging Study (HHP/HAAS).

En el HHP/HAAS (B. J. Willcox et al., 2006) se siguió a una cohorte de hombres estadounidenses, de ancestros japoneses, que vivían en Estados Unidos durante al menos 40 años. Al inicio del estudio (1965-1968,) los participantes tenían entre 45-68 años (media 54). En las evaluaciones objeto de este estudio realizadas en el año 2005, se excluyeron 1.501 sujetos porque fallecieron durante el primer año o tenían comorbilidad en la valoración inicial, y 685 por pérdida de información. Los participantes se caracterizaron según la situación funcional y las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. La muestra analizada estaba formada por 5.820 sujetos que fueron clasificados inicialmente en 4 fenotipos; No supervivientes, supervivientes con discapacidad física y/o cognitiva,

supervivientes sin discapacidad pero con comorbilidad (enfermedad coronaria, ictus, cáncer excluyendo piel no melanoma, bronquitis crónica obstructiva, Parkinson, diabetes mellitus), y supervivientes “excepcionales” sin discapacidad ni comorbilidad. El 58% de los participantes murieron antes de los 85 años, un 18% sobrevivió con discapacidad, un 13% con algún grado de comorbilidad pero sin discapacidad, y el 11% fueron supervivientes excepcionales. Éstos últimos en la valoración basal destacaron por ser personas significativamente más delgadas, sin sobrepeso, con una mayor fuerza de presión palmar, menor tensión arterial, niveles más bajos de triglicéridos, glucosa y ácido úrico, menor consumo de tabaco y alcohol y mayor nivel educativo. La falta de esposa o compañera se asoció con morir antes de los 85 años. En aquellos sin factores de riesgo en la valoración inicial, la probabilidad estimada de sobrevivir a los 75, 80, 85 y 90 años fue del 89, 79, 69 y 33% respectivamente, mientras que en el caso de tener 6 o más factores de riesgo la supervivencia en esos mismos puntos fue de un 47, 37, 22 y 6% respectivamente. Centrándonos en la probabilidad de sobrevivir a los 85 años en excelentes condiciones, sin ninguna de las 6 enfermedades crónicas consideradas y sin deterioro cognitivo o funcional importante, fue de un 55% en los hombres sin factores de riesgo y de sólo un 9% en aquellos con 6 o más factores de riesgo.

1.2.5. CHS 2006.

Partiendo del Cardiovascular Health Study anteriormente comentado, también se han estudiado factores de riesgo para distintas causas de muerte (Newman et al., 2009). Para ello, se analizaron 5.888 personas, 5.201 de la cohorte inicial de 1989-90 y 687 reclutados en el periodo 1992-93, la edad media fue de 72,8 años, el 15,7% afroamericanos y el 84,3% caucásicos o de otras razas, el 57,6% fueron mujeres. Las curvas de supervivencia, aunque similares, fueron significativamente mayores que las de la población general de Estados Unidos. Probablemente porque las curvas de la población general debían incluir un número importante de personas mucho más enfermas que las personas participantes en el CHS. A pesar de esto las tasas del CHS fueron solo ligeramente mejores y llegaron a estar muy próximas con el paso del tiempo, sugiriendo que las asociaciones de factores de riesgo encontradas en el estudio probablemente eran generalizables a la población de Estados Unidos. La mediana de supervivencia

fue de más de 87 años en mujeres y de 80 años en hombres, siendo significativamente menor en afroamericanos. Los factores de riesgo cardiovascular (incluyendo el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus) y las medidas de extensión o gravedad de la enfermedad cardiovascular, fueron las variables más importantes relacionadas tanto con la mortalidad por causa cardiovascular como por todas las causas. Los hombres tuvieron altas tasas de mortalidad cardiovascular, y estas diferencias respecto de la mujer no disminuyeron al ajustar por la presencia de factores de riesgo vascular, más frecuentes en hombres. La edad fue el factor que se asoció de forma más importante con la mortalidad, con un Hazard Ratio (HR) de 1,40 entre los 70-75 años, 2,65 entre los 81-85 años y un 3,62 por encima de los 85 años. También se asociaron con la mortalidad a los 16 años de seguimiento el tabaquismo (más de 50 paquetes por año), la presencia de insuficiencia cardíaca, una mala autopercepción de salud, una tensión arterial sistólica mayor de 168 mm Hg, glucemia en ayunas mayor de 130 mg/dl, creatinina mayor de 1,5 mg/dl, presencia de ApoE4, niveles elevados de Interleucina 6, o precisar ayuda en 2 actividades instrumentales de la vida diaria. Por otra parte se asociaron con menor mortalidad el peso, mayor actividad física, capacidad vital forzada y los niveles de albúmina, así como mejor función cognitiva. Algunos factores se asociaron con múltiples causas de muerte: Mayor edad se asoció con mayor riesgo para todas las causas de muerte, especialmente para la muerte por demencia e infección. El peso se asoció de forma inversa con la mortalidad por cualquier causa y especialmente por causa cardiovascular, demencia, cáncer e infección. La capacidad vital forzada mostró una tendencia a asociarse con todas las causas de muerte, aunque solo de forma significativa con la cardiovascular, pulmonar y el grupo de infecciosas y otras. Una mejor función cognitiva, medida con el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), fue un factor protector para causa cardiovascular, cerebrovascular, demencia e infección, aunque tendió a asociarse con todas las causas excepto la pulmonar. La Interleucina-6 se asoció con todas las causas de muerte excepto con la demencia, de hecho, el factor que se asoció de forma más consistente con la muerte a través de múltiples causas, además de la edad, fue la Interleucina-6.

1.2.6. Iowa Established Populations for Epidemiologic Study of the Elderly (Iowa EPESE).

En una cohorte de personas de ambos sexos de 65 o más años, en Iowa (Estados Unidos), se incluyeron 1.092 hombres y 1.698 mujeres (Dutta et al., 2011). De ellos, 253 alcanzaron una supervivencia extraordinaria (SE), definida como alcanzar los 94 o más años en hombres y los 97 o más años en mujeres. En las mujeres fueron factores asociados con alcanzar una SE: El hecho de que uno o dos progenitores fallecieran a los 85 años o más, el orden de nacimiento (de forma inversa), y de forma negativa la presencia de hipertensión arterial sistólica. En ambos sexos se asoció de forma negativa con una SE; la presencia de un IMC elevado a los 50 años (mayor o igual a 30 Kg/m²) y una mala autopercepción de salud, el deterioro cognitivo, la depresión y la ansiedad. La situación marital no tuvo influencia (aunque solo un 4% de los hombres y un 6% de las mujeres no se habían casado nunca) al igual que el ejercicio y las actividades de la vida diaria (probablemente porque esta muestra tuvo una baja presencia de alteración en las mismas). No haber fumado nunca, una menor presencia de enfermedades crónicas, mayor movilidad y mejor habilidad física fueron predictores positivos de SE, estos dos últimos con un efecto más pronunciado en hombres.

1.3. INTERLEUCINA-6 (IL-6), FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- α (TNF-ALFA) Y PROTEÍNA C REACTIVA (PCR).

Las citoquinas comprenden un grupo de proteínas, que incluyen interleucinas, interferones, factores estimuladores de colonias y muchos factores de crecimiento, que se caracterizan por su pleiotropismo funcional y su redundancia o solapamiento en algunos de sus efectos. Son producidas por muchas células diferentes, fundamentalmente linfocitos y macrófagos, pero también polimorfonucleares, células endoteliales, epiteliales, adipocitos, miocitos y células del tejido conjuntivo.

El proceso de envejecimiento se ha asociado a un estado inflamatorio crónico de bajo grado (Krabbe, Pedersen, & Bruunsgaard, 2004) que puede detectarse en patologías relacionadas con la edad como el Alzheimer y el deterioro

cognitivo, la enfermedad de Parkinson, la aterosclerosis, la diabetes tipo II, la sarcopenia, la osteoporosis y la fragilidad (Hansson, 2005; Hotamisligil, 2006; Ray et al., 2007; Visser et al., 2002). Esta actividad inflamatoria, que ocasiona un daño tisular a largo plazo, se relaciona con la mortalidad por todas las causas y es, asimismo, contraproducente para la longevidad (Giovannini et al., 2011). En este contexto, las citoquinas juegan un papel importante en la regulación de la intensidad y el tipo de la respuesta inflamatoria y pueden desempeñar una función clave en el envejecimiento y la longevidad (Di Bona et al., 2009; Ershler & Keller, 2000). La IL-6, la interleucina-1 (IL-1) y el TNF-alfa están elevados en los estados inflamatorios (Scheller, Chalaris, Schmidt-Arras, & Rose-John, 2011), aunque no son éstos los únicos procesos en los que intervienen. Así la IL-6 también está envuelta en la regulación del metabolismo, procesos neurales y regenerativos. (Scheller et al., 2011), y sus niveles también se han relacionado de forma inversa con la densidad mineral ósea, la fuerza de presión palmar y la puntuación en el índice de Barthel (Arts et al., 2015; Beenakker et al., 2010; Tiainen, Hurme, Hervonen, Luukkaala, & Jylhä, 2010) o directamente con la obesidad sarcopénica (Schrager et al., 2007).

La IL-6 es el factor más importante involucrado en la respuesta de fase aguda, induciendo la síntesis de otros reactantes, principalmente la PCR. Por tanto cabría la posibilidad de que el empleo de los niveles combinados de ambas pueda proporcionar una mejor predicción del riesgo asociado con la inflamación que el uso de ambos parámetros por separado. El TNF-alfa determina la intensidad, la eficacia y la duración de la respuesta inflamatoria oponiéndose al efecto de la IL-10, que es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas inflamatorias por parte de los linfocitos y los macrófagos. Los niveles plasmáticos de TNF-alfa se relacionan con la IL-6 y la PCR y es un marcador independiente de mortalidad en sujetos centenarios (Giovannini et al., 2011). Esto ha planteado la hipótesis de que la elevación conjunta de los tres factores puede conferir un mayor riesgo de muerte. No obstante es interesante resaltar que, en un estudio con ancianos de 80 o más años de edad, en el modelo multivariante ajustado por edad, género y otras variables clínicas y funcionales solo la PCR y la IL-6 se mantuvieron como fuertes predictores de mortalidad,

mientras que la asociación con el TNF alfa perdió su significación estadística (Giovannini et al., 2011).

Un problema importante de los biomarcadores de inflamación es su falta de especificidad. Esto es debido a la dificultad de discriminar sobre si el estado inflamatorio se debe al proceso de envejecimiento per se o se relaciona con enfermedades intercurrentes, como infecciones o arterioesclerosis entre otras. Se ha comprobado que, al ajustar el efecto por estas variables, la asociación de la IL-6 y la PCR se mantiene con la fuerza de presión palmar y la velocidad de la marcha especialmente (Taaffe, Harris, Ferrucci, Rowe, & Seeman, 2000).

1.4. GENES Y LONGEVIDAD.

Los estudio genéticos en relación a la longevidad humana se inspiraron en la observación de una llamativa plasticidad en la duración de la vida en modelos animales, y en la identificación de importantes vías de regulación de la longevidad. Mediante la restricción dietética y la manipulación genética se han logrado incrementos significativos en la supervivencia en distintos modelos de experimentación con gusanos, levaduras, peces, moscas y roedores (Kenyon, 2010). Del mismo modo, estudios realizados en gemelos humanos sugieren que entre un 20 y un 30 % de la variación en la supervivencia hasta los 85 años está determinada genéticamente (Herskind et al., 1996). No obstante hechos como la agregación de individuos con una longevidad extrema en determinadas familias, el aumento de la probabilidad de supervivencia en hermanos de nonagenarios y centenarios, o los indicios de que los hijos de sujetos centenarios experimenten un retraso en la aparición de enfermedades asociadas al envejecimiento, sugieren que los factores genéticos deben jugar un papel mucho más importante sobre el hecho de vivir 25 ó 35 años más allá de los 80 (Atzmon, Rincon, Rabizadeh, & Barzilai, 2005; Perls et al., 2002; Terry, Wilcox, McCormick, & Perls, 2004).

En el estudio de las bases genéticas de la longevidad en seres humanos se han seguido fundamentalmente dos aproximaciones. En un primer momento, normalmente siguiendo al descubrimiento de genes y vías involucradas en la longevidad en modelos animales, se han estudiado genes candidatos que puedan ser determinantes en la longevidad también en humanos. Una estrategia más

reciente son los estudios de asociación de genoma completo (GWAS de sus siglas en inglés), en los que se estudian en diferentes individuos muchas variantes genéticas, habitualmente relacionadas con vías que se suponen implicadas con el envejecimiento o la longevidad, para ver su posible asociación con resultados favorables. Estas variantes genéticas se centran normalmente en polimorfismos de un único nucleótido (SNPs de sus siglas en inglés). La mayoría de estudios ha estudiado la asociación de la longevidad con las vías de señalización de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IIS de sus siglas en inglés), del metabolismo lipoprotéico, y de la regulación del ciclo celular (Chung, Dao, Chen, & Hung, 2010).

1.4.1. APOE

El gen cuya asociación con la longevidad se ha reproducido de forma más consistente en diferentes estudios es el APOE (Deelen et al., 2011; Nebel et al., 2011; Sebastiani et al., 2012). El gen APOE codifica la síntesis de la apolipoproteína E que, tras combinarse con lípidos, forma las lipoproteínas responsables de envolver/empaquetar el colesterol y otras grasas y transportarlas a través del torrente circulatorio. Al menos hay tres versiones diferentes (alelos) del gen APOE, e2, e3 y e4. El más común es el e3 que se encuentra en más de la mitad de la población general. El e4 se ha asociado principalmente con arterioesclerosis precoz y enfermedad de Alzheimer y su prevalencia disminuye al aumentar la edad de las poblaciones estudiadas. Así, en centenarios la frecuencia de e4 es significativamente menor que en población más joven, mientras aumenta de forma significativa la presencia de e2 (Schächter et al., 1994), que parece conferir algún efecto protector especialmente frente a la neurodegeneración (Suri, Heise, Trachtenberg, & Mackay, 2013). Es posible que la relación entre el genotipo APOE y la longevidad se fundamente más en un efecto modulador sobre la discapacidad y la fragilidad que sobre un efecto directo sobre la mortalidad (A. Kulminski et al., 2008).

1.4.2. FOXO

Las proteínas del sistema FOXO constituyen los factores de transcripción más importante de la vía de señalización de la insulina y del factor de crecimiento

similar a la insulina tipo 1 (IIS de sus siglas en inglés). FOXOs es una subfamilia de los factores de transcripción de la familia Forkhead box (FOX), que en humanos tiene más de 100 miembros, de FOXA a FOXR, 4 de los cuales son FOXO, FOXO1, FOXO2, FOXO3 y FOXO6. En invertebrados solo hay un gen FOXO, daf-16 en el gusano y dFOXO en moscas. Daf-16 ha demostrado su papel clave en la longevidad inhibiendo IIS y aumentando la resistencia al estrés oxidativo (Hsin & Kenyon, 1999). Por su parte la sobreexpresión de dFOXO es suficiente para aumentar la longevidad (Hwangbo et al., 2004). En mamíferos FOXO está involucrado en procesos celulares cruciales regulando la resistencia al estrés, metabolismo, parada del ciclo celular y apoptosis, pero su papel en la longevidad todavía debe ser bien elucidado (Martins, Lithgow, & Link, 2016). En humanos algunos polimorfismos de la variante FOXO3A se han asociado claramente con mayor longevidad y envejecimiento saludable en distintas poblaciones (Anselmi et al., 2009; Flachsbart et al., 2009; Soerensen et al., 2015; B. J. Willcox, Donlon, et al., 2008), mientras que polimorfismos de la variante FOXO1A se ha asociado, en este caso negativamente, con la longevidad en mujeres.

1.4.3. Estudios de asociación de genoma completo.

Dada la complejidad de factores implicados en la supervivencia, parece muy poco probable que uno o unos pocos genes sean los responsables de ésta y resulta más razonable pensar que muchos genes se encuentren involucrados en el proceso. Basándose en la hipótesis de que los individuos muy longevos son portadores de múltiples variantes genéticas que influyen en la duración de la vida, se han realizado estudios de asociación de genoma completo (GWAS) que han encontrado variaciones asociadas con una longevidad excepcional en poblaciones provenientes de entornos diferentes. Una base de datos, de acceso libre, con el registro de todos los estudios de asociación de genoma completo publicados se encuentra accesible en <http://www.ebi.ac.uk/gwas/>. Para algunas de estas variantes el mecanismo es desconocido, mientras que otras tienen una asociación conocida con el envejecimiento o con enfermedades relacionadas, con un papel prominente para vías relacionadas con enfermedad cardiovascular (Pilling et al., 2016; Sebastiani et al., 2013). La vía de señalización de insulina/factor de crecimiento insulina-like (IGF-1) con FOXO3A, y la del metabolismo lipoprotéico

con APOE son de nuevo las más consistentes (Broer et al., 2015; Broer & van Duijn, 2015).

1.4.4. Micro RNA (miRNA).

Los miRNA son un grupo de RNA no codificantes que son capaces de modular la expresión de cientos de genes. Esta capacidad de regular simultáneamente múltiples objetivos los convierte en reguladores cruciales de muchas condiciones fisiológicas diferentes con distintas interconexiones en sus vías, y muy especialmente en el proceso de envejecimiento (L. H. Chen, Chiou, Chen, Li, & Chiou, 2010). Estudiando el miRNoma completo de muestras de pacientes jóvenes, octogenarios y centenarios, se ha observado que los miRNAs de los sujetos centenarios son completamente diferentes de los octogenarios, mientras que prácticamente existe una superposición con los sujetos jóvenes (Serna et al., 2012). En este estudio los centenarios sobreexpresan 7 miRNAs, de los que 4 se asocian con funciones favorables para la longevidad, como la sobreexpresión de telomerasa en los cuerpos de Cajal, neuroprotección en la isquemia, cardioprotección e inhibición del daño mitocondrial y apoptosis. Los individuos excepcionalmente longevos parecen conservar la capacidad de regular genes que han demostrado estar involucrados en la supervivencia celular, como el Bcl-xL que juega un papel importante contra el daño asociado a la edad (Borras et al., 2016).

1.5. ESTRÉS OXIDATIVO.

Una de las hipótesis más estudiadas y aceptadas acerca de la base molecular del envejecimiento ha sido la teoría del estrés oxidativo (EO), que sugiere que los radicales libres, formados endógenamente en los procesos metabólicos de utilización del oxígeno, pueden jugar un papel esencial en el proceso de envejecimiento (Harman, 1956). Más tarde, en 1985, Sies definió el estrés oxidativo (EO) como el desequilibrio entre sustancias prooxidantes y antioxidantes, a favor de las primeras (Sies, 1985). Esta situación ocasiona un daño oxidativo a los carbohidratos, lípidos, proteínas y ADN (Pacifci & Davies, 1991). Aunque la teoría de los radicales libres del envejecimiento considera que la acumulación de este daño y sus

consecuencias funcionales provoca el envejecimiento, el mecanismo exacto no está claramente elucidado. En este sentido, los resultados de estudios que muestran que los suplementos antioxidantes no reducen el riesgo de mortalidad o, incluso, lo incrementan plantean dudas sobre la validez de ésta teoría (Bjelakovic, Nikolova, Gluud, Simonetti, & Gluud, 2012; Miller et al., 2005). También la manipulación genética del sistema de defensa antioxidante de ratones y *Caenorhabditis Elegans* muestran un mayor EO, pero no viven menos que sus controles (Salmon, Richardson, & Pérez, 2010).

La teoría mitocondrial de los radicales libres del envejecimiento, propuesta por Miquel en los años 70 (Miquel, Economos, Fleming, & Johnson, 1980), sitúa a la mitocondria como principal fuente de radicales libres y el daño oxidativo al ADN mitocondrial (ADNmt) y la disfunción de la cadena respiratoria que ocasiona, como hecho fundamental para explicar el daño celular asociado a la edad. No obstante investigaciones realizadas con ADNmt de ratones mutantes han ofrecido resultados que no encajan completamente con la teoría mitocondrial de los radicales libres del envejecimiento (Trifunovic et al., 2004; Tynismaa et al., 2005). Conforme se ha ido ampliando la investigación sobre el EO, el papel y las funciones de los radicales libres se ha revelado más compleja. Pueden influir en la secreción mitocondrial de péptidos (mitokinas), que afecten a otras células contribuyendo a perpetuar el ritmo de envejecimiento en todo el organismo (Durieux, Wolff, & Dillin, 2011; Shao, Niu, & Liu, 2016). Sin embargo también pueden actuar como moléculas de señalización para provocar una respuesta nuclear o facilitar la adaptación al estrés en una amplia variedad de situaciones (Sena & Chandel, 2012). Más aún, probablemente se requiera un aumento transitorio de radicales libres para afinar la señalización celular esencial en el mantenimiento adecuado de su fisiología (Ewald, 2018). Esto último se ha observado por ejemplo en la restricción dietética, que afecta profundamente a la longevidad (Ristow & Schmeisser, 2011).

El hecho de que la teoría de los radicales libres no pueda explicar, al menos completamente, el proceso de envejecimiento ha contribuido a que se hayan producido algunas modificaciones a la misma. La teoría de los radicales libres de la fragilidad (Viña, Borras, Abdelaziz, Garcia-Valles, & Gomez-Cabrera, 2013), por ejemplo, relaciona el estrés oxidativo con la fragilidad y el envejecimiento no exitoso, más que con la edad cronológica en sí misma.

El EO también se ha implicado en las denominadas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad cardiovascular (Di Minno et al., 2016; El Assar, Angulo, & Rodríguez-Mañas, 2013; Kiyuna, Albuquerque, Chen, Mochly-Rosen, & Ferreira, 2018; Münzel, Gori, Keaney, Maack, & Daiber, 2015), diabetes (Gerber & Rutter, 2017; Henriksen, Diamond-Stanic, & Marchionne, 2011; Newsholme, Cruzat, Keane, Carlessi, & de Bittencourt, 2016), insuficiencia renal crónica (Jha, Banal, Chow, Cooper, & Jandeleit-Dahm, 2016; Poulianiti et al., 2016), broncopatía crónica obstructiva (EPOC) (Singh et al., 2017; Zinellu, Zinellu, Fois, Carru, & Pirina, 2016), cataratas (Berthoud & Beyer, 2009; Katta, Katkam, & Geetha, 2013; Liu et al., 2017), artrosis (Lepetsos & Papavassiliou, 2016; Tantavisut et al., 2017; Tootsi, Märtson, Kals, Paapstel, & Zilmer, 2017), enfermedades neurodegenerativas (Chang et al., 2014; Dias, Junn, & Mouradian, 2013; Schrag et al., 2013) o cáncer (Andrisic et al., 2018; Kruk & Aboul-Enein, 2017; Kudryavtseva et al., 2016; Saha et al., 2017). También dos síndromes geriátricos clave para el envejecimiento exitoso y la longevidad como la fragilidad y la sarcopenia, están relacionados con el estrés oxidativo (Derbré, Gratas-Delamarche, Gómez-Cabrera, & Viña, 2014; Inglés et al., 2014; Soysal et al., 2017).

De lo expuesto anteriormente cabría esperar una progresiva acumulación del daño oxidativo con el envejecimiento, de manera que fuese mayor en edades más avanzadas. Sin embargo, algo singular ocurre en los sujetos que experimentan una longevidad extraordinaria como los centenarios. Algunos estudios han encontrado que al comparar con ancianos más jóvenes, el daño oxidativo que presentan estos últimos es mayor (Balbis et al., 2007; Belenguer Varea et al., 2015; Frisard et al., 2009; Paolisso et al., 1998). De hecho en una reciente revisión sistemática realizada por nosotros se concluye que la evidencia disponible sugiere que los individuos más longevos, como los centenarios, presentan menos daño oxidativo, especialmente menores niveles de biomarcadores de peroxidación lipídica en plasma (Belenguer-Varea et al., 2019).

1.6. FRAGILIDAD.

La fragilidad es un síndrome biológico de disminución en la reserva fisiológica y resistencia al estrés. Consecuencia del deterioro acumulado por el

organismo en múltiples sistemas, ocasiona un aumento de la vulnerabilidad a sufrir consecuencias desfavorables en términos de discapacidad o mortalidad. Puede ser predominantemente física, psicológica o una combinación de los dos componentes y es una condición dinámica que puede mejorar o empeorar con el paso del tiempo. Reconocer la fragilidad es importante tanto para los médicos como para gestores y responsables políticos porque plantea la posibilidad de detectar a un grupo de individuos con un riesgo aumentado de sufrir resultados adversos, como caídas, mayor morbilidad, dependencia física y psicosocial, mayores costes económicos, hospitalización y muerte (Fried et al., 2001; Hoogendijk et al., 2019).

Tabla I-2			
Característica		Definición - Respuesta	
¿Pérdida de peso?		Respuesta afirmativa a: ¿Ha perdido más de 10 libras (4.5Kg), de forma no intencionada, en el último año? Durante el seguimiento se calcula $(\text{Peso en el año anterior} - \text{Peso actual}) / (\text{Peso en el año anterior}) = K$, si $K \geq 0.05$ (de forma no intencionada) la respuesta es afirmativa	
¿Cansancio?		Utilizando la CES-D Depression Scale (Radloff, 1977), se leen: a) Me sentía como si cualquier cosa que hiciera fuera un esfuerzo: b) No puedo continuar. En la última semana con que frecuencia se sintió así: 0= Nunca o casi nunca (<1 día); 1= Alguna vez o poco tiempo (1-2 días); 2= Bastante tiempo (3-4 días); 3= La mayor parte del tiempo. Se considera afirmativa las respuestas 2 y 3.	
¿Baja actividad física?		Con la versión corta del Minnesota Leisure Time Activity questionnaire se calcula el gasto calórico semanal utilizando un algoritmo estandarizado. La respuesta es afirmativa en hombres por debajo de 383 Kcals/sem y mujeres con < 270 Kcals/sem	
¿Lentitud?		Afirmativo si tiempo empleado en andar 15 pies (4.572 m) igual o superior al punto de corte estratificado por género y talla:	
		Hombres Talla ≤ 173cm ≥7 seg. Talla > 173cm ≥6 seg.	Mujeres Talla ≤ 159cm ≥7 seg. Talla > 159cm ≥6 seg.
¿Debilidad?		Afirmativo si fuerza de presión palmar (Kg) menor del punto de corte estratificado por IMC y género:	
		Hombres IMC ≤ 24 ≤29 24.1-26 ≤30 26.1-28 ≤30 >28 ≤32	Mujeres IMC ≤ 23 ≤17 23.1-26 ≤17.3 26.1-29 ≤18 >29 ≤21

Tabla I-2: Criterios originales de fragilidad (Fried et al., 2001).

1.6.1. Definición.

En ausencia de un *gold standard* aceptado de forma universal, Fried y colaboradores presentaron una definición, denominada fenotípica, basada en los

siguientes 5 criterios: Fuerza de presión palmar disminuida, baja energía, disminución de la velocidad de la marcha, actividad física reducida y pérdida de peso no intencionada (Fried et al, 2001). Hablamos de fragilidad cuando se cumplen al menos 3 de estos criterios, de un estado de pre-fragilidad, que identifica un subconjunto de individuos con alto riesgo de progresión a fragilidad, cuando se presentan uno o dos criterios, y de individuos robustos cuando no se cumple ninguno de estos criterios (en la tabla I-2 se muestran los criterios originales de Fried). Esta definición fenotípica se ha correlacionado con resultados adversos y con parámetros clínicos importantes, y encuentra su razonamiento teórico en el “ciclo de la fragilidad” (figura I-1). Según esta hipótesis acerca de la historia natural de la fragilidad, la presencia de cualquiera de los 5 criterios de fragilidad (Fried) puede iniciar un ciclo vicioso que culminará en una agregación de eventos que pueden culminar en el desarrollo del síndrome completo (Xue QL 2011) . Con frecuencia la debilidad es la manifestación inicial, que junto a la lentitud y la actividad física reducida, preceden al cansancio y a la pérdida de peso. Aunque ninguno de los criterios se ha ponderado, se ha sugerido que la disminución de la velocidad de la marcha es la clave (Rothman et al, 2008). El ritmo con el cual progresa la fragilidad puede variar de forma dramática en los ancianos, entre formas repentinas y catastróficas en unos a formas lentamente progresivas en otros (Gill et al, 2006).

De forma alternativa también se ha considerado la fragilidad como un índice de riesgo, llamado índice de Fragilidad (IF), formado por una acumulación de déficits a lo largo del tiempo (Xue QL et al, 2008). Éste último tiene mayor sensibilidad como predicción de resultados desfavorables de salud (Rockwood et al, 2007). Se han propuesto métodos acerca de como se puede construir un índice de fragilidad con las bases de datos de salud existentes (Searle SD et al, 2008). Básicamente se trata de contar el número de déficits como un rango completo de problemas de salud que deben ser: Reconocibles clínicamente, representar un daño insuficientemente reparado y referido como déficit, y que pueden aparecer como síntomas, signos, alteraciones en datos de laboratorio, enfermedades o discapacidades. Para afrontar la heterogeneidad derivada de que los individuos no tienen porqué acumular los mismos déficits ni a la misma velocidad, los autores los contabilizan con escasa consideración a su naturaleza, y centrándose en si el

número de los mismos define la situación de riesgo. En este sentido, la acumulación de éstos es indistinguible de la pérdida de reserva fisiológica. La valoración geriátrica integral (VGI) es la manera más conveniente con la que los geriatras pueden recoger y contabilizar déficits. Para cualquier individuo, un IF basado en la VGI se calcula como el número de déficits que tiene, dividido por el número total de déficits posibles que se consideran. Se podría generar un IF casi de cualquier conjunto de variables relacionadas con la salud siempre que se cumplan algunos criterios (Searle SD et al, 2008). Los criterios para considerar un ítem como déficit son: ser adquirido, asociado con la edad, asociado con un resultado desfavorable y no debe tener una generalización precoz. Se han evaluado diferentes índices de fragilidad en diferentes poblaciones, con diferentes bases de datos, con variables no siempre superponibles y no siempre en igual número; y en todos ellos incrementos en los IF correspondientes se asocian de forma importante con un aumento del riesgo de muerte (Kulminski AM et al, 2008; Rockwood K et al, 2007). Dado que la acumulación de déficits se correlaciona intensamente con el riesgo de muerte, es razonable considerar esta acumulación, IF, como una estimación de la edad biológica.



Figura I-1: Ciclo de la fragilidad (Modificado de Fried et al, 2001).

1.6.2. Prevalencia.

La prevalencia del síndrome de fragilidad es muy variable en los estudios publicados (tabla I-3), y esta variabilidad depende fundamentalmente de las características de la población estudiada, de la definición empleada de fragilidad y, en el caso de que está última se base en Índices de Fragilidad tipo Rockwood, del punto de corte utilizado. Así en una revisión sistemática basada en 21 cohortes que incluyen 61.500 personas mayores residentes en la comunidad, la media global de fragilidad y pre-fragilidad fue del 10,7% y del 41,6% respectivamente. No obstante la prevalencia de fragilidad difiere de forma sustancial en las diferentes cohortes, de un 4% a un 59,1%. Los estudios que utilizan la definición fenotípica encuentran de forma consistente una menor prevalencia, por otra parte ésta es mayor en el sexo femenino y conforma aumenta la edad de los sujetos analizados (Collard, Boter, Schoevers, & Oude Voshaar, 2012). La localización geográfica es otro factor importante, ya que se observan variaciones en la prevalencia en función de ésta, incluso empleando los mismos criterios diagnósticos. Otra revisión sistemática de estudios, que utilizan los criterios de Fried, en sujetos de 65 o más años de edad de diferentes países del mundo, encuentra una prevalencia de fragilidad que va del 4,9% en Taiwan (donde había menos individuos de edad avanzada, menor institucionalización y se incluyeron menos mujeres) al 17% en Europa (Choi, Ahn, Kim, & Won, 2015). En población japonesa, la que más rápidamente está envejeciendo de todo el mundo, el porcentaje de frágiles, prefrágiles y robustos en mayores de 65 años es del 7,4%, 48,1% y 44,4% respectivamente; Siendo la prevalencia de fragilidad por grupos de edad de un 1,9%, 3,8%, 10,0%, 20,4%, y 35,1% para 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, y ≥ 85 años, respectivamente (Kojima et al., 2016). En Latinoamérica y el Caribe la prevalencia en mayores de 60 años oscila entre el 7,7% de Perú (Lima) y el 42,6% de Chile (Santiago), con una media del 19,6% (Da Mata et al., 2016). En Europa el estudio SHARE (Survey of Health, Aging and Retirement in Europe) realizado en 10 países europeos encontró en mayores de 64 años una prevalencia de fragilidad del 17% y de pre-fragilidad del 43,3% (en España del 27,3% y 50,9% respectivamente), con un gradiente norte-sur en el que tanto la fragilidad como la pre-fragilidad fueron más frecuentes en los países del sur, aunque controlando por nivel educativo, edad

y género las diferencias disminuyeron (Santos-Eggimann, Cuénoud, Spagnoli, & Junod, 2009). Centrándonos en España y en estudios que utilizan los criterios de Fried, el estudio de Leganés (Madrid) con sujetos de 75 o más años de edad, encontró fragilidad en el 9,3% de los hombres y el 30,9% de las mujeres, manteniéndose el sentido de la diferencia por género en todos los grupos de edad; 3,9% y 20,5% respectivamente en 70-79 años, 5% y 25,5% en 80-84 años y 21,1% y 45,7% en 85 o más. Dos de los criterios explicaban la mayor prevalencia en mujeres; la disminución en la velocidad de la marcha y cansancio (Fernandez-Bolaños et al., 2008). En el área de Peñagrande (distrito de Fuencarral, Madrid) el 10,3% de lo mayores de 64 años fueron frágiles, 8,1% en hombres y 11,9% en mujeres (Castell Alcalá et al., 2010). En el Estudio de Toledo el 8,4% de los mayores de 64 años fueron frágiles y el 41,8% prefrágiles, en este estudio no se encontraron diferencias por género debido, probablemente, a que algunos de los criterios se ajustaron por sexo (Garcia-Garcia et al., 2011). En Lleida, en sujetos de 75 o más años, el 9,6% fueron frágiles y el 47% prefrágiles, observándose una mayor prevalencia en mujeres, 12,5% y 52,7%, que en hombres, 5,2% y 38,7% (Jürschik et al., 2012). Por último en Albacete, en sujetos de 70 o más años, la prevalencia de fragilidad fue del 16,9% y de pre-fragilidad un 48,5%, aumentando la misma en el género femenino y en edades más avanzadas como en la mayoría de estudios (Abizanda et al., 2013).

Tabla I-3				
	Rango (%)	Pre-fragilidad (%)	Fragilidad (%)	Referencia
Africa				
Sur Africa		41,5	7,2	(Payne et al., 2017)
Ghana			37,9	(Biritwum et al., 2016)
Tabla I-3 (continuación)				
America				
Barbados	6,9-42,6		26,7	(Da Mata et al., 2016)
Brasil	8-40,6			Id
Chile			42,6	Id
Colombia	9,4-12,7			Id
Costa Rica			23,6	Id
Cuba	21,0-39,0			Id
Estados Unidos		44,6	6,9	(Fried et al., 2001)
Mexico	8,5-39,5			(Da Mata et al., 2016)
Perú	7,7-25,9			Id
República Dominicana			34,6	Id

Tabla I-3 (continuación)				
	Rango (%)	Pre-fragilidad (%)	Fragilidad (%)	Referencia
Venezuela			11	Id
Asia				
China			13,5	(Biritwum et al., 2016)
India			56,9	Id
Japón	4,6-9,5			(Kojima et al., 2016)
Korea		50,4	7,8	(Y. Lee et al., 2014)
Rusia			30,8	(Biritwum et al., 2016)
Taiwan		40,0	4,9	(C. Y. Chen, Wu, Chen, & Lue, 2010)
Europa				
Alemania	5,8-27,3	34,6	12,1	(Santos-Eggimann et al., 2009)
Austria		40,7	10,8	Id
Dinamarca		38,4	12,4	Id
España		50,9	27,3	Id
Francia		43,6	15,0	Id
Grecia		44,9	14,7	Id
Holanda		38,5	11,3	Id
Irlanda		43,0	6,0	(O'Halloran, Finucane, Savva, Robertson, & Kenny, 2014)
Italia		45,6	23,0	(Santos-Eggimann et al., 2009)
Reino Unido			8,1	(Hubbard, Lang, Llewellyn, & Rockwood, 2010)
Suecia		45,3	8,6	(Santos-Eggimann et al., 2009)
Suiza		46,5	5,8	Id

Tabla I-3: Fragilidad prevalencia.

1.6.3. Transiciones de fragilidad.

La fragilidad es un proceso dinámico con frecuentes transiciones entre sus diferentes estados a lo largo del tiempo. En el Cardiovascular HealthStudy la incidencia de fragilidad a 4 años en los sujetos inicialmente no frágiles fue del 7,2% (Fried et al., 2001). En el estudio de New Haven (Connecticut) se siguió durante 54 meses a 754 personas de 70 o más años, que vivían en la comunidad y que

inicialmente no precisaran ayuda en 4 actividades básicas de la vida diaria (ducha, vestido, transferencias desde una silla y deambulaci3n en domicilio). Durante este tiempo el 57,6% tuvo al menos 1 transici3n entre alguno de los restantes estados de fragilidad. En los pacientes frágiles la probabilidad de cambiar a prefrágil disminuía con el tiempo mientras aumentaba la probabilidad de morir. Prácticamente ningún paciente frágil volvi3 a ser robusto en ninguna de las valoraciones realizadas (18, 36 y 54 meses). De forma similar pocos participantes pasaron de ser no frágiles a frágiles en un único intervalo. Finalmente la probabilidad de fallecer result3 de 3 a 5 veces superior en las personas frágiles respecto a los robustos o prefrágiles.

En resumen las transiciones a estados de mayor fragilidad son más comunes que a la inversa, como puede verse en la tabla I-4, y la probabilidad de cambiar de frágil a no frágil es muy baja, siendo las transiciones entre los estados de fragilidad muy dependiente del estado previo de un individuo (Gill, Gahbauer, Allore, & Han, 2006). Así, por ejemplo, para cualquier valor de Índice de Fragilidad, los pacientes con mejor nivel de movilidad tuvieron más probabilidad de permanecer estables o mejorar (Fallah et al., 2011). Los pacientes prefrágiles con niveles altos de 25-hidroxivitamina D presentaron más posibilidades de recuperarse que de declinar, fenómeno que no parece ocurrir en los frágiles (Shardell et al., 2012). Del mismo modo, la probabilidad de recuperar la situaci3n previa disminuy3 con las hospitalizaciones (Gill, Gahbauer, Han, & Allore, 2011) y tanto la diabetes mellitus con complicaciones microvasculares como un nivel educativo bajo fueron predictores de progresi3n negativa en cualquier estado (Espinoza, Jung, & Hazuda, 2012).

Tabla I-4			
Transici3n	18 meses	36 meses	54 meses
No frágil a:			
No frágil	51.5	54.8	47.5
Prefrágil	40.1	37.3	43.3
Frágil	4.2	6.3	5.8
Muerte	4.2	1.6	3.3
Prefrágil a:			
No frágil	11.9	16.5	9.5
Prefrágil	58.3	55.1	57.7
Frágil	24.9	25.0	26.1
Muerte	4.9	3.5	6.7
Frágil a:			
No frágil	0.0	0.0	0.9

Tabla I-4 (continuación)			
Transición	18 meses	36 meses	54 meses
Prefrágil	23	17.9	12.9
Frágil	63.9	66	66.1
Muerte	13.1	16	20.1

Las tasas de transición se calcularon en los pacientes que tuvieron datos en fragilidad o muerte en cada una de los puntos de seguimiento. Modificado de (Gill et al., 2006).

Tabla I-4: Tasa de Transiciones de fragilidad por intervalo de seguimiento (%).

Otros trabajos han encontrado hallazgos similares y añaden factores que influyen en las transiciones. En un estudio realizado en China las mujeres tienen menor probabilidad de progresar a fragilidad que los hombres. Las hospitalizaciones, la edad avanzada, el antecedente previo de ictus, la menor función cognitiva, la presencia de diabetes y artrosis se asociaron con empeoramiento o menor mejoría. La edad avanzada, la enfermedad neoplásica previa, el número de hospitalizaciones, las enfermedades pulmonares y el ictus fueron factores de riesgo para empeorar en los robustos; por el contrario un mayor nivel socioeconómico fue protector en robustos (J. S. W. Lee, Auyeung, Leung, Kwok, & Woo, 2014).

En Europa, en el estudio Progeto Veneto Anziani (Trevisan et al., 2017) las mujeres robustas y pre-frágiles tuvieron más probabilidades de transicionar a frágiles que los hombres. La posibilidad de mejorar en 4 años, quedó prácticamente limitada a los sujetos con niveles intermedios de fragilidad (prefrágiles) y fue mínima en los frágiles. La mortalidad aumentó conforme lo hacía el nivel de fragilidad y durante el periodo de estudio el 38,1% de los participantes permanecieron en su estado basal, el 36,5% tuvo una transición en su estado previo de fragilidad, el resto de la muestra murió durante ese periodo. Los factores que aumentaron las posibilidades de mejorar fueron: el sobrepeso, el consumo leve-moderado de alcohol, un buen nivel educativo, y el hecho de vivir solo. Por el contrario disminuyeron las posibilidades de mejora: la edad, el bajo peso, la presencia de deterioro cognitivo, el hecho de ser exfumador o fumador activo, unos ingresos mensuales $\geq 500\text{€}$, los niveles de 25-hidroxivitaminaD $< 75\text{nmol/L}$, la presencia de hiperuricemia, una puntuación en el *Short Physical Performance Battery Score* < 8 . Los factores que aumentaron la mortalidad fueron: la edad, el bajo peso, la presencia de diabetes mellitus, anemia, enfermedad cardiovascular, cáncer y deterioro cognitivo, el hecho de ser fumador activo, unos

ingresos mensuales $\geq 500\text{€}$, la pérdida auditiva, los niveles de 25-hidroxivitaminaD $< 75\text{nmol/L}$, la dependencia en actividades básicas de la vida diaria, la dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria, una puntuación en el *Short Physical Performance Battery Score* < 8 , y tomar más de 3 fármacos diariamente.

El grupo que más transiciones suele experimentar es el de los prefrágiles. El 42,5% de los mismos presentan transiciones anualmente, el 54,1 % hacia una mejoría y el 45,9 % hacia una peor situación. Las personas con valores basales bajos de fuerza de presión palmar, presentan una mayor probabilidad de empeorar en las transiciones. Por otra parte entre las personas que mejoraron, aquellas con el criterio de pérdida de peso y de actividad física reducida, tienen menos probabilidades de mejorar. En resumen los resultados de fuerza de presión palmar más bajos, la pérdida de peso y la escasa actividad física fueron las variables que se asociaron con las transiciones, empeorando el nivel de fragilidad u obstaculizando su mejora (Lanziotti Azevedo da Silva et al., 2015).

1.6.4. Fragilidad y pronóstico.

Los resultados de una extensa revisión sistemática y meta-análisis basada en 31 estudios prospectivos que estudiaron 13 resultados desfavorables en salud y 158.764 personas residentes en la comunidad, mostraron que la fragilidad aumentaba significativamente el riesgo de sufrir eventos desfavorables (Vermeiren et al., 2016). En el análisis se tuvo en cuenta los eventos analizados por cada estudio y que, en los mismos, los criterios empleados para detectar la fragilidad fueran: el enfoque físico o fenotípico (Fried), la acumulación de déficits (tipo Rockwood), o el multidominio. En ésta última categoría se consideraron estudios que consideraran para la detección de la fragilidad tanto las características físicas, médicas (por ejemplo fármacos), psicológicas, sociales y/o ambientales, junto a las de tipo del indicador o escala de fragilidad de Tilburg (Gobbens, Van Assen, Luijkx, & Schols, 2012). El meta-análisis se realizó de forma separada para OR y HR/(Riesgo Relativo (RR)), según la medida aportada por los estudios (ver tabla I-5). Los resultados evaluados con más frecuencia fueron la mortalidad, las hospitalizaciones, la institucionalización, y la discapacidad en actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y en actividades básicas de la

vida diaria (ABVD). La fragilidad se asoció de forma prospectiva a todos estos resultados. Otras variables como el deterioro cognitivo o la satisfacción vital fueron escasamente evaluados en los artículos. Dependiendo del resultado estudiado, las medidas de asociación variaron según el instrumento utilizado para medir la fragilidad. Las tres formas evaluadas para medir la fragilidad: la física, el multidominio y la acumulación de déficits, predijeron mortalidad de forma significativa. El riesgo de hospitalización también fue positivamente significativo con las tres, mientras que el riesgo de institucionalización no. En este caso los métodos de acumulación de déficits parecen significativamente superiores. La capacidad de predicción de discapacidad en ABVD y en AIVD fue positiva con instrumentos de orientación física o multidominio. En el caso de las caídas el incremento del riesgo se evidenció en estudios de enfoque físico. Las fracturas fueron valoradas de forma variable entre los estudios, el meta-análisis mostró que la fragilidad aumentó el riesgo de fracturas en estudios que utilizaron instrumentos con un enfoque físico. Otro hecho interesante fue que la pre-fragilidad también aumentaba la probabilidad de sufrir consecuencias desfavorables en prácticamente todos los resultados analizados, aunque en general las probabilidades eran menores que para la fragilidad.

Resultado	Categoría		OR (IC95%)	HR/RR (IC95%)
Mortalidad	Fragilidad	Total:	2.55 (1.76-3.70)	2.01 (1.82-2.22)
		0-12m	1.33 (1.11-1.60)	2.10 (1.38-3.19)
		12-24m	2.31 (1.55-3.45)	
		24-60m	3.25 (2.14-4.94)	1.57 (1.43-1.72)
		>60m	2.17 (1.22-3.86)	2.14 (1.60-2.87)
	Pre-fragilidad	Total:	1.76 (1.36-2.28)	1.47 (1.32-1.62)
Hospitalización	Fragilidad	Total:	1.97 (1.58-2.46)	1.23 (1.07-1.40)
		0-12m	2.03 (1.51-2.74)	1.24 (1.14-1.35)
		12-24m	2.77 (1.31-5.84)	
	Pre-fragilidad	Total:	1.53 (1.19-1.96)	1.15 (1.06-1.24)
Institucionalización	Fragilidad	Total:	1.69 (1.02-2.81)	1.67 (1.47-1.89)
		0-12m	1.22 (0.89-1.89)	2.04 (1.58-2.63)
		24-60m	4.13 (1.90-8.97)	1.43 (1.28-1.59)
		>60m		1.73 (1.26-2.37)
	Pre-fragilidad	Total:		1.55 (1.26-1.91)
Dependencia ABVD	Fragilidad	Total:	2.13 (1.76-2.59)	1.67 (1.45-1.92)
		0-12m	1.92 (1.32-2.80)	
		12-24m	1.27 (1.19-1.36)	
		24-60m	2.17 (1.60-2.95)	1.65 (1.40-1.95)
		>60m	2.27 (1.20-4.30)	1.61 (1.46-1.77)
	Pre-fragilidad	Total:	1.86 (1.35-2.56)	1.59 (1.44-1.75)
Dependencia AIVD	Fragilidad	Total:	3.06 (2.13-4.39)	
		0-12m	3.49 (2.62-4.65)	
		24-60m	2.08 (1.58-2.75)	

Tabla I-5 (continuación)				
Resultado	Categoría		OR	HR/RR (IC95%)
		>60m	1.86 (1.62-2.12)	
	Pre-fragilidad	Total:	2.30 (1.95-2.72)	
Limitación física	Fragilidad	Total:	3.63 (2.14-6.16)	
	Pre-fragilidad	Total:	1.81 (1.41-2.33)	
Caídas	Fragilidad	Total:	2.06 (1.28-3.34)	1.24 (1.12-1.37)
		0-12m	2.27 (1.51-3.41)	1.56 (1.15-2.11)
		24-60m	1.31 (0.68-2.52)	1.19 (1.05-1.36)
		>60m	1.10 (0.72-1.67)	1.15 (1.05-1.26)
	Pre-fragilidad	Total:	1.31 (0.89-1.93)	1.17 (1.05-1.30)
Fracturas	Fragilidad	Total:	3.64 (1.53-8.67)	1.59 (1.27-1.20)
	Pre-fragilidad	Total:	1.22 (0.54-2.76)	1.18 (1.08-1.29)
		0-12m		1.69 (1.27-2.24)
		24-60m	2.78 (1.29-5.99)	
		>60m		1.23 (1.13-1.35)
Deterioro cognitivo	Fragilidad	Total:		1.47 (1.23-1.76)
Menor satisfacción vital	Fragilidad	Total:	3.88 (1.61-9.35)	
	Pre-fragilidad	Total:	1.94 (0.94-4.00)	
OR: Odds Ratio, HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza, m: Meses, ABVD: Actividades básicas de la vida diaria, AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria. Datos extraídos de: (Vermeiren et al., 2016)				

Tabla I-5: Consecuencias de la Fragilidad.

1.6.5. Heredabilidad de la fragilidad.

El hecho de si la base genética afecta a la situación individual de fragilidad y hasta qué punto, es todavía objeto de estudio. Resultados del Longitudinal Study of Aging Danish Twins (LSADT) sugieren que un 43% (95% IC, 31-53%) de la variación observada en el Robustness Index Ratio (RIR), que toma valores más elevados para menores índices de fragilidad, podría ser explicada por efectos genéticos aditivos. Con una tendencia a que esta influencia genética sea mayor en hombres que en mujeres y también en sujetos más ancianos (tabla I-6) (Dato et al., 2012).

Tabla I-6		
Género	Edad	A ² (95% IC) heredabilidad
Todos	Todas	0.43 (0.31-0.53)
Hombres	Todas	0.53 (0.37-0.65)
	<77.7a	0.38 (0.14-0.55)
	≥77.7a	0.72 (0.51-0.83)
Mujeres	Todas	0.29 (0.11-0.44)
	<77.7a	0.28 (0.06-0.47)
	≥77.7a	0.27 (0.05-0.46)
RIR: Robustness Index Ratio, las covariables principales del mismo son la fuerza de prensión palmar, la puntuación del Mini Mental (MMSE), actividades de la vida diaria (ADL) y la autovaloración de salud (SRHS); A ² : Parámetro genético aditivo; IC: Intervalo de confianza; a: Años. Datos tomados de (Dato et al., 2012)		

Tabla I-6: Heredabilidad del RIR, mejor modelo ajustado.

Estos datos pueden sugerir que la fragilidad en los hombres tiene un sustrato genético importante mientras que en las mujeres es posible que dependa más de factores ambientales. Estudios previos sobre muestras de la misma cohorte LSADT mostraron que el componente heredado de la fuerza de presión palmar podía ser de un 52% en ambos sexos (Frederiksen et al., 2002). El efecto era más modesto, un 10% en hombres y un 35% en mujeres, para la funcionalidad física (Christensen, Frederiksen, Vaupel, & McGue, 2003). Para el estado cognitivo entre un 26-54% en la variación en el MMSE y otras medidas de función cognitiva (McGue & Christensen, 2001). Un 25% para la situación de salud autorreferida (SRHS de sus siglas en inglés) (Christensen, Holm, McGue, Corder, & Vaupel, 1999). Estos datos sugieren que la mayoría de la heredabilidad observada en la fragilidad podría relacionarse con la fuerza de presión palmar. Esto implicaría que la herencia de la fragilidad debe depender de la de sus componentes estableciéndose interacciones entre ellos, diferentes factores biológicos y genéticos. Éstos factores podrían actuar mediante vías de acción centrales (afectando a la fuerza muscular o la función cognitiva por ejemplo) o indirectamente a través de genes relacionados con la capacidad homeostática del organismo. Por otra parte esta herencia podría diferir en función de la población estudiada (Dato et al., 2012).

En un estudio diseñado para identificar genes y polimorfismos de un único nucleótido (SNPs de sus siglas en inglés) relacionados con fragilidad, realizado con una muestra de mujeres del Women's Health and Aging Studies (WHAS) I y II, se estudiaron 134 genes candidatos y 1354 SNPs. Aunque después del ajuste estadístico correspondiente para un estudio de comparaciones múltiples las asociaciones no alcanzaron significación estadística, los resultados parecían apoyar la existencia de una base genética para el síndrome de fragilidad. De los genes estudiados, 11 estuvieron representados en el Top 20 de los SNPs asociados de forma más relevante con fragilidad. Muchos de estos estuvieron involucrados en vías de regulación de transcripción y de apoptosis y podrían actuar a modo de puente entre las mismas codificando proteínas axiales en ellas. Esto sugiere que proteínas relacionadas con la apoptosis y vías de transcripción y biosíntesis podrían jugar un papel importante en el desarrollo de fragilidad y en el deterioro en la edad avanzada (Ho et al., 2011).

En un estudio de asociación genética con el índice de fragilidad como medida fenotípica, en 3.160 personas mayores de 50 años residentes en la comunidad, el English Longitudinal Study of Ageing (ELSA), se seleccionaron previamente genes involucrados en la biosíntesis de hormonas esteroideas y vías inflamatorias con 620 SNPs (Mekli, Marshall, Nazroo, Vanhoutte, & Pendleton, 2015). La asociación más significativa fue con el gen de la IL-18, y con menor fuerza en los de la IL-12, LRP1 y SELP genes. Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que los fenómenos inflamatorios implicados en la fragilidad puedan tener también cierta base genética. En otro estudio, realizado sobre la misma muestra del estudio ELSA, se identificaron SNPs asociados con fragilidad en los genes del TNF, de la Proteín tirosina fosfatasa (PTPRJ) Mutación Ataxia Telangiectasia (ATM) y de la Catecol-O-metiltransferasa (COMT) (Mekli, Nazroo, Marshall, Kumari, & Pendleton, 2016). No obstante ninguna de las asociaciones encontradas en los dos estudios mantuvieron la significación estadística tras aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Tal como señala un reciente trabajo, hay bases científicas suficientes para apoyar la idea de que determinantes genéticos influyen en la fragilidad, aunque posiblemente factores de índole ambiental y de estilo de vida aporten la contribución más importante (Viña et al., 2016). Además de los genes propiamente dichos, en el funcionamiento del genoma humano hay que considerar también otros dos niveles que resultan importantes. Por una parte innumerables genes dentro de hileras extensas de ADN no codificador, al no determinar proteínas se habían considerado como residuos inútiles de la evolución. Hoy se sabe que dan lugar a ARN activos, que alteran el comportamiento de los genes codificadores, y que el funcionamiento incorrecto de estos genes, previamente considerados no codificantes, puede tener consecuencias desfavorables. Otro mecanismo, de importancia presumiblemente mayor que el anterior, se encuentra en la capa epigenética de información almacenada en las proteínas y metabolitos que rodean y se adhieren al ADN. Estas señales epigenéticas, que no alteran la secuencia del ADN subyacente, pueden, principalmente a través de la metilación del ADN y la remodelación de la cromatina debida a modificaciones en las histonas, modificar la expresión de los genes afectando de forma importante a la salud. Incluso se postula que algunas características epigenéticas puedan heredarse de padres a hijos

(Harvey, Chen, & Jarosz, 2018; Yu, Wang, & Moazed, 2018). Con la edad se puede producir una hipermetilación en regiones promotoras de genes específicos que disminuya los niveles de los correspondientes ARNm. Esta hipermetilación se ha visto en genes involucrados en la regulación del ciclo celular, en la invasión de células tumorales, y en la reparación del DNA o la apoptosis. En un estudio realizado en 318 personas (144 hombres y 174 mujeres) con edades comprendidas entre los 65 y los 105 años que vivían en Calabria (sur de Italia), no se observó correlación entre los niveles globales de metilación del DNA y la edad. Los frágiles tuvieron menores niveles de metilación que los robustos y prefrágiles, en sujetos de mediana edad pero no en por encima de los 90 años (Bellizzi et al., 2012). En los sujetos que se volvieron frágiles durante los 7 años de seguimiento, los niveles de metilación del DNA disminuyeron de forma significativa respecto a los iniciales.

1.7. SARCOPENIA.

1.7.1. Definición.

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y fuerza con riesgo de presentar resultados adversos en términos de discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad (Delmonico et al., 2007). El EWGSOP (Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada) en sus primeras recomendaciones proponía basar su diagnóstico en la demostración en primer lugar de una masa muscular baja, y posteriormente de una función muscular deficiente (fuerza o rendimiento) (Cruz-Jentoft et al., 2010). En su última actualización publicada recientemente se establece una nueva aproximación al diagnóstico: La demostración de una fuerza muscular disminuida define la probable sarcopenia, y el diagnóstico se confirma con la posterior presencia de una masa muscular baja. Cuando tanto la fuerza como la masa muscular son bajas y el rendimiento muscular es deficiente la sarcopenia se considera severa (Cruz-Jentoft et al., 2018).

1.7.2. Prevalencia.

La prevalencia de la sarcopenia varía en función de diferentes localizaciones geográficas, de los grupos de edad y del ámbito (en la comunidad, hospitales, instituciones...) estudiado. Así en una revisión sistemática osciló de un 1% a un 29% en ancianos residentes en la comunidad, 14-33% en centros de cuidados a largo plazo, y un 10% en hospitales de agudos (Cruz-Jentoft et al., 2014). Se ha señalado que la sarcopenia es una condición que sufre cambios dinámicos, pudiéndose observar un deterioro o una mejoría en la misma con el paso del tiempo. En un estudio a los 2 años de seguimiento, un 6% de los pacientes sin sarcopenia al inicio del mismo la desarrollaban, y un 18,8% de los inicialmente sarcopénicos revertían a la normalidad. A los 4 años de seguimiento los porcentajes fueron del 6,3% y 14,1% respectivamente, siendo la incidencia anual del 3,1%. Después del análisis multivariante las variables asociadas con la incidencia fueron: la mayor edad, el género femenino, la presencia de EPOC o ictus, la menor actividad física, el deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria y el menor índice de masa corporal. Por otra parte, una menor edad, sexo femenino (ser mujer se asoció a mayor incidencia pero también a mayor reversibilidad de la misma), un mayor índice de masa corporal y la ausencia de deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria se asociaron con su reversibilidad (Yu, Wong, et al., 2014).

1.7.3. Etiología y fisiopatología.

Como se ha mencionado previamente, en la etiología de la fragilidad se imbrican factores genéticos, fisiológicos y ambientales. Para que el músculo presente una masa adecuada y pueda desempeñar su función con normalidad, es importante que determinados factores reguladores del crecimiento muscular mantengan un equilibrio dinámico idóneo (tabla I-7). Un desequilibrio hacia los factores negativos subyace en el mecanismo principal de la sarcopenia (Woo, 2017).

Tabla I-7	
Positivos	Negativos
Bone morphogenic proteins (BMP)	Transforming growth factor b (TGFB)
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	Myostatin
Follistatin (FST)	Activins A and B
Irisin	Growth and differentiating factor (GDF-15)
Modificado de (Woo, 2017)	

Tabla I-7: Reguladores de la función y masa muscular.

Con el envejecimiento tienen lugar cambios en la estructura de las fibras musculares, en la unión neuromuscular y en las propiedades contráctiles. El metabolismo proteico muscular se altera con un anabolismo deficiente, puede aparecer daño oxidativo mitocondrial, aumento de citosinas inflamatorias, resistencia hormonal, mal estado nutricional y disminución de la actividad física, todo lo cual, agravado por posibles cambios morfológicos o procesos degenerativos, conduce a una pérdida importante de unidades motoras. En las figura I-2 se muestran los cambios en la masa y función muscular relacionados con el envejecimiento.

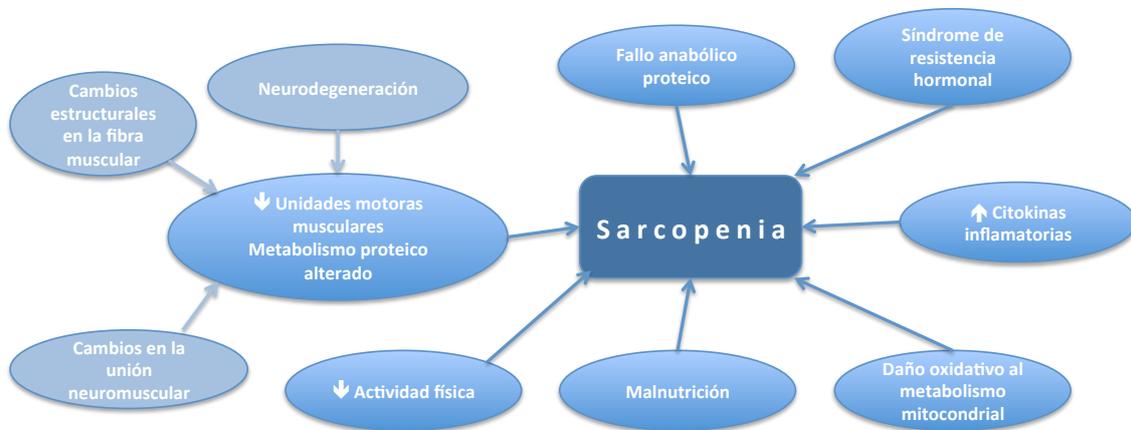


Figura I-2: Cambios musculares con el envejecimiento (Modificado de Woo, 2017).

Los factores modificables más importantes relacionados con el desarrollo de la sarcopenia son los nutricionales y la inactividad física. Con el envejecimiento es común que ocurra una disminución del apetito y de la ingesta en relación con una serie de cambios como la alteraciones en el olfato, el gusto, una pobre salud oral, un retraso en el vaciamiento gástrico y niveles elevados de colecistoquinina, la presencia de demencia, depresión o dependencia, así como alteraciones en los niveles y función del neuropéptido Y en el sistema nervioso central o una reducción en los niveles de óxido nítrico (Morley & Farr, 2008). Éstos factores relacionados con la anorexia en el envejecimiento acaban propiciando una reducción en la ingesta calórica y proteica con deletéreas consecuencias, especialmente a nivel muscular. En el caso de las proteínas, la ingesta debe superar una cantidad suficiente para compensar el balance nitrogenado, lo que supone, en ausencia de contraindicaciones, al menos unos 1,2 g/Kg de peso corporal al día (Chan, Leung, Woo, & Kwok, 2014; Houston et al., 2008; Paddon-Jones &

Rasmussen, 2009; Volkert & Sieber, 2011). La inactividad física, por otra parte, predispone a una pérdida de masa y fuerza muscular. En una persona mayor sana, 10 días de reposo en cama puede provocar una pérdida apreciable de fuerza y potencia muscular y de capacidad aeróbica (Kortebein et al., 2008), incluso una reducción en la deambulación, en términos de pasos/día, puede provocar una reducción apreciable de masa y fuerza muscular (Bell, von Allmen, Devries, & Phillips, 2016). Todos estos factores influyen en la pérdida de masa muscular con el envejecimiento. Se calcula que el porcentaje de masa muscular esquelética disminuye de un 45% entre los 21 y 30 años a solo un 27% por encima de los 70 años (Tan, Liu, Lei, Papasian, & Deng, 2012). Pero no es únicamente una cuestión de reducción de cantidad de músculo, también ocurren cambios importantes en las características del mismo.

Aproximadamente un 20% del peso muscular es proteína, la mayoría de la cual es actina y miosina. Las fibras musculares se dividen en tres categorías de acuerdo con las isoformas de la cadena pesada de miosina y el mecanismo de producción de energía: fibras de tipo I, IIA y IIX (previamente denominadas IIB). Las fibras de tipo I poseen una contracción lenta y una resistencia elevada, mientras que las tipo IIX tienen una contracción muy rápida y poca resistencia. Las tipo IIA se contraen más rápido que las tipo I pero menos que las IIX. La función muscular se encuentra estrechamente relacionada con el porcentaje de cada una de estas proteínas. La sarcopenia se asocia especialmente con una reducción en la proporción y en el volumen de las fibras de tipo II. Esto ocasiona una disminución en la efectividad de la contracción muscular con el envejecimiento (Tan et al., 2012).

1.7.4. Consecuencias.

La reducción en masa muscular ocasiona un aumento de la resistencia a la insulina y de la cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir en un tiempo determinado (vO_2 máx), junto con la disminución en la fuerza y potencia muscular. Todo ello provoca el inicio de una cascada de eventos adversos (figura I-3) que se refuerzan unos a otros en una espiral descendente que conducen a una pobre calidad de vida, la dependencia, una mayor utilización de recursos, ingresos hospitalarios, institucionalización y

mayor mortalidad (Al Snih, Markides, Ottenbacher, & Raji, 2004; Chalhoub et al., 2015; Gale, Martyn, Cooper, & Sayer, 2007; Janssen, 2006; Landi et al., 2012; Lang et al., 2010; Rantanen et al., 1999; Visser et al., 2005; Yu, Leung, & Woo, 2014).

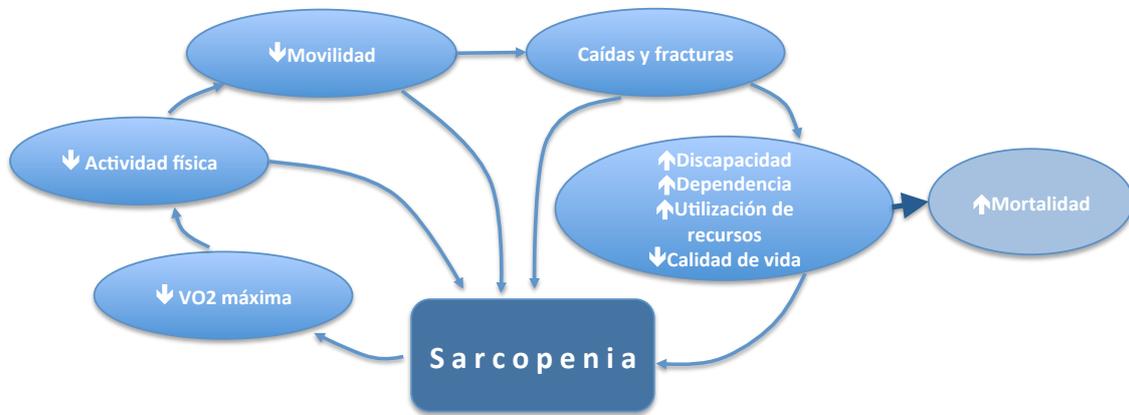


Figura I-3: Círculo vicioso de la Sarcopenia (Modificado de Woo, 2017).

Una situación particular que merece la pena destacar es la obesidad sarcopénica, ésta es una entidad clínica caracterizada por una cantidad excesiva de grasa/tejido adiposo en presencia de una masa muscular reducida. Su patogenia es aditiva a la sarcopenia debido a la lipotoxicidad en el tejido muscular que provoca una resistencia anabólica en el mismo con consecuencias cardiovasculares, metabólicas y funcionales, que llevan por ejemplo a que los hombres con obesidad sarcopénica muestren la mayor mortalidad por todas las causas (Atkins et al., 2014). Aunque no hay una definición universal, podemos hablar de obesidad sarcopénica en presencia de unos valores de masa muscular apendicular en límites de sarcopenia, junto a un índice de masa corporal dentro de la categoría de obesidad.

1.7.5. Sarcopenia, Fragilidad, Caquexia.

La pérdida de masa muscular es también un hecho principal de la caquexia en diferentes neoplasias y enfermedades crónicas. Aunque la caquexia también se acompaña de anorexia, inflamación, resistencia a la insulina y un aumento del catabolismo proteico muscular, es un síndrome que no afecta únicamente a personas ancianas y las citoquinas inflamatorias como el TNF-alfa e IL-6 se encuentran mucho más elevadas que en la sarcopenia (Evans et al., 2008).

La fragilidad y la sarcopenia están muy relacionadas, como se ha visto previamente. La fragilidad traduce un fallo del organismo para resistir factores estresantes. Los dos síndromes influyen de forma similar en la función física y la independencia, y comparten características clínicas y patología subyacente, como la debilidad muscular y peores resultados en pruebas físicas, con un incremento de la actividad inflamatoria. De manera que podríamos considerar la fragilidad como un síndrome geriátrico multidimensional en cuyo aspecto físico está incluida la sarcopenia, que podría ser su precursora (Wilson, Jackson, Sapey, & Lord, 2017).

1.7.6. Diagnóstico.

Como se ha comentado anteriormente y según los nuevos criterios, necesitamos demostrar una fuerza muscular disminuida y la presencia de una masa muscular baja para tener el diagnóstico de sarcopenia, además un rendimiento muscular deficiente permite catalogar la sarcopenia como severa (Cruz-Jentoft et al., 2018).

Aunque las extremidades inferiores son más importantes que las superiores para la marcha y la función física, la fuerza de presión palmar es el método más utilizado en la literatura médica para medir la fuerza muscular. Al realizar la prueba hay que tener en cuenta que factores no relacionados con el músculo, como la motivación y la cognición, pueden dificultar la misma. La fuerza de prensión manual es fácil de medir y guarda una estrecha relación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores, el área muscular transversal en la pantorrilla, y es un marcador clínico de movilidad reducida y un mejor factor predictivo de resultados clínicos que una masa muscular baja (Chiles Shaffer et al., 2017; Lauretani et al., 2003). De hecho hay una relación lineal entre la fuerza de prensión basal y la aparición de discapacidad en relación con las actividades cotidianas (Al Snih et al., 2004).

La masa muscular se suele valorar principalmente mediante técnicas de imagen corporal, como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), y el análisis de bioimpedancia. También se han utilizado otros métodos como los basados en medidas antropométricas, o en cálculos de la cantidad total o parcial de potasio en

tejidos bandos sin grasa, pero por diferentes motivos no se recomiendan para uso habitual en el diagnóstico de la sarcopenia.

Existen distintas pruebas con las que se puede valorar el rendimiento físico, entre ellas, el *Short Physical Performance Battery Score* (SPPB), la velocidad de la marcha habitual, y la prueba cronometrada de levantarse y andar son probablemente las más utilizadas.

- La escala SPPB es una combinación de pruebas que evalúan el equilibrio, la marcha, la fuerza y la resistencia mediante el examen de la capacidad de una persona de mantenerse de pie con los pies juntos al lado de otro, en semitándem y en tándem, el tiempo que se tarda en caminar una distancia de 2,4 m y el tiempo necesario para levantarse de una silla y volver a sentarse cinco veces (Guralnik et al., 1994). Ha sido utilizada con personas de edad avanzada en numerosos estudios tanto de sarcopenia como de fragilidad, y puede emplearse como medida de referencia del rendimiento físico tanto en investigación como en la práctica clínica (Veronese, Stubbs, et al., 2017).

- La velocidad de la marcha parece tener una relación no lineal con la fuerza de las piernas, y esta relación puede explicar cómo pequeños cambios en la capacidad fisiológica pueden tener efectos importantes sobre el rendimiento en adultos frágiles, mientras que cambios importantes en la capacidad tienen un efecto escaso o nulo en adultos sanos (Buchner, Larson, Wagner, Koepsell, & de Lateur, 1996). Estudios posteriores han encontrado que la velocidad de la marcha tiene valor predictivo de la aparición de discapacidad, episodios de salud adversos y mortalidad (Cesari et al., 2009; Guralnik et al., 2000; Studenski et al., 2011). La velocidad de la marcha se suele medir como la distancia recorrida (normalmente entre 4 y 6 metros) dividido por el tiempo empleado en recorrerla a la velocidad habitual de la persona examinada. Diferentes estudios utilizan en ocasiones recorridos mayores o menores que se pueden convertir en la velocidad equivalente para distancias de 4 ó 6 metros, empleando ecuaciones apropiadas, para facilitar la comparación de los mismos (Dam et al., 2014; Guralnik et al., 2000).

En la prueba de levantarse y andar (Get Up and Go o GUG de sus siglas en inglés) se valora si una persona presenta dificultad o inestabilidad al levantarse de

un silla, caminar 3 metros, girar, volver a la silla y sentarse, y es una prueba muy utilizada para valorar el riesgo de caídas (Mathias, Nayak, & Isaacs, 1986). La prueba cronometrada (TGUG de sus siglas en inglés), tiene una correlación elevada con la funcionalidad, movilidad y la velocidad de la marcha (Podsiadlo & Richardson, 1991). La TGUG, utilizada en la evaluación geriátrica, puede servir como medición del rendimiento. Tanto el TGUG como la velocidad de la marcha predicen deterioro funcional, dependencia y caídas en ancianos que viven en la comunidad. La velocidad de la marcha por sí sola predice los resultados tan bien como al TGUG, y la combinación de las dos no aumenta su capacidad predictiva. Clínicamente ambas son más útiles cuando se compara a los sujetos con una velocidad media o alta frente a los más lentos, éstos últimos tienen un riesgo mayor en todos los resultados (Viccaro, Perera, & Studenski, 2011).

1.7.7. Heredabilidad de la Sarcopenia.

Las diferencias individuales en masa y fuerza muscular se pueden deber a factores ambientales, genéticos o interacciones gen-ambiente. Ambas variables son los dos componentes de la sarcopenia más utilizados en estudios genéticos con un rango de heredabilidad variable según diferentes trabajos. Análisis en diferentes poblaciones sugieren la existencia de múltiples genes que, aunque con efectos moderados, influyen en la masa magra corporal. Con respecto a la fuerza muscular, estudios en gemelos sugieren una herencia entre un 30 y un 85%, dependiendo de las condiciones de la medida de fuerza (Thomis et al., 1998; Zhai et al., 2004). De forma más específica la heredabilidad de la fuerza de presión palmar puede estar entre el 30-52% (Arden & Spector, 1997; Frederiksen et al., 2002), 31-78% para la fuerza del cuádriceps (Thomis et al., 1998; Tiainen et al., 2004) y 42-64% para la de la extremidad inferior (Frederiksen et al., 2002; Zhai, Ding, Stankovich, Cicuttini, & Jones, 2005; Zhai et al., 2004). Aunque la mayoría de estos estudios incluyen personas en edades más jóvenes de lo que nos interesa para el estudio de la sarcopenia, algunos sugieren que los cambios en la fuerza muscular con la edad avanzada también tienen un componente heredable (Zhai et al., 2004). No obstante parece que la contribución de factores ambientales puede aumentar en edades avanzadas (Carmelli & Reed, 2000). En resumen aunque se han identificado algunas variaciones genéticas relacionadas con la fuerza y la

masa muscular, todavía no hay una base genética claramente demostrada para la sarcopenia (Tan et al., 2012).

1.8. CENTENARIOS Y SUS DESCENDIENTES.

Mientras que la esperanza de vida al nacimiento en Europa en el año 2015 rondaba los 80 años (fuente INE), un grupo reducido de personas superaba los 95, 100 e incluso los 110 años (supercentenarios), es decir han sido dotados de un tiempo extra de vida respecto a la mayoría de seres humanos de su generación. Llegar a centenario es un hecho poco frecuente, alrededor de un 1,7% en Estados Unidos o un 3,4% en Japón. Además de una vida más larga, estas personas, parecen tener un mejor perfil de salud. En un estudio basado en la cohorte de daneses nacidos en el año 1905, los individuos que fallecieron como nonagenarios o centenarios tuvieron menos hospitalizaciones en todos los puntos de corte (quinquenales), comparados con sus contemporáneos que vivieron menos, y lo mismo ocurrió con los días de hospitalización por individuo y año (Engberg, Oksuzyan, Jeune, Vaupel, & Christensen, 2009). Esto puede reflejar dos aspectos importantes: Por una parte que enfermedades importantes quedan pospuestas a los últimos años de vida, y por otra que las enfermedades o comorbilidades que padecen los centenarios a lo largo de su vida son menos severas o que les influyen con menor intensidad que a sus compañeros de cohorte que fallecen a edades más tempranas.

Parece claro que los factores genéticos juegan un papel importante en el hecho de llegar a ser centenario y que algunos genotipos/alelos que influyen positivamente en la longevidad se encuentran con mayor frecuencia en ellos (Atzmon et al., 2005; Chung et al., 2010; Sebastiani et al., 2013; Soerensen et al., 2015). Por otra parte probablemente estos sujetos tengan una mayor integridad genómica, con mecanismos de reparación del DNA funcionales y eficaces durante más tiempo y con niveles más bajos de aberraciones cromosómicas (Debrabant et al., 2014; Vijg & Suh, 2013). También encontramos variaciones epigenéticas características como un patrón de metilación del DNA más preservado (Gentilini et al., 2013; Horvath et al., 2015), o una particular expresión de microRNA más parecida a la de sujetos jóvenes que a ancianos propiamente dichos (Borras et al.,

2016; Serna et al., 2012). Estas observaciones, de forma conjunta, apoyan la idea de que la integridad genómica puede influenciar a la fenotípica y la epigenética, y contribuir a la aceleración o deceleración de la longevidad entre individuos (Govindaraju, Atzmon, & Barzilai, 2015).

Los descendientes de centenarios parecen tener una menor prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular (especialmente infarto de miocardio e ictus), diabetes mellitus e hipertensión arterial, así como una aparición más tardía de estas enfermedades, lo que se traduciría en un menor riesgo de mortalidad que sujetos de las mismas cohortes de nacimiento cuyos progenitores fallecieron a edades más tempranas (Adams, Nolan, Andersen, Perls, & Terry, 2008; Terry, Wilcox, McCormick, Pennington, et al., 2004a; Terry, Wilcox, McCormick, & Perls, 2004; Terry, Wilcox, McCormick, Lawler, & Perls, 2003), habiéndose encontrado también diferencias significativas en la presencia de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el nivel educativo y los años de educación, o la presencia de hábito tabáquico, lo que complica el discernir la influencia de factores genéticos o de conducta y hábitos de vida saludables en el fenotipo de longevidad observado (Terry et al., 2007). Por otra parte aunque los centenarios también parecen tener o haber tenido unos hábitos de vida más saludables que los grupos control y algunos de éstos hábitos pueden haberse transmitido a sus descendientes (Galioto et al., 2008), la menor prevalencia de enfermedad cardiovascular de éstos últimos parece ser independiente del estilo de vida u otras variables socioeconómicas (Gubbi et al., 2017). Los descendientes de sujetos con una longevidad excepcional, también parecen conservar unos parámetros inmunológicos más “jóvenes”, el agotamiento del sistema inmune es menos evidente y su estado pro-inflamatorio es menor que en ancianos no descendientes de centenarios (Derhovanessian et al., 2010; Rubino et al., 2018).

Una cantidad importante de datos epidemiológicos procedentes de poblaciones diferentes (Norteamericanos de New England, Mormones de Utah, Judíos Askenazi de Estados Unidos, Islandeses, Italianos, Japoneses de Okinawa, Holandeses de Leiden)(Murabito et al., 2012) parecen indicar la presencia de un componente familiar genético importante en la longevidad humana.

El Estudio de Longevidad de Leiden (LLS de sus siglas en inglés), incluye 421 familias de origen caucásico constituidas por hermanos longevos, y sus descendientes y cónyuges. Las familias longevas se reclutaron si al menos dos hermanos longevos estaban vivos y aceptaban participar. Los hombres se consideraron longevos si tenían 89 o más años y las mujeres si tenían 91 o más. En el estudio se observó claramente una asociación familiar con la longevidad en 3 generaciones (Schoenmaker et al., 2006), con tasas de mortalidad menores y una ventaja en la supervivencia que persiste incluso en edades avanzadas. La ventaja que puedan aportar factores genéticos debería ser más influyente en edades avanzadas, dado que hasta los 80-85 años priman los factores ambientales, de manera que la observación de que esa ventaja en supervivencia se extienda hasta edades avanzadas es una evidencia robusta que sugiere que factores genéticos juegan un papel en la longevidad de estas familias (Westendorp et al., 2009).

1.9. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

En el escenario actual de incremento de la expectativa de vida y de envejecimiento poblacional que, aunque de forma más intensa en los países desarrollados, podemos encontrar en prácticamente todo el mundo (García González & Grande, 2018; GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators et al., 2015; Guzman-Castillo et al., 2017; Kontis et al., 2017), es de gran transcendencia identificar los posibles determinantes de envejecimiento saludable. Los descendientes de sujetos longevos forman uno de los modelos que más información aporta para identificar trayectorias en este aspecto y sus determinantes, tanto genéticos como ambientales, pueden ayudar al mejor conocimiento gerontológico del envejecimiento fisiológico y a una mejor aproximación geriátrica a los procesos vinculados al envejecimiento patológico.

Las primeras características relacionadas con un envejecimiento saludable y una mayor longevidad en estas familias las podemos detectar ya en la mediana edad (Westendorp et al., 2009) y en la población con edades entorno a los 70 años el estilo de vida puede todavía ser modificado para conseguir unos mejores resultados de salud.

Como hemos visto anteriormente, podríamos considerar que tanto la fragilidad como la sarcopenia se encuentran en lo que podríamos identificar como la frontera entre lo que resultaría un envejecimiento exitoso, con buena función física y cognitiva, sin discapacidad, con mejor encaje social y un menor consumo de recursos, hospitalizaciones e institucionalizaciones, respecto al envejecimiento que podemos considerar no exitoso, que no participa de estas características.

En estos dos síndromes subyacen mecanismos fisiopatológicos complejos y todavía no bien conocidos, que permiten plantear cuestiones acerca de su heredabilidad. En los apartados previos se ha descrito como los sujetos descendientes directos de sujetos longevos, tienen en términos generales una mejor situación de salud y menor mortalidad pero, hasta la fecha en que se ha planteado la realización del presente estudio, no se han publicado trabajos que identifiquen posibles diferencias en fragilidad y sarcopenia en función del antecedente de longevidad parental.

1.10. HIPÓTESIS.

Los ancianos con antecedentes parentales de longevidad extraordinaria, considerada como la presencia de uno de los progenitores vivo con 97 o más años de edad, tienen menor prevalencia de fragilidad, prefragilidad y sarcopenia que aquellos sin este antecedente familiar.

1.11. OBJETIVOS.

1.11.1. Objetivo primario:

-Valorar las diferencias en fragilidad, pre-fragilidad y ser robusto en ancianos en función de su teórico enriquecimiento genético para la longevidad.

1.11.2 Objetivos secundarios:

-Valorar las diferencias en sarcopenia en ancianos en función de su teórico enriquecimiento genético para longevidad.

-Valorar las diferencias en comorbilidad en ancianos en función de su teórico enriquecimiento genético para longevidad.

1.11.3 Objetivos específicos:

- Estimar la Razón de Odds de fragilidad en los ancianos descendientes de centenarios respecto los controles.

- Estimar la Razón de Odds de ser robusto en los ancianos descendientes de centenarios respecto los controles.

- Valorar si los ancianos descendientes de centenarios presentan de forma estadísticamente significativa menor prevalencia de sarcopenia que los controles.

- Valorar si existen diferencias significativas en la comorbilidad medida con el índice de Charlson entre casos y controles.

2.METODOLOGÍA.

2.1. DISEÑO.

Se realizó un estudio de casos y controles emparejado de base primaria en el que tanto los casos como los controles pertenecían a una población cuya definición temporal y geográfica se detalla en el apartado de ámbito y duración del mismo. Dadas las características del diseño, se realizó en la comunidad y no dentro de instituciones sanitarias. Este estudio se realizó tomando en consideración las recomendaciones de las guías del Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (Vandenbroucke et al., 2007)

Habitualmente, la identificación de sujetos en una base primaria es más complicada que en una secundaria porque requiere mecanismos que garanticen una cobertura adecuada en toda la población base. En nuestro caso, para evitar sesgos de selección, se recurrió a la base de datos poblacional SIP de la Comunidad Valenciana, la cual incluye no solo a los ciudadanos residentes empadronados en la misma, sino también a los no empadronados que pudieran solicitar asistencia en dicho territorio. (<https://www.msrebs.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/docs/CCAA2005/comValenciana.pdf>).

Asimismo, se decidió que los casos fueran emparejados con los controles de forma individual 1:1, por edad (se aceptó una diferencia de 5 años en ambos sentidos con el caso emparejado), por género y por lugar de nacimiento y residencia,

En el diseño de un estudio de casos y controles se debe tener en cuenta un aspecto fundamental como es que los sujetos puedan ser comparables. Para lograr esta cualidad es aconsejable cumplir con cuatro criterios. Los tres primeros relacionados con la validez y el cuarto con la eficiencia del estudio (Delgado, Llorca, & Doménech, 2010):

- Principio de la base del estudio. Es el más importante de los cuatro. Según este principio tanto los controles como los casos deben

proceder de la misma población, la cual debe estar definida de manera adecuada. Así la forma adecuada de seleccionar los casos y los controles es que ambas muestras de sujetos procedan de la misma fuente, como hicimos en nuestro estudio. De este modo, el hecho de haber realizado el muestreo de la base de riesgo en el mismo periodo que el diagnóstico de los casos, facilita la comparabilidad. También es importante destacar que la variable de exposición no debe influir en el proceso de selección de la muestra; en nuestro caso consideramos que el procedimiento utilizado impide esta situación. No obstante desconocemos como una hipotética presencia de la exposición en los controles potenciales pudiese influir, por ejemplo, en su predisposición a participar en el estudio.

- Principio de no confusión. Este principio señala que los investigadores deben intentar controlar en el diseño del estudio las posibles variables de confusión que puedan estar relacionadas con el efecto y con la exposición, sin ser intermedias entre ambas. En nuestro estudio, el objetivo del emparejamiento de los casos y controles pretende controlar en la medida de lo posible los potenciales factores de confusión.

- Precisión comparable en la valoración de la exposición. Según este principio, la información sobre la exposición debe recogerse de forma similar en los casos y en los controles. En nuestro estudio se siguió exactamente el mismo protocolo de realización de pruebas, toma de muestras y de aplicación del cuestionario de recogida de datos por parte de las investigadoras de campo tanto con los casos como con los controles.

- El último principio es el de eficiencia. En un estudio de casos y controles el número de casos puede ser limitado, pero no el de controles. Por este motivo, en algunas ocasiones, para intentar aumentar la potencia estadística, se recluta un mayor número de controles que de casos. En nuestro caso hemos priorizado los tres primeros criterios que tienen que ver más con la validez del estudio, que el último que se relaciona con la eficiencia. Al escoger un emparejamiento 1:1 se pretendió también facilitar la obtención de la muestra y, por tanto, la factibilidad del estudio. Al restringirse el ámbito del mismo al departamento de salud de La Ribera, el

número de casos se suponía limitado lo cual podría afectar a la potencia estadística. Disminuyendo la probabilidad de encontrar diferencias entre los grupos, a pesar de que éstas existan. En los resultados se mostrarán el tamaño de la muestra y la potencia finalmente alcanzadas.

El emparejamiento es una técnica que aumenta la eficiencia de un estudio para un mismo tamaño de muestra, obteniendo o unos intervalos de confianza más estrechos al disminuir la varianza o un aumento de la potencia estadística en relación al tamaño muestral (Karon & Kupper, 1982; Kupper, Karon, Kleinbaum, Morgenstern, & Lewis, 1981). Esta ganancia solo se produce realmente si se empareja por factores de confusión importantes. En caso contrario, la ganancia en eficiencia es muy escasa, pudiendo incluso disminuir si no es realmente un factor de confusión. Por este motivo, el emparejamiento es una técnica conveniente cuando estudiamos situaciones o fenómenos raros o poco frecuentes (como podemos considerar a la longevidad extrema) que pueden ocasionar que el número de casos sea muy limitado. Así en el diseño del presente trabajo de tesis doctoral se consideraron los siguiente aspectos:

- El emparejamiento por edad y género nos pareció interesante porque, como han señalado algunos autores, ambas variables se asocian de forma consistente con la fragilidad y con la longevidad (Abizanda et al., 2013; Castell Alcalá et al., 2010; Collard et al., 2012; Fernandez-Bolaños et al., 2008; Jürschik et al., 2012; Kojima et al., 2016). Asimismo, éstas también influyen en las transiciones entre estados de fragilidad y la mortalidad (J. S. W. Lee et al., 2014; Trevisan et al., 2017) y por último, también se ha sugerido que la posible influencia genética de la fragilidad pueda diferir en función del género y la edad (Dato et al., 2012).

- Con el emparejamiento por las variables de lugar de nacimiento y residencia se pretendió controlar, en lo posible, la influencia mostrada sobre la fragilidad y la longevidad de aspectos como la localización geográfica, el nivel educativo, el nivel socioeconómico, o factores de índole ambiental, cultural y de estilo o hábitos de vida (Choi et al., 2015; Da Mata et al., 2016; Espinoza et

al., 2012; J. S. W. Lee et al., 2014; Santos-Eggimann et al., 2009; Trevisan et al., 2017; Viña et al., 2016). También se consideró que la heredabilidad de la fragilidad podría diferir en función de la población estudiada (Dato et al., 2012).

- Finalmente al considerar la sarcopenia se tuvo en cuenta que, tanto su prevalencia e incidencia como su evolución, pueden variar en función de diferentes localizaciones geográficas, grupos de edad, género o escenarios (en la comunidad, hospitales, instituciones...) (Cruz-Jentoft et al., 2014; Yu, Wong, et al., 2014). Además la influencia de factores ambientales y de estilo de vida, también importantes en la sarcopenia, pueden diferir en función de la edad (Carmelli & Reed, 2000). Este motivo también reforzó la decisión de emparejar por las variables comentadas.

2.2. ÁMBITO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO.

El estudio se ha realizado en el Departamento de Salud de La Ribera, de la Comunidad Valenciana, entre el 9 de marzo de 2015 y el 6 de febrero de 2017. En este ámbito geográfico no encontramos grandes áreas urbanas. La mayoría de la población, un 71,2%, reside en pequeñas áreas urbanas de entre 10.000 y 50.000 habitantes de acuerdo a la definición del Ministerio de Fomento (<http://www.fomentotransporte.es/VIVIENDA/Atlas2006.pdf>). A fecha de 1 de enero de 2015, la población asignada al departamento de salud era de 249.063 personas (según la base de datos poblacional SIP), de las cuales 48.903 tenían más de 64 años (un 19,6%), siendo el 56,6% mujeres.

2.3. SUJETOS DEL ESTUDIO.

La población elegible la componen todos los sujetos de ambos sexos nacidos y residentes en el departamento de salud de la Ribera de la Comunidad Valenciana incluidos en la base de datos poblacional SIP, con edades comprendidas entre los 65 y los 80 años durante la realización del estudio.

2.3.1. Criterios de inclusión para los casos.

En estudios previos se ha considerado alcanzar una supervivencia extraordinaria cuando se vive más de 94-97 años (Dutta et al., 2011). En nuestro estudio el primer criterio de inclusión para los casos fue tener un progenitor vivo de 97 o más años de edad durante el estudio.

Haber nacido y residir de forma habitual (más de 6 meses al año) en el departamento de salud de La Ribera.

Tener entre 65 y 80 años en el periodo de realización del estudio.

Residir en la comunidad.

2.3.2. Criterios de exclusión para los casos.

Padecer una enfermedad en situación terminal o con una esperanza vital menor de 6 meses.

No aceptar participar en el estudio o no firmar el consentimiento informado por parte del sujeto, su cuidador principal o tutor legal si éste no está capacitado.

No estar incluido en el régimen de la seguridad social que permita la realización de la pruebas y analíticas previstas.

2.3.3. Criterios de inclusión para los controles.

Tener la misma edad, con una diferencia de cinco años en ambos sentidos, que el caso para el que es apareado.

Ser del mismo género que el caso.

Haber nacido y residir de forma habitual (más de 6 meses al año) en la misma localidad que el caso.

No tener ni haber tenido un progenitor con 90 o más años de edad al inicio del estudio. Residir en la comunidad.

2.3.4. Criterios de exclusión para los controles.

Padecer una enfermedad en situación terminal o con una esperanza vital menor de 6 meses.

No aceptar participar en el estudio o no firmar el consentimiento informado por parte del sujeto, su cuidador principal o tutor legal si éste no está capacitado.

No estar incluido en el régimen de la seguridad social que permita la realización de la pruebas y analíticas previstas.

No disponer de información fehaciente acerca de la edad de fallecimiento de sus progenitores.

2.3.5. Identificación de los casos.

En la selección de los casos se buscó conseguir un grupo lo más homogéneo posible desde el punto de vista diagnóstico. En nuestro estudio optamos porque esta homogeneidad la aportara el hecho de ser descendiente de un progenitor longevo, utilizando criterios claros, reproducibles y con sustento de estudios previos. En nuestro trabajo se identificó, en un primer momento, a los participantes incluidos en la base de datos poblacional SIP que tuvieran 97 o más años en el periodo de estudio. Posteriormente, se contactó por teléfono y se concertó una entrevista personal con estos candidatos para identificar a familiares vivos que pudiesen ser casos potenciales. Tanto en la conversación telefónica como en la entrevista personal se informó de las características del estudio y se solicitó su consentimiento para participar en el mismo. Éste fue firmado por el sujeto longevo, su cuidador principal o tutor legal si éste no estaba capacitado para la firma. En el caso de que el adulto mayor tuviera descendencia susceptible de participar en el estudio, se obtuvo sus datos y se contactó telefónicamente con ellos, salvo en los casos en que alguno de los descendientes conviviera con el adulto longevo, en cuyo caso el contacto inicial se realizó en la misma entrevista. En el primer contacto con el caso potencial se proporcionó información acerca del estudio, ofreciéndole participar en el mismo. Si el sujeto aceptaba, se comprobaban los criterios de inclusión y exclusión y, si procedía, se concertó una cita en su domicilio o en el hospital.

2.3.6. Identificación de controles.

Se dispuso del listado de personas de la base de datos poblacional SIP correspondiente a los habitantes del departamento de salud de La Ribera,

ordenado por edades, localidad y género. Una vez identificado el caso, utilizando un generador de números aleatorios, se obtuvo del listado el primer control potencial para el rango de edad especificado, género y localidad. Se contactó con el mismo por teléfono, proporcionando información acerca del estudio y ofreciendo participar en el mismo. Si el sujeto aceptaba se comprobaban los criterios de inclusión y exclusión y, si procedía, se concertaba una cita en su domicilio o en el hospital. En caso de no aceptar participar en el mismo, o de no ser posible el contacto telefónico se pasaba al siguiente control potencial del listado hasta obtener un candidato que cumpliera los criterios y firmara el consentimiento para participar en el estudio.

2.4. CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Se calculó el tamaño muestral para un estudio de casos y controles emparejado 1:1 con la macro para SPSS !NRMCC V2010.02.15 (J. M. Domenech, 2010). En estudios previos realizados en España se han encontrado porcentajes de ancianos robustos que oscilan entre el 34 y el 50% (Abizanda et al., 2013; Garcia-Garcia et al., 2011; Jürschik et al., 2012). Para el cálculo del tamaño muestral, se supuso una prevalencia estimada de robustos en los controles del 40%, para detectar como significativa al 95% una razón de odds de 2 o mayor, un factor Phi de 1.5 y aceptando una potencia del 80%, one-sided, con el método normal corregido. Utilizamos la siguiente fórmula (Delgado et al., 2010):

$$a = \frac{\varphi - 1}{OR}; \quad b = p_0 + \frac{1 - p_0}{OR}; \quad c = -p_0(1 - p_0); \quad \rightarrow \quad P_{10} = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}; \quad P_{01} = \frac{P_{10}}{OR}$$

$$m_1 = \frac{r+1}{2r} \times \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{P_{10} + P_{01}} + Z_{\beta} \sqrt{P_{10} + P_{01} - (P_{10} - P_{01})^2}}{P_{10} - P_{01}} \right]^2; \quad m_0 = r \times m_1$$

Siendo:

m1: Número de casos

m0: Número de controles emparejados

P0: Frecuencia de la exposición en los controles

OR: Mínima razón de odds (emparejada) que se desea detectar

r: Razón de emparejamiento entre controles y casos (m_0/m_1)

φ : Razón de odds de exposición entre casos y controles emparejados.

Si no se dispone de una estimación de este factor, se elige un valor entre 1 y 2.5

$Z_{\alpha/2}$: Valor de la distribución normal para el riesgo α deseado.

Para pruebas unilaterales, como es nuestro caso, se sustituye $\alpha/2$ por α

Z_{β} : Valor de la distribución normal para el riesgo β deseado

Al aplicar esta fórmula con los valores especificados se calculó un tamaño de la muestra de 218 sujetos, 109 casos y 109 controles.

2.5. VARIABLES DEL ESTUDIO.

2.5.1. Variables principales.

Las variables principales o variables esenciales del estudio son la fragilidad y la sarcopenia.

2.5.1.1. Diagnóstico de la fragilidad.

Para el diagnóstico de la fragilidad nos basamos en la definición fenotípica de Fried (Fried et al., 2001). En nuestro estudio definimos los componentes de la fragilidad de la siguiente manera:

- Pérdida de peso: Respuesta afirmativa a; ¿ha perdido más de 4.5Kg, de forma no intencionada, en el último año?
- Cansancio o fatigabilidad: Respuesta afirmativa a; durante la semana pasada, al menos 3 días ¿ha sentido que cualquier cosa que hacía le suponía un esfuerzo o que no podía seguir adelante?

- Baja actividad física: Si el sujeto es mujer respuesta afirmativa a; ¿camina usted dos horas a la semana o menos? Si el sujeto es hombre respuesta afirmativa a; ¿camina usted dos horas y media a la semana o menos? (Rodríguez-Mañas et al., 2014).

- Debilidad: Para su determinación medimos la fuerza de presión palmar mediante un dinamómetro de mano JAMAR®. Para la medición de la fuerza de prensión palmar, se pidió al sujeto que se situara frente al examinador, en posición cómoda, de pie o sentado si no era posible la bipedestación. Se indicó a los sujetos del estudio que los hombros debían estar aducidos y sin rotación, con el codo flexionado a 90º y el antebrazo y la muñeca en posición neutra. Con el dinamómetro bien agarrado con la mano se pidió al paciente que, a la orden "ejercer toda la fuerza de presión posible", apretara durante los 6-7 segundos que duraba el proceso, al tiempo que el examinador animaba al sujeto a ejercer toda la fuerza que pudiera. Se realizaron tres mediciones por mano, separadas un mínimo de un minuto y se tomó la mayor medida (en Kg) de las tres para cada mano. Para la valoración de la debilidad se seleccionó la mayor medida de todas y si ésta era menor del punto de corte estratificado por IMC y género se consideró positiva (tabla 2)

- Lentitud: Para la determinación de esta variable medimos el tiempo que tardaba el sujeto en recorrer 4,572 metros a la velocidad que caminaba normalmente. Para ello, en el lugar donde se realizó la medición (hospital o domicilio), se procedió a situar dos marcas en el suelo separadas por la citada distancia, en línea recta. El sujeto, con el examinador a su lado, se situó unos pasos por detrás de la primera marca. Antes de comenzar se le explicó brevemente la prueba y se le indicó que debía realizar la misma a su velocidad de marcha habitual, sin correr. La prueba se inició a la orden, en el mismo momento que el sujeto alcanzó la primera marca el examinador puso en marcha el cronómetro. Con él en la mano, el investigador acompañó al sujeto durante el recorrido y volvió a apretar el cronómetro cuando el sujeto superó completamente la segunda marca. En el caso de que el sujeto evaluado precisara de dispositivos para la

deambulaci3n (bast3n, muletas, andador) se le permiti3 que pudiera ayudarse de ellos para realizar la prueba y evitar caídas. Si durante la realizaci3n de la misma, el sujeto sufri3 inestabilidad, fatiga o necesit3 detener la marcha, el examinador ayud3 al sujeto, sin parar el cron3metro, preguntándole con frecuencia si estaba listo para continuar o prefería seguir descansando. La prueba se realiz3 dos veces separadas al menos por un minuto, periodo durante el cual el sujeto pudo sentarse si lo deseaba. Para el estudio se tom3 el mejor valor de las dos mediciones. Si el tiempo empleado en recorrer la distancia marcada era igual o superior al punto de corte estratificado por g3nero y talla (tabla I-2), o bien si el sujeto no pudo finalizar la prueba, se consider3 positiva.

2.5.1.2. Diagn3stico de sarcopenia.

La definici3n de 2018 el Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP de sus siglas en ingl3s) estableci3 un cambio en el concepto de sarcopenia respecto al anterior consenso. La nueva definici3n recomienda utilizar la disminuci3n de la fuerza como el parámetro primario para sospechar sarcopenia. El diagn3stico se confirma posteriormente con la presencia de una masa o una calidad muscular bajas. Cuando tanto la fuerza como la cantidad/calidad de masa muscular son bajas y el rendimiento muscular es deficiente la sarcopenia se considera severa (Cruz-Jentoft et al., 2018). Las t3cnicas para valorar la calidad muscular, como los signos de degeneraci3n grasa en resonancia magn3tica, o la intensidad ecográfica por ultrasonidos, se encuentran en desarrollo y no las hemos utilizado en este estudio.

- La masa muscular se ha valorado por BIA (bioelectrical impedance analysis) utilizando un aparato tetrapolar (OMRON BF500), que utiliza electrodos para las cuatro extremidades, lo que parece ofrecer unos resultados m3s precisos (Bosy-Westphal et al., 2008) que con sistemas bi o tripolares. La medici3n se realiz3 por la mañana antes de desayunar o bien dos horas despu3s del desayuno o la comida, siguiendo escrupulosamente las instrucciones detalladas por el fabricante en el manual de instrucciones del aparato, para obtener el porcentaje de m3sculo esquel3tico en funci3n

del género, edad, altura en centímetros (cm) y el peso en kilogramos (Kg). Con este valor se obtuvo posteriormente la masa muscular en Kg y el índice de masa muscular dividiendo este valor por la talla en metros cuadrados (m^2). En este estudio se han empleado 3 diferentes puntos de corte para el índice de masa muscular. Por una parte, de acuerdo con la recomendación del primer consenso europeo (Cruz-Jentoft et al., 2010) se consideraron los valores publicados para población española, 8.31 Kg/ m^2 en hombres y 6.68 Kg/ m^2 en mujeres (Cuesta et al., 2015; Masanes et al., 2012). El segundo consenso europeo de 2018 propone directamente unos valores de corte, tal vez más conservadores, de 7 Kg/ m^2 para los hombres y 6 Kg/ m^2 para las mujeres (Cruz-Jentoft et al., 2018). Por último también tuvimos en cuenta los valores de nuestra propia muestra, utilizando como puntos de corte el quintil inferior para cada género. Esto, conjuntamente con los valores correspondientes de fuerza de prensión o agarre y de velocidad de la marcha, dio lugar a tres variables distintas de sarcopenia que denominamos A, B y C respectivamente y que se muestran de forma separada en los resultados.

- La fuerza muscular se valoró midiendo la fuerza de prensión con un dinamómetro de mano JAMAR®. Los puntos de corte que han sido referidos al explicar la valoración de la debilidad en el anterior apartado sobre fragilidad, eran aceptados por el primer consenso europeo de la EWGSOP (Cruz-Jentoft et al., 2010) y fueron empleados en la variable "Sarcopenia A". Las recomendaciones de 2018 proponen como puntos de corte para la fuerza 27 Kg, en el caso de los hombres, y 16 Kg para las mujeres (Cruz-Jentoft et al., 2018), y fueron lo empleados en la variable "Sarcopenia B". Además también tuvimos en cuenta los valores de nuestra propia muestra, utilizando como puntos de corte el quintil inferior ajustado por género e índice de masa corporal para la variable "Sarcopenia C".

- El rendimiento muscular fue determinado mediante la velocidad de la marcha. Se midió el tiempo que tardaba el sujeto en recorrer 4,572 metros, en la forma que se ha explicado anteriormente en la valoración de la lentitud en el apartado anterior sobre fragilidad. Los

puntos de corte publicados por Fried (Fried et al., 2001), fueron también aceptados por la EWGSOP en su primer consenso (Cruz-Jentoft et al., 2010) y se aplicaron para la variable “Sarcopenia A”. En el caso de la variable “Sarcopenia B” se empleo el punto de corte de 0,8 m/s, propuesto de forma general en el nuevo consenso de 2018 (Cruz-Jentoft et al., 2018). Al igual que con el índice de masa muscular y la fuerza de prensión palmar, también con la velocidad tuvimos en cuenta los valores de nuestra propia muestra, utilizando como puntos de corte el quintil inferior ajustado por género y talla en la variable “Sarcopenia C”.

2.5.2. Variables secundarias.

Con la finalidad de caracterizar mejor la muestra y ampliar la investigación y ajuste de las variables principales, se recogieron también otros datos sociodemográficos, clínicos, funcionales y analíticos. En la tabla M-1 se recogen las variables secundarias y en el anexo-1 se presenta el formulario de recogida de datos en el que se describen las mismas de forma más detallada. No obstante para la mejor comprensión de la finalidad del estudio resulta interesante especificar mejor algunas de ellas:

- Ingesta de Alcohol: La variable se encuentra codificada en una doble vertiente; como variable dicotómica en el caso de la presencia o no del hábito y como variable cuantitativa medida como gramos día cuando el hábito está presente y se puede aproximar la cantidad en cc de las bebidas ingeridas. El formulario calcula la ingesta en gramos por día utilizando la fórmula $\frac{(100 \times \text{grados} \times 0,8)}{100}$, para simplificar la valoración se agrupan las opciones de bebida en tres; cerveza, vino y licores.

- Ejercicio: Se codificó como variable dicotómica, considerando su presencia cuando el sujeto realizase una actividad física, de forma repetitiva, planificada y con el objetivo de mantener o mejorar su forma física, al menos 150 minutos a la semana. También se codificó como variable cuantitativa valorando los metros que el sujeto caminaba de media al día. La aproximación a ésta última se realiza mediante una valoración subjetiva por parte del sujeto de estudio.

- La actividad física se clasificó en: Ninguna, leve, moderada y severa o intensa basándose en las definiciones de la Organización mundial de la Salud, (disponible en <https://www.who.int/dietphysicalactivity>)

- Clase funcional NYHA (New York Heart Association): Utilizamos esta escala que tiene cuatro grados para categorizar la presencia de disnea. Aunque la escala fue originalmente creada para valorar su grado en la insuficiencia cardíaca (White & Myers, 1921), se emplea en el estudio actual para valorar la sensación de disnea con la actividad física del individuo independientemente de la presencia de insuficiencia cardíaca: Grado I, no hay disnea que limite la actividad física. Grado II, comfortable en reposo, la actividad física ordinaria ocasiona disnea. Grado III, comfortable en reposo, una actividad física menor que la ordinaria ocasiona disnea. Grado IV, disnea con cualquier actividad, incluso en reposo.

- Riesgo nutricional: Para la valoración del riesgo nutricional se ha utilizado la escala Determine, incluida dentro de la Nutrition Screening Initiative (NSI), un instrumento que valora el riesgo nutricional mediante 10 preguntas que pueden ser contestadas por el paciente o cuidador. Esta escala es un instrumento, sensible aunque poco específico, ampliamente testado (Phillips, Foley, Barnard, Isenring, & Miller, 2010) que categoriza a los sujetos como riesgo nutricional leve (0-2 puntos), moderado (3-5) o alto (6 ó más).

- Antecedentes Familiares: Se tomó en consideración únicamente si los familiares de primer grado, progenitores, seguían vivos o no, la causa de fallecimiento y la edad a la que ocurrió el deceso. Mediante una base intermedia registramos la relación entre los descendientes y los sujetos longevos de los que procedían.

- Actividades avanzadas de la vida diaria (AAVD): Esta actividad engloba actividades laborales, educativas, sociales y de ocio y tiempo libre. Para la medición de esta variable no se utilizó ninguna escala y la misma se consideró estadísticamente como dicotómica. La realización de una única actividad avanzada fue suficiente para considerar que el participante mantenía estas actividades.

- Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) se midieron de forma cuantitativa mediante el empleo de la escala de Lawton y Brody, cuya adaptación al castellano es sensible, precisa y está validada (Vergara et al., 2012).

- Las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) se estimaron mediante el índice de Barthel, cuya adaptación al castellano es sensible, precisa y está validada (González et al., 2017). Se consideró la puntuación obtenida tanto en su vertiente cuantitativa (0 a 100 puntos) como cualitativa como niveles de dependencia; 0-20 Total, 21-60 Severa, 61-90 Moderada, 91-99 Escasa, 100 Independencia.

- También se midió la posible limitación en la actividad física o discapacidad con la escala modificada de Rankin (Van Swieten, Koudstaal, Visser, Schouten, & Van Gijn, 1988), que se trató estadísticamente como variable cuantitativa con valores entre 0 (asintomático) y 6 (muerte). También se creó una variable categórica para distinguir a los sujetos que tuvieran un grado dos (discapacidad leve) o mayor, de aquellos con grado 0 ó 1.

- Para valorar la capacidad de la marcha se utilizó la escala FAC (*Functional Ambulation Classification*), que establece 6 categorías: desde 0, marcha nula, a 5, deambulación independiente en cualquier superficie y en subir y bajar escaleras (Holden, Gill, Magliozzi, Nathan, & Piehl-Baker, 1984). Además de tratarla como variable cuantitativa, se creó una variable categórica para distinguir a los sujetos que tuvieran un FAC de 4 ó 5.

- Deterioro cognitivo: Para la valoración del estado cognitivo se utilizó el Mini-examen cognoscitivo (MEC) de Lobo, la adaptación en español del *Mini-Mental State Examination* (Lobo et al., 1999) tomando el valor de 23 como punto de corte para su versión de 35 puntos. Además se generó una nueva variable para valorar la presencia de deterioro cognitivo en función de la edad y nivel formativo, de acuerdo con los valores normativos publicados en el estudio Ariadna realizado en Murcia (Gavrila-Chervase et al., 2008; Gavrila et al., 2009).

- El *Confusion Assessment Method* (CAM), en su versión española, se utilizó durante la entrevista para el cribado del delirium (Inouye et al., 1990).

- La presencia de depresión y/o ansiedad se valoró utilizando la escala de depresión y ansiedad de Goldberg validada al castellano (Goldberg, Bridges, Duncan-Jones, & Grayson, 1988; Montón, Pérez Echeverría, Campos, García Campayo, & Lobo, 1993). Los puntos de corte empleados son 4 o más para la presencia de ansiedad y 2 o más para la de depresión.

- La existencia de alteraciones en el gusto, olfato, lenguaje o tacto se valoraron únicamente en su vertiente dicotómica, como presentes o ausentes tras interrogar al sujeto sobre las mismas. La disminución de la agudeza visual fue categorizada como: Ausente. Leve, cuando el déficit no interfería en las actividades de la vida diaria (AVD) y podía leer, coser, ver televisión, etc. (con o sin ayuda de gafas). Moderado, cuando no interfería en las AVD y podía leer, coser, incluso ver televisión y reconocer caras a distancia (con o sin gafas) pero con extrema dificultad. Severo, cuando la alteración interfería parcialmente las AVD (podía comer, asearse, vestirse) pero no podía ver televisión, ni reconocer caras a distancia de conversación,. Ceguera, si el sujeto presentaba amaurosis, no veía nada o solo luces. De similar manera la posible pérdida de audición se categorizó como: Ausente. Leve, cuando permitía la conversación en tono normal. Moderada, cuando al sujeto había que hablarle en voz alta. Severa, cuando solo se podía entablar una conversación con el sujeto a gritos. Acusia, cuando resultaba imposible mantener una conversación.

- El número de caídas padecidas por el sujeto se registró en tres variables, según si las tuvo en los últimos 3, 6 y 12 meses respectivamente.

- La presencia de dolor se valoró en su forma dicotómica, presente o ausente, y cuantitativa mediante una escala visual numérica que va de 0, ausencia de dolor, a 10, mayor dolor imaginable. La escala numérica aportaba, a juicio de los investigadores, una mayor facilidad de

aplicación frente a la escala visual analógica basada en dibujos de expresiones faciales (Díez Burón et al., 2011).

- La calidad de vida se midió con una escala subjetiva de bienestar, validada en nuestro medio (Carbonell, 1998) como es la QL-index de Spitzer, que tratamos como variable cuantitativa con valores comprendidos entre 0 (peor) y 10 (mejor).

- El consumo de recursos sanitarios se estimó contabilizando el número de visitas al año que el sujeto hubiera realizado a Atención Primaria y/o Especializada, así como el número de ingresos hospitalarios, durante los últimos 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

- Para evaluar la situación social y los recursos sociales de los sujetos se utilizó la escala OARS (Older American Resources and Services), categorizada en 6 categorías y validada en nuestro medio (Grau Fibla, Eiroa Patiño, & Cayuela Domínguez, 1996). Además, aunque vivir sólo no implica necesariamente aislamiento social o soledad, si se asocia a mayor riesgo en diferentes niveles como desnutrición, institucionalización o mortalidad. Por este motivo también se consideró el hecho de vivir solo como variable independiente (Tabue Teguó et al., 2016).

- El consumo de recursos sociales en el último año se valoró considerando su posible utilización por parte del sujeto. Para la posible institucionalización temporal en residencias geriátricas se categorizó la variable en cuatro niveles, nunca, menos de 3 meses al año, entre 3 y 6 meses al año o más de 6 meses al año. Se valoraron de forma dicotómica la utilización de Centro de día, la necesidad de cuidador externo a domicilio, comida a domicilio o servicio de catering, teleasistencia y la percepción de algún tipo de ayuda económica específica.

- Las variables recogidas en la exploración física se midieron con anterioridad a la realización de las pruebas físicas y funcionales; La saturación arterial de oxígeno basal y la frecuencia cardíaca en reposo se evaluaron con un pulsioxímetro digital estándar. La capacidad vital forzada con el empleo de un espirómetro analógico portátil según la técnica estándar. El peso (en Kg) se registró con la báscula-impedanciómetro

tetrapolar (OMRON BF500) siguiendo para la medición las indicaciones del fabricante. La talla (en metros) se midió con un tallímetro estándar portátil. Las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica se evaluaron mediante un esfigmomanómetro digital según la técnica estándar y las recomendaciones del fabricante. La temperatura corporal se midió en la axila con un termómetro digital siguiendo las instrucciones aportadas por el fabricante. La masa muscular y la fuerza de presión palmar fueron calculadas con la forma explicada previamente al describir los métodos de valoración de fragilidad y sarcopenia.

Tabla M-1A		
Variables sociodemográficas		
Edad: Años cumplidos	Género	Residencia: Comunidad/institución
Formación: No Lee/escrbe Lee/escrbe Estudio primarios Estudios Secundarios Estudios Universitarios	Aficiones: Sí No En caso afirmativo, se especificaron las aficiones	Estado civil: Soltero Casado/Pareja Separado Viudo
Variables clínicas y funcionales		
Alergias farmacológicas: No Sí En caso afirmativo, se especificaron las alergias	Tabaco: No Sí (años fumador, cigarrillos/día) Exfumador	Alcohol: No Sí (gramos/día)
Algún tipo de ejercicio: No Sí (metros/día)	NYHA: I- IV	Riesgo nutricional (Determine): Buena situación nutricional Riesgo moderado Riesgo alto
Dieta consistencia: Normal Blanda Triturada Líquida	Dieta específica: Basal Vegetariana Diabética Hiposódica Biliar Hepática/renal Otras	Dieta enteral: No Estándar Diabética Hiperproteica Renal
Dificultad en la deglución: No Leve, <1 vez/semana >1 vez/semana Atragantamiento diario	Estado de la boca: Normal Caries Déficit múltiples piezas y lleva dentadura Déficit múltiples piezas y no lleva dentadura	Higiene bucal deficiente: No Sí
Lesiones Cutáneas: Cáncer epidermoide, Úlceras por presión Melanoma Úlceras vasculares Otras (especificar)	Horas de sueño diarias: Mañana Tarde Noche Total	Se siente descansado por la mañana: No Sí
Tiene insomnio: No Sí	Medidas para dormir: No Fármacos Hierbas Otras (especificar)	AAVD: No Sí
AIVD: Lawton: 0-8	ABVD: Barthel: 0-100	FAC: 0-5

Tabla M-1A (continuación)		
Rankin: 0-6	Escala de Goldberg: Ansiedad 0-9 Depresión 0-9	MEC de Lobo: 0-35
Disminución de agudeza visual: No Leve Moderado Severo - Ceguera	Pérdida de audición: No Leve Moderada Severa Cofosis	Alteración de los sentidos del Olfato, Gusto y Tacto. No Sí
QL-Index de Spitzer: 0-10	Escala subjetiva de bienestar: 0-10	Caídas: 3, 6 y 12 meses
Dolor: No Sí En caso afirmativo días de dolor por semana y puntuación escala EVA	Alteraciones del lenguaje No Sí	Actividad física: Ninguna Leve Moderada Alta
Delirium: CAM		
Consumo de recursos sanitarios		
Atención primaria: Visitas por año	Atención especializada: Visitas por año	Ingresos hospitalarios al año
Consumo de recursos sociales		
Residencia: No <3m año 3-6m año >6m año	Centro de día: No Sí	Cuidador a domicilio: No Sí
Teleasistencia: No Sí	Vive solo: No Sí	Ayudas económicas: No Sí
Comida a domicilio: No Sí		
NYHA: New York Heart Association. AAVD: Actividades avanzadas de la vida diaria. AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria. FAC: Functional Ambulation Classification de Holden. MEC: Mini examen cognoscitivo. CAM: Confusion Assessment Method		

Tabla M-1A: Variables secundarias, sociodemográficas, clínicas y funcionales.

Tabla M-1B		
Antecedentes personales		
Enfermedades previas: No/Sí/En caso afirmativo, años de evolución		
Hipertensión Arterial	Diabetes Mellitus tipo II	Dislipemia
Insuficiencia cardíaca	Cardiopatía isquémica	Encefalopatía vascular
Arteriopatía periférica	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	Asma
Tuberculosis	Insuficiencia respiratoria crónica	Demencia
Enfermedad de Parkinson	Epilepsia	Fractura de cadera
Fractura vertebral	Fractura de colles	Otras fracturas
Artrosis	Cáncer de Pulmón	Cáncer Mama
Cáncer de Próstata	Cáncer Colorrectal	Cáncer de Útero
Úlcera gastroduodenal	Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
Nódulos tiroideos	Hipertrofia benigna de próstata	Cataratas
Glaucoma	Presbiacusia	
Fármacos: Nombre, crónico/ocasional, dosis diaria		
Antecedentes familiares		
Familiar (parentesco)	Fallecido: No/Sí En caso afirmativo, causa.	Edad de fallecimiento
Exploración física		
sO2 basal: pulsioximetría	CVF	Peso (Kg)

Tabla M-1B (continuación)		
Talla (m)	IMC	
	TA sistólica	TA diastólica
FC reposo	FR reposo	T ^a axilar
IMM (Kg/m ²)	FPP izquierda	FPP derecha
sO ₂ : Saturación de oxígeno. CVF: Capacidad vital forzada. Kg: Kilogramos. m: Metros. TA: Tensión arterial. FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. T ^a : Temperatura. IMM: Índice de masa muscular. FPP: Fuerza de prensión palmar.		

Tabla M-1B: Variables secundarias (cont.); Antecedentes personales y familiares, exploración física.

2.6. TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS.

Para la recogida de la información, la obtención de muestras y la introducción de datos en el formulario electrónico se contrataron a un total de 6 investigadoras de campo. Éstas fueron contratadas mediante convocatorias públicas con procesos de evaluación y selección de candidatos a través de la Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (FISABIO). Para la selección fue requisito indispensable disponer de la Diplomatura o Grado en Enfermería. Como méritos valorables se tuvieron en cuenta: la experiencia profesional (experiencia mínima en extracciones analíticas, en la utilización de entrevistas semiestructuradas y escalas geriátricas, y que hubieran participado en proyectos de investigación como investigadores de campo), la formación (académica y profesional en el manejo de base de datos, utilización de internet y tablets), conocimiento de idiomas (considerando especialmente el valenciano, dado que es la lengua hablada mayoritariamente por la población de estudio) y también se puntuó el presentar algún grado de minusvalía. En caso de empate en la puntuación de los aspirantes, se pensó en realizar una entrevista personal que desequilibrara la balanza en uno u otro sentido, aunque no fue necesaria al no producirse esta circunstancia. La financiación de los contratos se ha realizado mediante varias ayudas a la investigación en convocatorias públicas y privadas competitivas, fundamentalmente a través de las ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) destinadas a la Red Nacional de Investigación en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), RD06/0013/0017 y RD12/0043/0033, financiadas con fondos FEDER.

2.6.1. Funciones de las investigadoras de campo.

Identificar a los sujetos longevos y a los casos y controles potenciales para el estudio. Contactar con ellos, siguiendo los procedimientos explicados anteriormente en el presente apartado de métodos.

Explicar el estudio y resolver las dudas que pudieran surgir.

Obtener la firma de los consentimientos informados.

Realizar las entrevistas, la exploración física y la obtención de las muestras, junto al procesamiento y traslado de las mismas al laboratorio del Hospital de la Ribera. Valiéndose de las tablets y ordenadores portátiles que se les proporcionaron al efecto, tuvieron que rellenar en el formulario *online* los resultados de las variables obtenidas en la entrevista.

2.6.2. Formación de las investigadoras de campo.

Se realizaron 5 sesiones formativas conducidas por el Doctorando, la Diplomada en enfermería e integrante del grupo de investigación Dña. Paula Sanchis Aguilar y el Dr. Juan Antonio Avellana Zaragoza, el objeto de dichas sesiones fue informar del proyecto y de todos los aspectos relacionados con la actividad que debían desempeñar las investigadoras en la ejecución del mismo. Se puso especial hincapié en:

El manejo de los listados de la base poblacional SIP e identificación en la misma de los sujetos potenciales para el estudio.

El proceso de explicación del estudio a los sujetos del mismo y familiares o cuidadores si los hubiere.

La obtención de los consentimientos informados, las variables recogidas, las diferentes escalas de valoración, la pruebas físicas, y la obtención, el procesamiento y el transporte de las muestras.

También se les proporcionó formación específica en el manejo del formulario para introducir los datos en la base a través de la Tablet.

2.6.3. Recogida de la información y obtención de las muestras.

Se contactó telefónicamente con los casos y los controles potenciales. Se les explicó el estudio y se les invitó a participar en el mismo. Si el sujeto daba su consentimiento verbal provisional, se concretaba la fecha y el lugar de la entrevista, ofreciéndoles la posibilidad de realizarla en el hospital o en el lugar de residencia del paciente. Las entrevistas las realizaron dos investigadoras de campo, en las mismas se volvió a explicar a los posibles participantes el objeto del estudio y, tras la firma del consentimiento por parte del paciente o su representante, se procedió con la entrevista estructurada, la extracción de sangre, el procesado de las muestras, la toma de tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, la medición de la saturación de oxígeno, la talla y el peso, la fuerza muscular, la función respiratoria mediante espirometría, el peso, y la masa muscular mediante impedanciometría y la velocidad de la marcha.

Los datos obtenidos con el cuestionario estructurado, la exploración física y los test funcionales, se introdujeron *online* en el formulario que se muestra en el anexo-1, elaborado ad-hoc por la empresa Informance©.

Muestras biológicas: Mediante venopunción con sistema vacutainer© se obtuvieron aproximadamente 24 mililitros (ml) de sangre en cada participante. La mayor parte de la muestra obtenida fue trasladada al laboratorio de análisis clínico del Hospital de la Ribera y el resto, tras su procesado y adecuado mantenimiento, al departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Valencia y al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). A estos dos últimos centros se les remitieron muestras en base al trabajo colaborativo que se venía realizando a través de la red de investigación RETICEF mencionada anteriormente.

En la tabla M-1C se muestra la información proporcionada por el laboratorio del hospital respecto a las variables analíticas, analizador y método empleado en su determinación, unidades de medida y valores de referencia.

Ensayo	Analizador	Principio del Método	Referencia Inferior y Superior		Unidades
Glucosa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Hexocinasa	74	106	mg/dL
Creatinina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Jafé	0,5	1,1	mg/dL
Urea	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Ureasa	19	49	mg/dL
Colesterol Total	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Enzimático	0	200	mg/dL
Colesterol HDL	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Eliminación/catalasa	40	200	mg/dL
Colesterol LDL	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Cálculo	100	129	mg/dL
Colesterol VLDL	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Cálculo	5	31	mg/dL
Triglicéridos	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Trinder	0	150	mg/dL
Aspartato Aminotransferasa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	IFCC modificado	0	34	U/L
Alanina Aminotransferasa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	IFCC modificado	10	49	U/L
Fosfatasa Alcalina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	IFCC modificado	46	116	U/L
Gama Glutamil Transferasa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	IFCC modificado	0	38	U/L
Bilirrubina Total	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Oxidación por vanadato	0,3	1,2	mg/dL
Bilirrubina Directa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Oxidación por vanadato	0	0,2	mg/dL
Creatinina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	IFCC activado con NAC	34	145	U/L
Lactato Deshidrogenasa	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Piruvato/NADH	208	378	U/L
Proteínas Totales	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Biuret	5,7	8,2	g/dL
Albúmina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Unión a BCG	3,2	4,8	g/dL
Sodio	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	ISE	132	146	mmol/L
Potasio	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	ISE	3,5	5,5	mmol/L
Fosfato	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Fosfomolibdato UV	2,4	5,1	mg/dL
Calcio	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Arsenazo III	8,7	10,4	mg/dL
Proteína C Reactiva	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Inmunoturbidimétrico	0	5	mg/L
Hierro	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Ferrocina	50	170	mcg/dL
Ferritina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Inmunoturbidimétrico	10	120	ng/mL
Vitamina B12	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	211	911	pg/mL
Ácido Fólico sérico	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	3,38	17,5	ng/mL
Transferrina	Advia-2400 Chemistry System (Siemens Healthcare, Alemania)	Absorción Fe	215	365	mg/dL
Interleukina-6	Laboratorio de referencia	Enzimoimmunoensayo (ELISA)		<1,8	pg/mL
TNF alfa	Laboratorio de referencia	Enzimoimmunoensayo (ELISA)		<3,2	pg/mL
Apolipoproteína B	BN ProSpec System (Siemens Healthcare, Alemania)	Nefelometría	60	140	mg/dL
Homocisteína	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	0	14	mcmol/L
Testosterona	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	0,86	7,88	ng/mL
Testosterona libre	Prueba calculada	Cálculo	0,059	0,184	ng/mL
SHBG	Immulate 2000 Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	10	57	nmol/L
Tiroxina Libre (T4L)	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	0,9	1,7	ng/dL
TSH	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	0,27	5	mIU/mL
25-OH colecalciferol	ADVIA Centaur Immunoassay System (Siemens Healthcare, Alemania)	Quimioluminiscencia (CLIA)	20	50	ng/mL
Hemáticas	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	4,5	5,9	x10 ¹² /L
Hemoglobina	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	12,5	17,5	g/dL
Hematocrito	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	40	54	%
VCM	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	80	99	fl
HCM	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	26	34	pg
CHCM	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	31	37	g/dL
ADE	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	11,5	15	CV%
Leucocitos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	4,2	11,5	x10 ⁹ /L
Neutrófilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	40	76	%
Linfocitos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	20	52	%
Monocitos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	1	12	%
Eosinófilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	0	7	%
Basófilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	0	3	%
(Abs.) Neutrofilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	1,5	8	x10 ⁹ /L
(Abs.) Linfocitos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	1	5	x10 ⁹ /L
(Abs.) Monocitos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	0	1,9	x10 ⁹ /L
(Abs.) Eosinofilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	0	0,7	x10 ⁹ /L
(Abs.) Basofilos	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	0	0,3	x10 ⁹ /L
Plaquetas	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	120	450	x10 ⁹ /L
VPM	Advia-2120 Hematology System (Siemens Healthcare, Alemania)	Citometría	7	11,2	fl

HDL: Colesterol de alta densidad. LDL: Colesterol de baja densidad. VLDL: Colesterol de muy baja densidad. TNF: Factor de necrosis tumoral. SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales. TSHS: Tirotopina. OH: Hidroxi. VCM: Volumen corpuscular medio. HCM: Hemoglobina corpuscular media. CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media. ADE: Ancho de distribución eritrocitaria. Abs: Absolutos. VPM: Volumen plaquetar medio. <: Menor que. mg: Miligramos. dL: Decilitro. U: Unidades. L: Litro. g: Gramos. mmol: Milimoles. mcg: Microgramos. ng: Nanogramos. pg: Picogramos. mmol: Micromoles. nmol: Nanomoles. mIU: Microunidades. x: Por. ^: Elevado a. %: Tanto por cien. fl: Fentolitros.

Tabla M-1C: Variables secundarias (continuación); Variables analíticas.

2.7. PROCESO Y ANÁLISIS DE DATOS.

Como se ha podido apreciar en los apartados anteriores, los datos generados en el estudio procedían de la entrevista clínica semiestructurada y de las determinaciones analíticas realizadas en el laboratorio del Hospital de La Ribera de Alzira.

Las variables generadas en la entrevista clínica e introducidas en el formulario *online* que puede consultarse en el anexo-1, se guardaron en la base de datos alojada en el servidor web, el cual nos ofreció la posibilidad de volcar los datos en formato de hoja de cálculo Excel. Las variables correspondientes a las analíticas procesadas en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital de la Ribera, se guardaron en el servidor de dicho hospital, las cuales también se obtuvieron como una hoja de cálculo Excel.

El proceso global de datos y su subsiguiente análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics © v21 para MAC. Para ello se generó una base de datos resultado de la unión de las tablas Excel provenientes del formulario *online* y del laboratorio, unidas utilizando la “variable número de SIP” como clave del enlace. Posteriormente dicha variable clave se eliminó de la base final objeto de análisis a fin de reforzar el compromiso con la ley protección de datos que obliga a mantener el anonimato de los sujetos del estudio. El acceso a la base de datos final así como el proceso y análisis estadístico posterior fue responsabilidad exclusiva del Doctorando.

Previo al análisis estadístico se realizó el pertinente tratamiento, codificación y control de calidad de las variables del estudio.

2.7.1. Transformación y creación de nuevas variables.

Partiendo de las variables generadas directamente con la introducción de datos en el formulario, se generaron otras nuevas de interés para el estudio. A continuación se comentan las más relevantes:

- Fragilidad: Se obtuvo la variable fragilidad mediante la suma de sus 5 componentes, pérdida de peso, cansancio, actividad física reducida, debilidad y lentitud. Posteriormente se recodificó en Robusto, Prefrágil y

Frágil según el número de criterios presentes, 0, 1-2 o 3 o más respectivamente. Se realizaron nuevas transformaciones para facilitar el análisis de prefrágiles frente a robustos, robustos frente a frágiles y robustos frente a frágiles y prefrágiles.

- Sarcopenia: Para el cálculo de esta variable se creó, en un primer momento, la variable Índice de masa muscular (IMM), parámetro que se obtuvo dividiendo la masa muscular por la talla en metros elevada al cuadrado. Posteriormente se procedió a crear tres variables distintas; Sarcopenia A, Sarcopenia B y Sarcopenia C. En función de que los puntos de corte para fuerza y velocidad de la marcha, y los criterios empleados fuesen los recomendados por el primer consenso de la EWGSOP de 2010, el segundo consenso de 2018, o los quintiles inferiores de la propia muestra analizada, como se ha explicado en el apartado anterior al explicar las mediciones de fragilidad y sarcopenia.

- El Índice de Masa Corporal (IMC) se recodificó en dos nuevas variables: la primera (IMCRec) utilizando los puntos de corte de la OMS y la segunda (IMCRecSEGG) teniendo en cuenta los puntos de corte recomendados para adultos mayores en el documento de consenso de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología y la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) (https://www.segg.es/media/descargas/Acreditacion%20de%20Calidad%20SEGG/CentrosDia/valoracion_nutricional_anciano.pdf).

- Deterioro cognitivo: Partiendo de la puntuación obtenida en el MEC se generó una nueva variable (DetCognnormativo), para valorar la presencia de deterioro cognitivo en función de la edad y nivel formativo según los valores publicados en una población similar a la nuestra (Gavrila-Chervase et al., 2008; Gavrila et al., 2009).

- Cocientes lipídicos: El índice aterogénico de Castelli es el cociente entre el CT/CHDL, es un índice sensible y específico de riesgo cardiovascular, y un predictor del riesgo coronario más potente que el colesterol total, el LDL y el HDL utilizados de forma independiente. Tiene la misma utilidad que la relación LDL/HDL sin el problema de

infraestimación que tiene esta última cuando hay concentraciones elevadas de triglicéridos (Millán et al., 2009). El índice aterogénico del plasma $\log\text{TG}/\text{cHDL}$, muestra una correlación positiva con la tasa de esterificación de las HDL y una correlación inversa con el tamaño de las LDL, y se ha propuesto un valor por encima de 0,5 como punto de corte indicativo de riesgo aterogénico (Dobiasova, 2004; Dobiasova & Frohlich, 2001). También se realiza una aproximación a las LDL pequeñas y densas mediante el cociente LDL/ApoB , valores menores de 1,3 son compatibles con su presencia (Hirano, Ito, & Yoshino, 2005).

2.7.2. Análisis estadístico.

El análisis de datos se inició con un análisis univariante que permitió la descripción de las variables en los grupos de casos y de controles a través de medias con sus respectivos intervalos de confianza para las variables cuantitativas y de los números brutos y proporciones para las variables cualitativas.

Previo a la fase inferencial, como corresponde para el análisis adecuado de un estudio de casos y controles apareado, se realizó una reestructuración de la base de datos mediante el procedimiento *casestovars* de SPSS. Tras la ejecución de este procedimiento cada caso se encontró en la misma fila de la tabla de datos con su correspondiente control.

Para investigar la presencia de diferencias entre los grupos se utilizaron pruebas para muestras relacionadas. De este modo, en el análisis bivariante, para estudiar las diferencias de medias se tomó en consideración la *t* de Student, el ANOVA de un factor o el test de Wilcoxon cuando resultara adecuado. Para valorar las posibles diferencias en las variables cualitativas, se utilizó la prueba de McNemar, y el cálculo de la Razón de Odds (OR) de fragilidad, pre-fragilidad, robustez y sarcopenia en los adultos mayores descendientes de centenarios respecto los controles, con el grado de significación exacto de la prueba de McNemar. Para esto último se empleó una macro de SPSS específica para estudios de casos y controles apareados (J. M. Domenech, 2000). En el caso de las variables categóricas hay que tener en cuenta que la prueba de McNemar para muestras relacionadas solo admite 2 categorías. En el caso de variables con más de dos, la estrategia utilizada

consiste en reducir el número de categorías, agrupando hasta dejar únicamente dos que representen adecuadamente el conjunto. Otra opción cuando se de el caso en que las categorías sigan un orden claro, es utilizar el test de Wilcoxon para muestras relacionadas.

2.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La mayor limitación de los estudios de casos y controles reside en la dificultad para construir adecuadamente el grupo de controles. En nuestro trabajo los casos y los controles pertenecieron a la misma población base que, como se ha comentado, está bien definida; la probabilidad previa de entrar en el estudio fue la misma para ambos grupos, dado que si los controles tuvieran el antecedente de longevidad tendrían la misma probabilidad de entrar en el grupo de casos; los criterios de inclusión/exclusión aplicados en ambos grupos son los mismos salvo por el antecedente de longevidad, cuya posible influencia es precisamente el objetivo de este estudio; la recogida de información no fue obtenida de forma diferente entre ambos grupos ya que el cuestionario y las pruebas a realizar fueron las mismas para todos los participantes.

2.8.1. Sesgos de selección.

Sesgos de selección en los estudios de casos y controles: Básicamente el sesgo de selección se produce cuando la probabilidad de ser seleccionado para el estudio es diferente para los casos y los controles, lo que condiciona frecuencias de exposición en cada uno de los grupos que no son las correctas. Puede ocurrir por una mala especificación de la población base, por una identificación incorrecta o por una respuesta diferencial (Delgado et al., 2010).

2.8.1.1. Especificación inadecuada de la población base.

Ocurre especialmente cuando se define una base secundaria, pero los errores de selección de una base primaria como la utilizada en este estudio son mucho menos frecuentes.

- Sesgo de Berkson: Se produce en estudios con un asentamiento exclusivamente hospitalario, aunque también puede darse al estudiar casos hospitalarios prevalentes con controles comunitarios. No es aplicable a nuestro estudio en el que tanto los casos como los controles pertenecen al ámbito comunitario. Definido por Joseph Berkson en 1946 en el establecimiento de asociaciones de enfermedades como factores de riesgo de otras enfermedades, se puede extender a la situación de un factor de riesgo que produce varias enfermedades. Esencialmente surge cuando la probabilidad de hospitalización en los casos es diferente de la de los controles, además de existir una probabilidad diferencial con arreglo a la exposición.

- Falacia de Neyman: Se produce al incluir casos prevalentes o supervivientes de la enfermedad cuando la exposición es un factor pronóstico de la misma. También se conoce como sesgo de incidencia-prevalencia o de muestreo sesgado por duración de la enfermedad. En nuestro caso no es aplicable debido a que, por una parte, los casos incluidos en el estudio pueden ser considerados como incidentes, y por otra parte, la exposición (fragilidad) no antecede a la “enfermedad” (ascendiente longevo).

- Sesgo por inclusión/exclusión: Como en el caso del de Berkson, puede ocurrir cuando el grupo de referencia es hospitalario y se seleccionan, en el grupo control, enfermedades relacionadas con la exposición. También ocurre cuando no se mantienen los mismos criterios de elegibilidad en los grupos que se comparan (aparte de la enfermedad de estudio).

2.8.1.2. Identificación incorrecta de los casos.

- Sesgo de detección: Ocurre en los casos en los que una exposición pueda provocar que la gente se someta a una mayor vigilancia y se facilite el diagnóstico de la misma. Si lo que se pretende estudiar es la relación entre una enfermedad con una exposición que pueda provocar este efecto, se produce este sesgo. En nuestro caso no se produce esta situación

debido a que se realizan los mismos procedimientos evaluadores a todos los pacientes.

- Sesgo diagnóstico: Éste se produce en los casos en que la exposición forma parte de alguna manera de los criterios diagnósticos de la enfermedad. Tampoco se da en nuestro caso en el que se valora la posible ascendencia genética como elemento de un síndrome, la fragilidad, que no tiene criterios genéticos de diagnóstico.

- Sesgo de declaración: Tampoco aplicable en nuestro caso. Es similar al anterior y se produce cuando la enfermedad estudiada se declara más cuando se conoce la exposición.

2.8.1.3. Sesgo por baja respuesta.

Como consecuencia de una escasa participación de los sujetos elegibles se pueden provocar errores en la selección. Se produce con más frecuencia en los estudios que, como éste, utiliza controles poblacionales. Ocurre porque normalmente los casos tienen una motivación mayor a participar en el estudio que los controles, por saberse enfermos o como en nuestro caso por presentar el antecedente familiar de longevidad. Si además la exposición estudiada se asociara a una menor participación en el estudio por parte de los controles, generaría una disminución de la probabilidad de encontrar una asociación significativa aunque ésta existiera y aumentaría el llamado error de tipo II o beta. En los resultados de nuestro estudio se especifican la tasa de participación de casos y controles y la potencia del estudio.

2.8.1.4. Errores de emparejamiento.

- Se debe evitar emparejar por factores de confusión que sean además modificadores del efecto, en esta situación se altera la validez del estudio y la OR estará sesgada, dando un valor más próximo a la unidad del que debería ser. Esto no se produce en nuestro estudio.

- Sobreemparejamiento. Un emparejamiento excesivo puede afectar a la eficiencia del estudio, aumentando los intervalos de confianza para un mismo tamaño muestral. Esta situación ocurre especialmente

cuando se realiza el emparejamiento con variables que no se asocian con la exposición o el efecto. También se produce sobreemparejamiento cuando, como se cita en el apartado anterior, se empareja por una variable modificadora del efecto; la cual es intermedia entre la exposición y el efecto. Por último, ocurre igualmente cuando la variable escogida es consecuencia de la enfermedad o cuando se mide incorrectamente. El diseño de este estudio tuvo en cuenta estas consideraciones y evitó la presencia de sobreemparejamiento.

2.8.2. Tamaño muestral y potencia real del estudio.

El tamaño muestral finalmente alcanzado es un condicionante importante para el estudio, ya que afecta a su potencia para encontrar diferencias significativas entre los grupos comparados, cuando éstas realmente existen. El número de sujetos longevos, con 97 o más años de edad, en nuestro departamento de salud es limitado, lo cual a su vez limita el número de casos disponibles. Obtener los casos incidentes a partir de registros objetivos que confirmen la edad actual del progenitor longevo, en lugar de recurrir por ejemplo al recuerdo de la edad de fallecimiento de los mismos, es una limitación añadida para obtener un tamaño muestral adecuado. En esta situación cobra interés la pregunta de cuál es la potencia real de nuestro estudio. Esta se calculó utilizando la macro !NR2IS v2009.02.19. ©JM.Domenech para estudios de casos y controles y se comentará en el apartado resultados.

2.9. ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio sigue los postulados de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de La Ribera de Alzira, Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, (anexo-2). Los sujetos participantes en el estudio; longevos, descendientes y controles, o sus familiares en los casos en los que el sujeto interesado no estuviese en disposición de firmarlo, firmaron el consentimiento informado (anexo-3) para participar en el mismo, así como el

consentimiento para autorizar el almacenamiento y reutilización de muestras biológicas en el Biobanco de la Comunidad Valenciana(anexo-4).

2.9.1. Financiación.

- Ayudas a la investigación del Hospital universitario de La Ribera: convocatoria de “Becas Departamento de Salud de La Ribera Edición 2012-2013”.

- Ayudas a la investigación del Hospital universitario de La Ribera: convocatoria de “Becas Departamento de Salud de La Ribera Edición 2014-2015”.

- Fondos FEDER: A través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en la convocatoria de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) y concretamente de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF).

Los fondos obtenidos se emplearon en la contratación de las investigadoras de campo, compra de tablets, diseño elaboración y mantenimiento del formulario online de recogida de datos, y determinaciones analíticas.

2.9.2. Conflictos de interés.

El autor de la presente tesis, D. Ángel Belenguer Varea y los codirectores de la misma, Dr. Juan Antonio Avellana Zaragoza y Dr. Francisco José Tarazona Santabalbina, declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con el estudio.

2.9.3. Incentivos económicos.

Ni los participantes en el estudio ni el autor o los codirectores, han recibido incentivo económico alguno relacionado con el mismo.

2.9.4. Afiliaciones institucionales.

El autor y los codirectores desarrollan su actividad laboral en el Servicio de Medicina Interna y Geriátrica del Hospital Universitario de la Ribera de Alzira (Valencia). También pertenecieron como grupo clínico asociado, desde el año 2006

y hasta la desaparición de los grupos en el 2016, a la Plataforma de Valencia de la Red de Investigación en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF), formada por el Departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia y la Sección de Geriátrica del Hospital Universitario de La Ribera. La creación del citado grupo se obtuvo en convocatoria pública de RETICS (ISCIII2006-RED13-027).

3.RESULTADOS.

3.1. LONGEVOS.

Se contactó con 68 sujetos longevos de 97 o más años de edad, de los cuales 5 rechazaron participar, entrevistándose finalmente a 63. De estos, 49 (77,8 %) fueron mujeres, con una edad media de 98,4 años y una desviación estándar (DE) de 1,8 años (figura R-1).

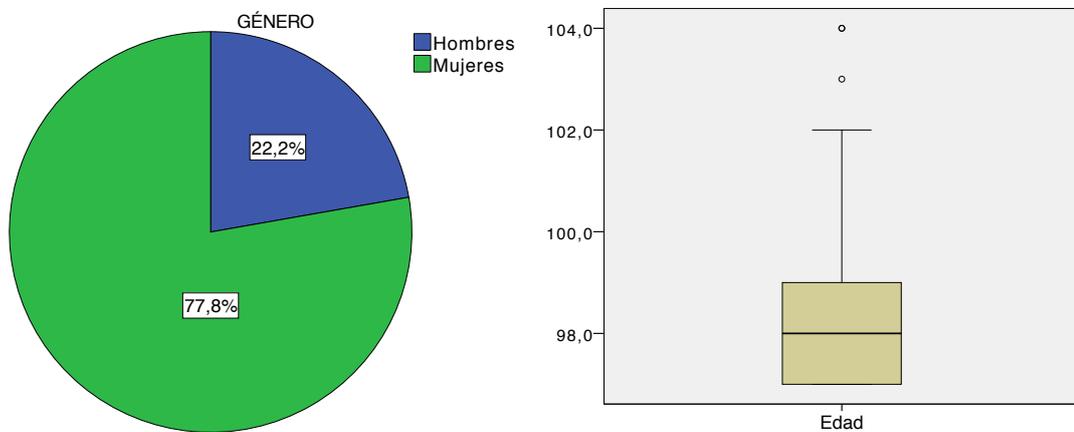


Figura R-1: Longevos.

3.2. MUESTRA FINAL.

Partiendo de los longevos se contactó con 96 descendientes de los cuáles 93 cumplieron los criterios de inclusión. De éstos 2 rechazaron participar y 1 padecía un enfermedad neoplásica en estadio terminal, por lo que fueron estudiados 90 casos. 2 de ellos no fueron incluidos en el análisis por encontrarse incompletos sus registros en el formulario web, faltando el valor de múltiples variables, no se pudo recuperar la versión impresa de los mismos y por lo tanto 88 fueron finalmente los casos analizados. Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado de métodos se fueron identificando los controles potenciales. Se contactó telefónicamente con 321, de ellos 230 rehusaron participar directamente (tasa de respuesta: 0,28) y uno no disponía de cobertura sanitaria a cargo de la Seguridad

Social, por lo que fue finalmente 90 el número de controles estudiados. Como anteriormente se ha comentado, a consecuencia de la retirada de dos descendientes del análisis debido a las deficiencias encontradas en la recogida de sus datos, hubo de eliminarse también del análisis a sus correspondientes controles. De este modo, el tamaño definitivo de la muestra fue de 176 sujetos, 88 casos y 88 controles (figura R-2). La potencia real del estudio con el tamaño muestral alcanzado es de un 70%.

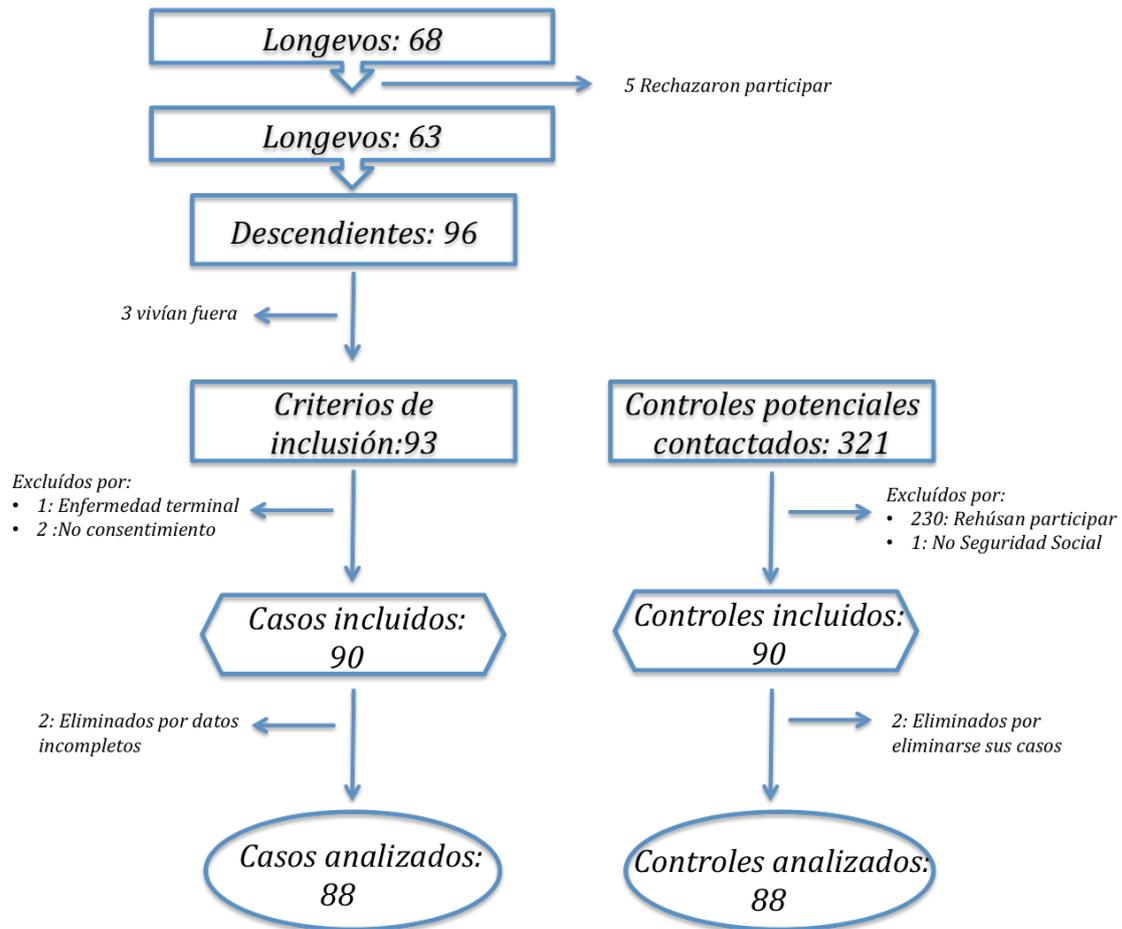


Figura R-2: Selección de pacientes.

3.3. DESCRIPCIÓN GLOBAL DE LA MUESTRA:

3.3.1. Variables sociodemográficas.

3.3.1.1. Género y Edad.

De los 176 participantes (88 parejas), 106 (60,2 %) fueron mujeres que se agruparon en 53 parejas. La edad media de los participantes fue de 70,0 (DE 3,9) años (figura R-3).

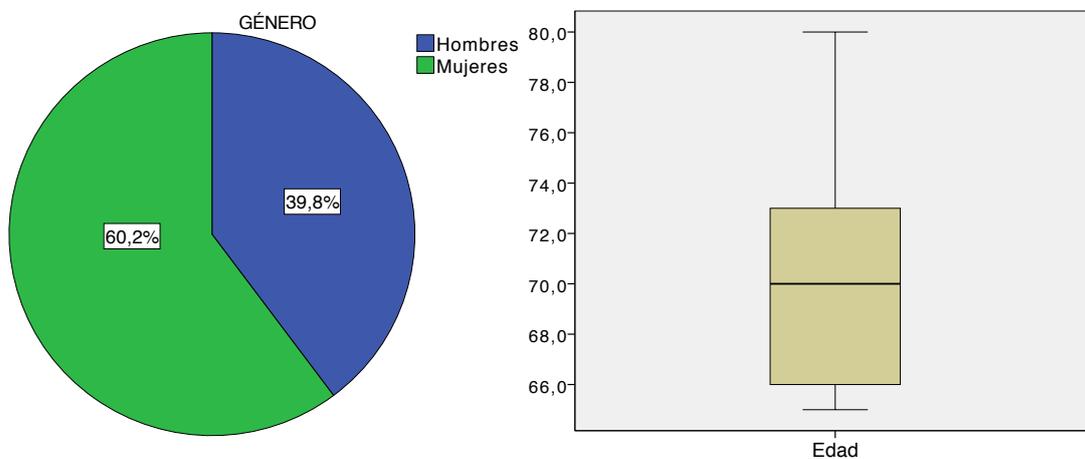


Figura R-3: Muestra global.

3.3.1.2. Lugar de residencia.

La totalidad de los individuos de la muestra residían en la comunidad, un 4,5% de ellos vivían solos.

3.3.1.3. Formación.

El 15,5% no habían cursado estudios primarios, y el 24,1% tenían estudios superiores o universitarios (figura R-4).

3.3.1.4. Aficiones.

El 93,8% dijo tener alguna afición, de ellos el 32,7% tenía más de una. El 45,4% de las aficiones suponía algún tipo de ejercicio físico o actividad al aire libre.

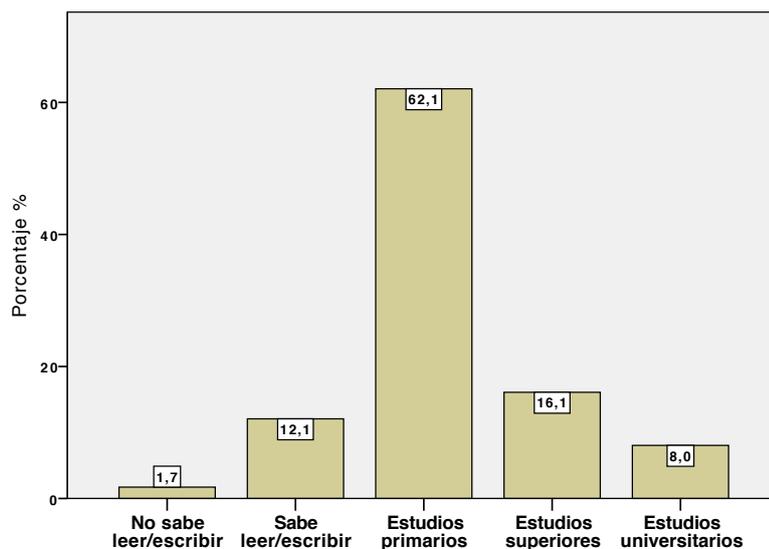


Figura R-4: Nivel de formación.

3.3.2. Antecedentes personales.

3.3.2.1. Alergias medicamentosas.

El 20,2% padecía algún tipo de alergia medicamentosa, el 22,6% de éstos a más de un compuesto. En total se reportaron 44 alergias a medicamentos, siendo las más frecuentes a la Penicilina y derivados (34,1%), Metamizol (15,9%) y Ácido acetilsalicílico (AAS) (13,6%).

3.3.2.2. Tabaco.

En el momento del estudio reconocieron fumar 23 sujetos, un 13,1% del total. La mitad de ellos 20 cigarrillos al día o más, media de 16,3(DE 5,4) por día, y llevaban fumando una media de 39,5 (DE 12,3) años (figura R-5). De los 27 ex-fumadores, el 75% hacía 10 o más años que había abandonado el hábito, con una media de 20,9 (DE 12, 9) años. Hubo diferencias estadísticamente significativas, $p < 0,000$, en el hábito tabáquico en función del género. El 78,3 de los fumadores y el 80,6% de los ex fumadores fueron hombres. El 32,9% de los hombres no había fumador nunca, el 25,7% fumaba, y el 41,4% era ex fumador. En el caso de las mujeres los porcentajes fueron del 88,7%, 4,7% y 6,6% respectivamente.

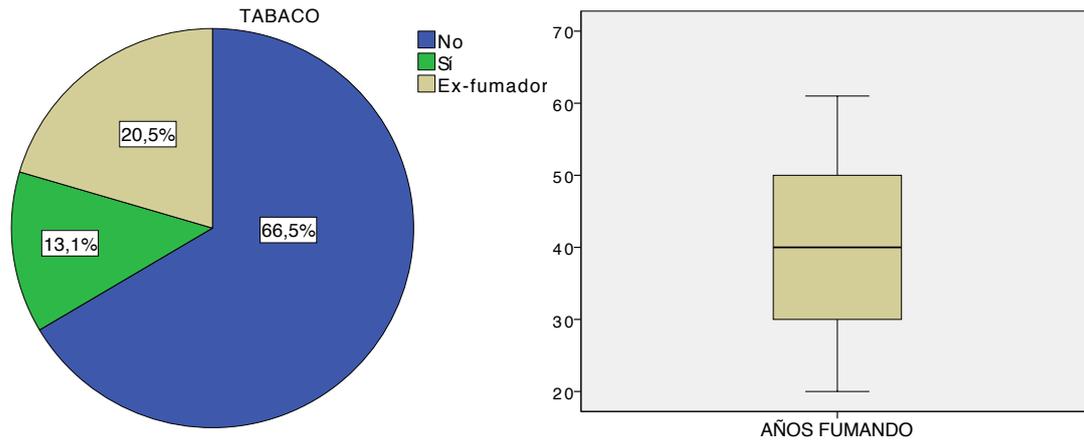


Figura R-5: Tabaquismo.

3.3.2.3. Alcohol.

46 sujetos, un 26,6% de los que respondieron a la pregunta, reconocieron la ingesta habitual de alcohol. En ellos la media de consumo diario en gramos fue de 7,3 (DE 12,9) (figura R-6) y un 9,1% de ellos (un 2,3% del total de la muestra) tenían un consumo de riesgo, definido por una ingesta superior a 2-2,5 unidades de bebida estándar (UBE) al día, cada UBE equivale a 10 gramos de alcohol. El 47,8% de los hombres consumía alcohol frente a un 12,5% de las mujeres, $p < 0,000$.

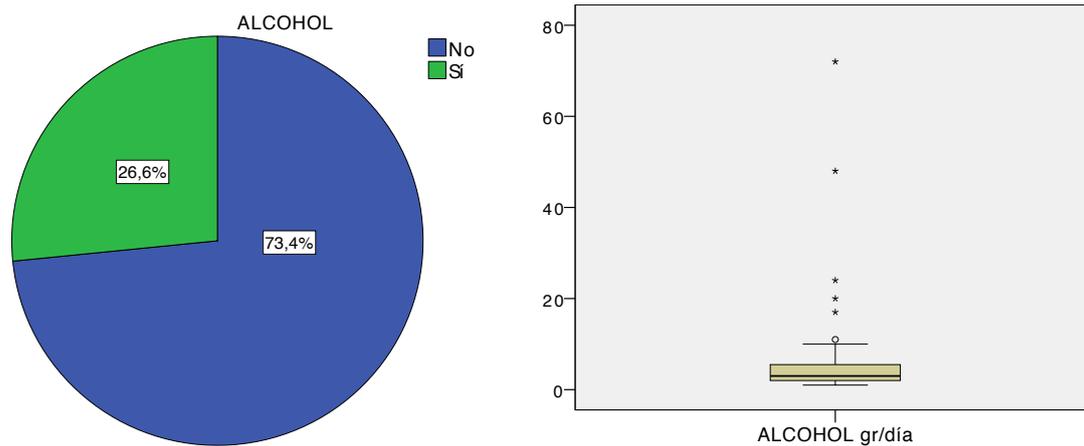


Figura R-6: Hábito enólico.

3.3.2.4. Ejercicio físico.

El 69,9% de los sujetos refirió realizar algún tipo de ejercicio físico de forma regular, el 74,7% de los hombres y el 67% de las mujeres $p=0,301$. La media de metros aproximados que caminaban al día fue de 2598,5 (DE 1914,3), 3191 metros los hombres por 2210 metros las mujeres, $p= 0,003$ (figura R-7).

3.3.2.5. Disnea.

El 85,8% de los sujetos no refería disnea con su actividad habitual, un 11,4% padecía disnea con esfuerzos moderados o ligera limitación de su actividad física, un 2,8% fatiga con una actividad mínima y ningún participante sufría fatiga en reposo.

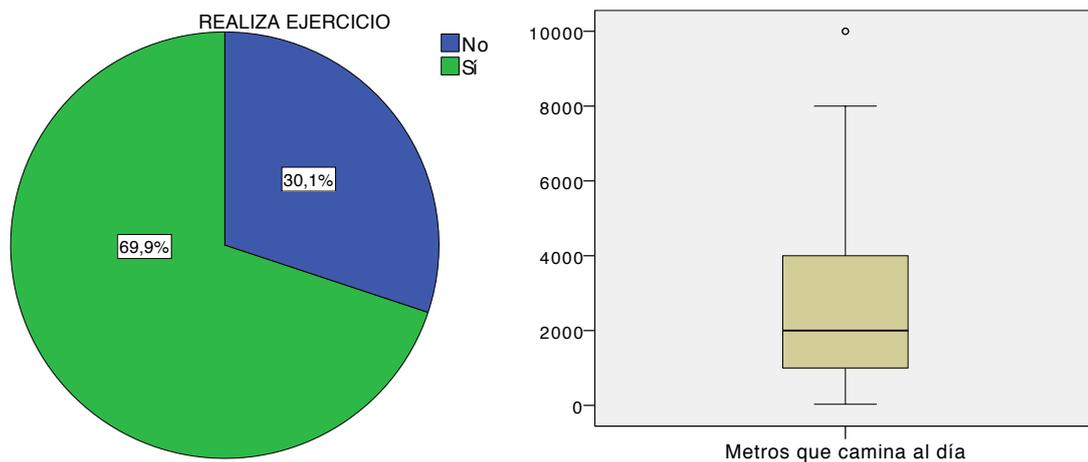


Figura R-7: Ejercicio.

3.3.2.6. Nutrición:

- Determine: La puntuación media en el test nutricional fue de 2,2 puntos (DE 1,5), con un 37,3% de los participantes en 3 o más puntos, considerado como riesgo nutricional (figura R-8).

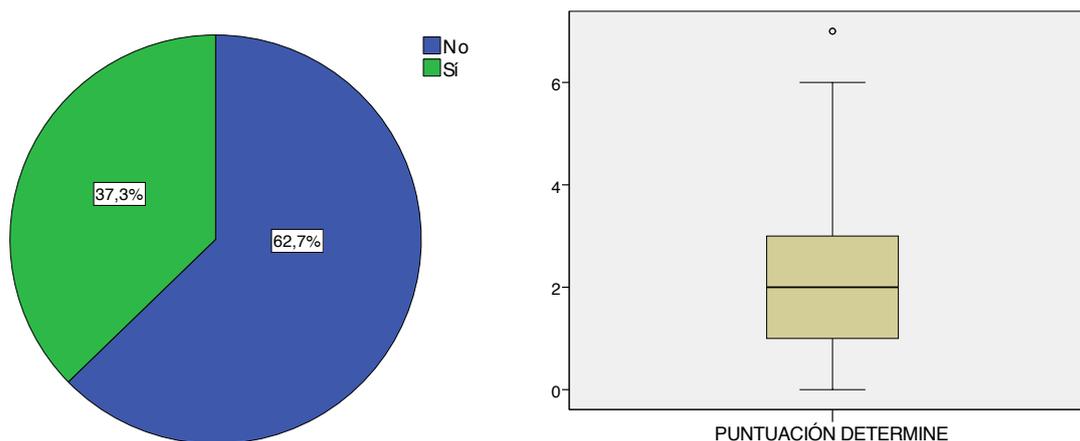


Figura R-8: Riesgo nutricional: Determine.

- Dieta
 - Consistencia: El 99,4% de los participantes seguían una dieta de consistencia normal, ninguno precisaba dieta triturada o líquida y solo uno llevaba una dieta blanda.
 - Específica: El 88,8% seguían una dieta basal, el 5,9% una diabética, el 4,6% hiposódica y el 0,7% vegetariana. Ninguno de los sujetos estudiados dijo seguir una dieta de protección biliar, hepática o renal.
 - Enteral: Solo 3 sujetos tomaban nutrición enteral.
 - Un 6,4% de los participantes padecían algún tipo de intolerancia o alergia alimentaria. De éstos la más frecuente fue la intolerancia a la lactosa (36,4%), seguida de la intolerancia o alergia al pescado o marisco (18,2%).
- Deglución: El 98,8% refirieron no padecer dificultad en la deglución, y el 1,2% restante únicamente una dificultad leve.
- Estado de la boca: Fue normal en el 58,6%, con todas o la mayoría de las piezas sanas. Un 37,4% tenía un déficit de múltiples piezas pero sin llevar dentadura postiza, y un 4% llevaba dentadura postiza. En el examen oral, un 6,9% de los sujetos investigados presentó una higiene bucal deficiente.

3.3.2.6. Sueño.

- Horas totales de sueño diarias: La media fue de 7,4 (DE 1,5), el 92,1% de ellas en horario nocturno, 7,5% por la tarde y solo el 0,6% por la mañana. Las personas que dormían al menos una hora por la mañana o por la tarde, dormían un mayor número de horas al día sin presentar un menor número de horas de sueño nocturno. El 77,5% de los participantes refirió sentirse descansado por la mañana (figura R-9).
- Insomnio: El 34,9% de los participantes refirió insomnio, un 22,1% de los hombres por un 43,6% de las mujeres $p=0,004$. El 33,3% de la muestra utilizaba de forma habitual alguna medida para dormir, un 22,4% de los hombres (fármacos en un 93% de los casos) por un 40,4% de las mujeres (fármacos en un 83%), $p=0,015$. (figura R-10).

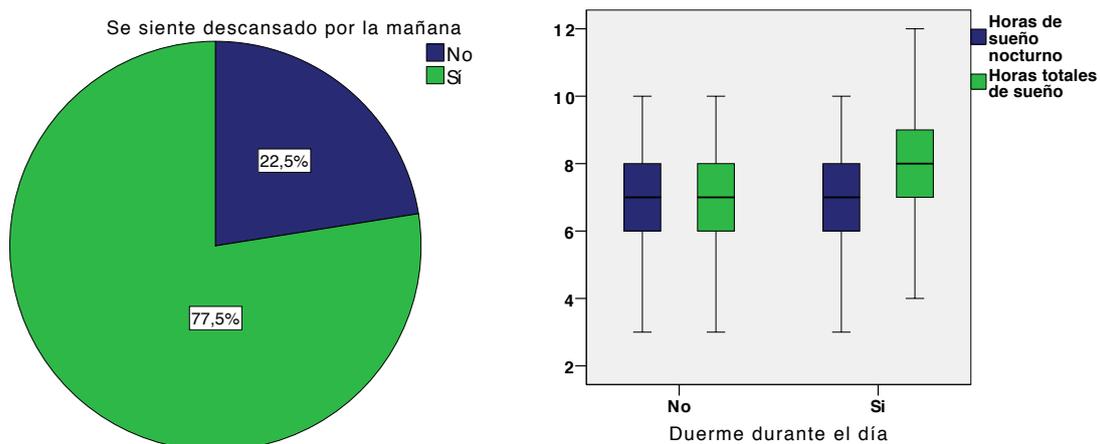


Figura R-9: Hábito de sueño.

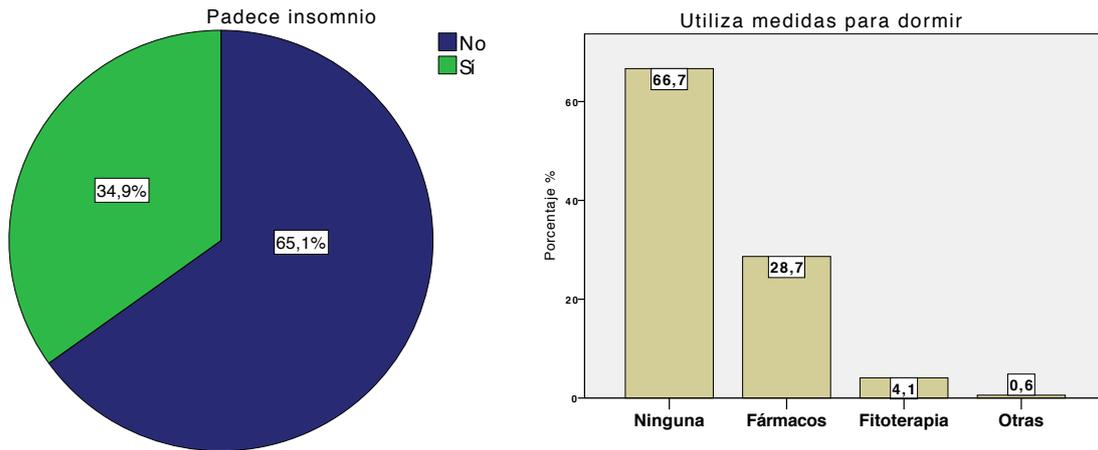


Figura R-10: Insomnio.

3.3.2.7. Enfermedades previas.

- En la tabla R-1 se muestra la prevalencia de enfermedades previas de los sujetos participantes en el estudio. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión (58%), seguida de la dislipemia (43,2%), las fracturas previas (36,4%), la artrosis (27,8%), las cataratas (24,4%) y la diabetes tipo II (21%).

Variabes	Porcentaje	Variabes	Porcentaje
AAEE MMII	0	EPOC	0,6%
ACV	0	Fr. Cadera	0,6%
Artrosis	27,8%	Fr. Colles	4,5%
Asma	5,7%	Fr. Vertebral	0,6%
Ca. Colorrectal	0	Glaucoma	7,4%
Ca. Mama	1,1%	Hipertiroidismo	0,6%
Ca. Próstata	2,9% H	Hipertrofia Próstata	22,9%H
Ca. Pulmón	0	Hipotiroidismo	4,5%
Ca. Útero	0,9% M	HTA	58%
Car. Isquémica	2,8%	Ins. Cardíaca	4%
Cataratas	24,4%	Ins. Renal Cr.	0,6%
Demencia	0	Otras Fracturas	30,7%
Dislipemia	43,2%	Parkinson	1,1%
DM tipo II	21%	Presbiacusia	11,4%
Epilepsia	0,6%	Úlcera GD	4%

Acronimos y abreviaciones: AAEE: Arterioesclerosis. MMII: Miembro inferiores. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ACV: Accidente cerebrovascular. Fr: Fractura. Ca: Cáncer. H: Resultado referido a los hombres. M: Resultado referido a las mujeres. HTA: Hipertensión arterial. Car: Cardiopatía. Ins. Insuficiencia. Cr: Crónica. DM: Diabetes Mellitus. GD: Gastroduodenal

Tabla R-1: Enfermedades previas (por orden alfabético)

- El índice de Charlson tuvo un valor comprendido entre 2 y 4 en el 80% de la muestra, con una media de 3,2 (DE 1,2) (figura R-11).

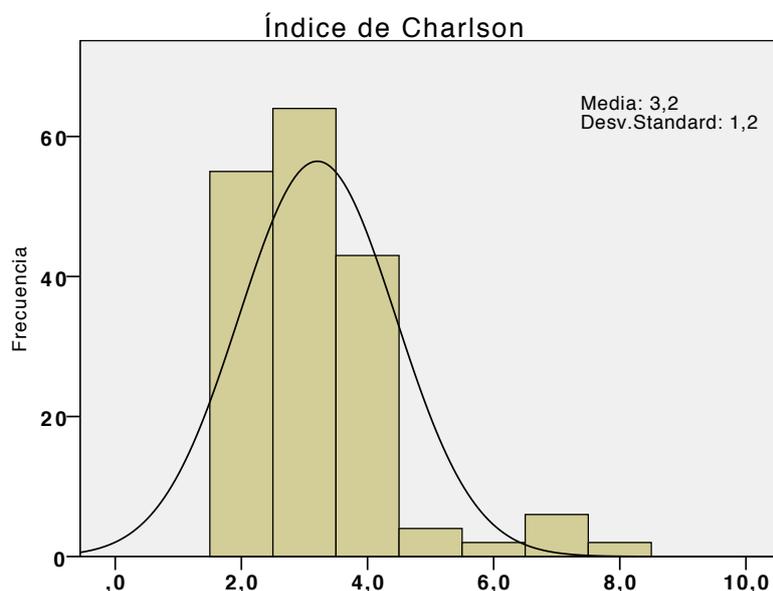


Figura R-11: Comorbilidad.

3.3.3. Valoración funcional

3.3.3.1. Actividades avanzadas.

El 98,2% refirió realizar alguna actividad avanzada de la vida diaria (AAVD).

3.3.3.2. Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).

La puntuación media del índice de Lawton fue de 7,7 (DE 1,0); el 92,7% de los participantes tuvo 7 u 8 puntos. La actividad instrumental ausente con más frecuencia fue la preparación de la comida, un 8%, seguida del lavado de la ropa, un 7,5%, siendo todos los sujetos afectos varones.

3.3.3.3. Actividades básicas de la vida diaria (ABVD).

La puntuación media del índice de Barthel fue de 98,6 (DE 9,2), el 97,7% de los participantes en el estudio tuvo 90 o más puntos. La actividad básica perdida con más frecuencia fue la autonomía en el baño, un 2,6%, seguida de la deambulaci3n y subir y bajar escaleras, 1,7% cada una.

3.3.3.4. Rankin.

La puntuaci3n media en la escala modificada de Rankin fue de 0,3 (DE 0,6). La mayoría de los integrantes de la muestra se encontraba en buena situaci3n, un 70,7%, puntu3 0 (ausencia de sntomas) y un 27% puntu3 1 (sin incapacidad importante).

3.3.3.5. Deambulaci3n.

El 95,7% de los sujetos tuvieron un FAC de 4 o m3s (marcha independiente en cualquier superficie o con supervisi3n en escaleras o zonas inclinadas).

3.3.3.6. Actividad ffsica.

La mayoría de los participantes tuvieron un nivel leve-moderado de actividad diaria, un 88,9%, s3lo un 5,3% defini3 su actividad ffsica diaria como nula y un 5,8% como alta (figura R-12).

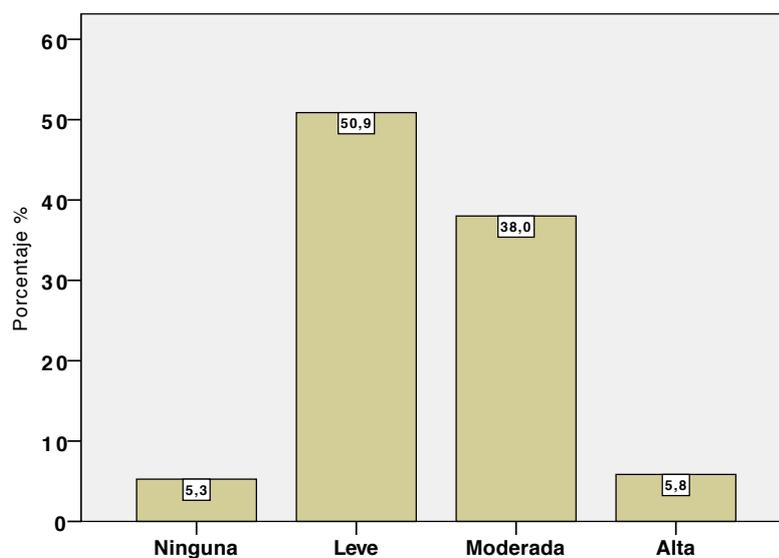


Figura R-12: Actividad ffsica.

3.3.3.7. Calidad de vida,

La puntuación media en el QL-Index de Spitzer fue de 9,5 (DE 0,9), sobre un máximo posible de 10.

Al aplicar una escala subjetiva de bienestar, con un rango de 0 a 10 donde 10 simboliza el máximo bienestar posible, la media que se obtuvo en nuestra muestra fue de 7,6 (DE 1,6). El 4,9% de los participantes tuvo una puntuación inferior a 5 (figura R-13).

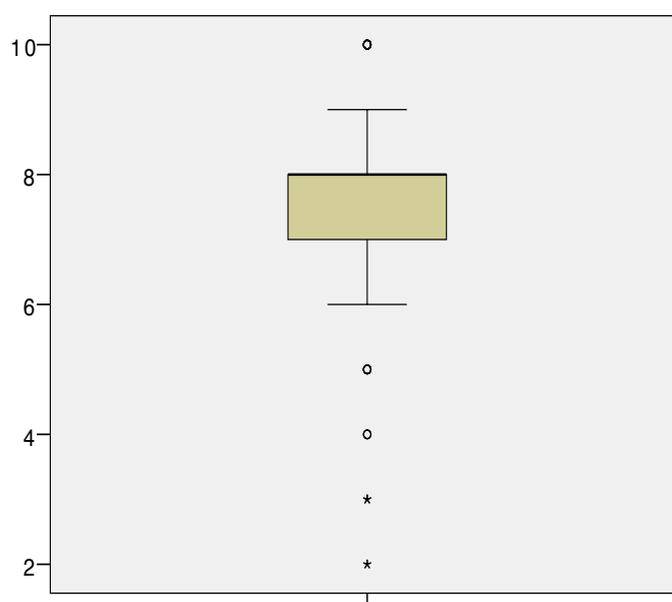


Figura R-13: Escala subjetiva de bienestar.

3.3.4. Síndromes geriátricos.

3.3.4.1. Caídas.

El porcentaje de participantes que habían padecido 1 o más caídas en los últimos 3 meses fue del 8,7%, 13,8% en los 6 meses y 21,0% en los 12 últimos meses. En la figura R-14 puede apreciarse la media y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) en los diferentes puntos de corte.

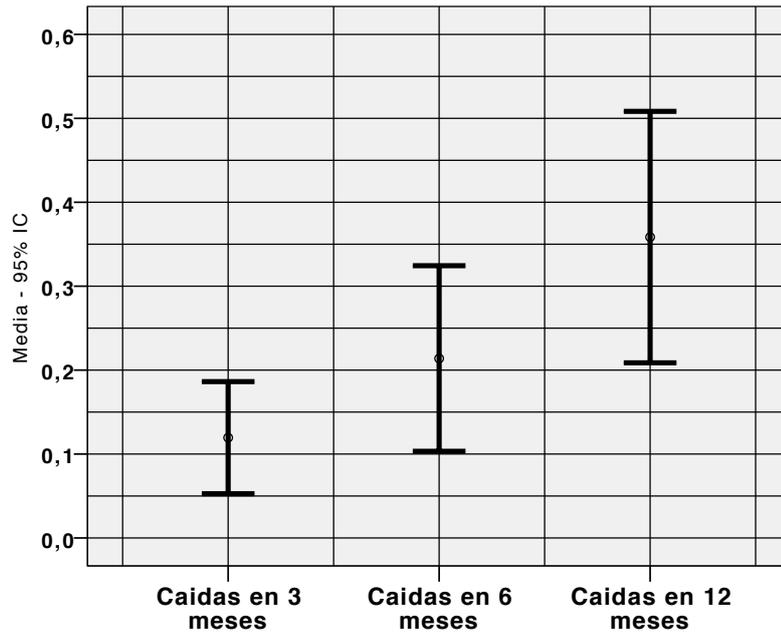


Figura R-14: Caídas

3.3.4.2. Delirium.

Ningún participante presentó Delirium durante la entrevista.

3.3.4.3. Dolor.

La prevalencia de dolor fue del 34,7%. La mayoría de los participantes que refirieron dolor (un 75,4%) contestaron también a la pregunta acerca de cuantos días por semana lo padecían, 5,1 (DE 2,0) de media, y con una intensidad media habitual de 5,2 sobre 10 (DE 2,1) (figura R-15). Aunque el dolor fue más prevalente en mujeres, 39,6%, que en hombres, 27,1%, la diferencia no fue estadísticamente significativa; $p=0,089$.

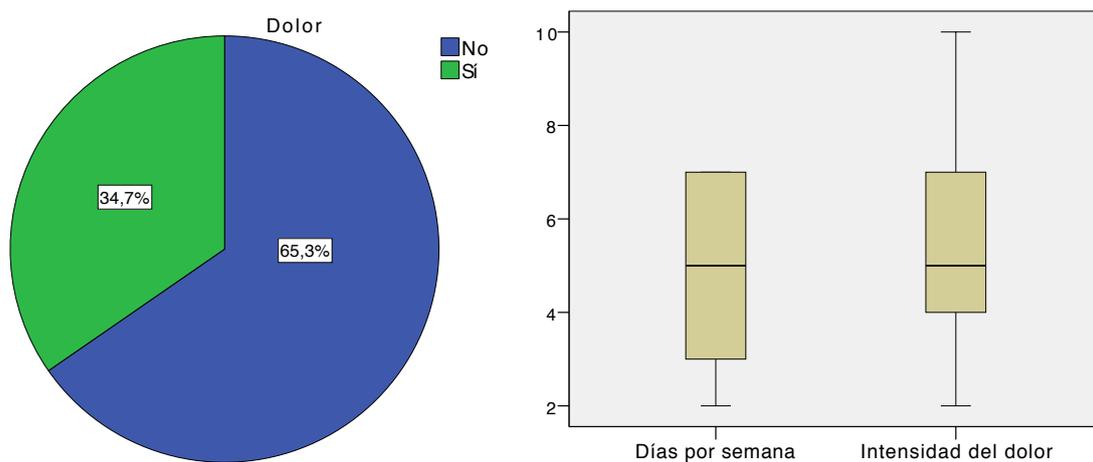


Figura R-15: Dolor.

3.3.4.5. Depresión y ansiedad.

En la escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg, el 18,8% tuvo valores compatibles con la presencia de ansiedad y el 21,6% con depresión, apreciándose diferencias significativas en función del género. El 27,4% de las mujeres cumplía criterios de ansiedad y el 29,2% de depresión, por un 5,7% y un 10% de los hombres, $p < 0,000$ y $p = 0,002$ respectivamente. El 10,2% de la muestra cumplió criterios de ambas entidades (figura R-16).

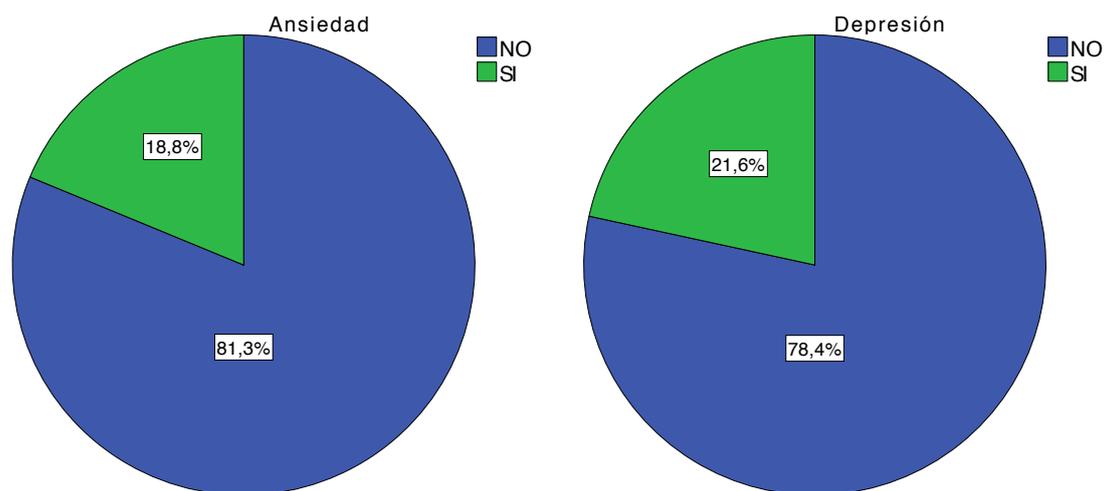


Figura R-16: Ansiedad y depresión.

3.3.4.6. Cognición.

La puntuación media en el MEC de Lobo fue de 31,9 (DE 3,1). La prevalencia de deterioro cognitivo en la muestra fue del 1,1% y no varió significativamente en función de que se tomara el punto de corte de 23 puntos o se ajustara el valor según la edad y el nivel formativo (1,2%), (figura R-17).

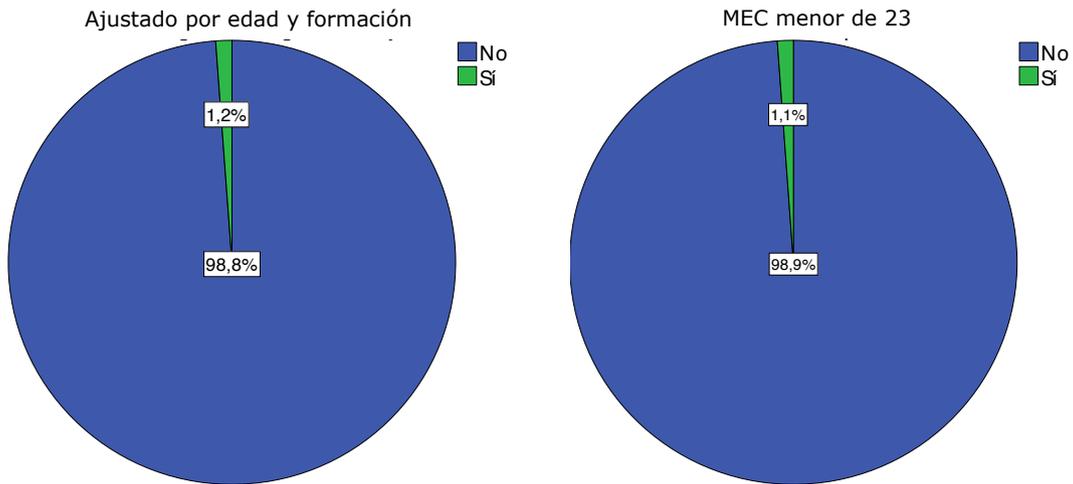


Figura R-17: Deterioro cognitivo.

3.3.4.7. Valoración Sensorial

El 85,1% no padecía limitación visual o era leve, porcentaje que se incrementó al 91,3% cuando se valoró la limitación auditiva (figura R-18).

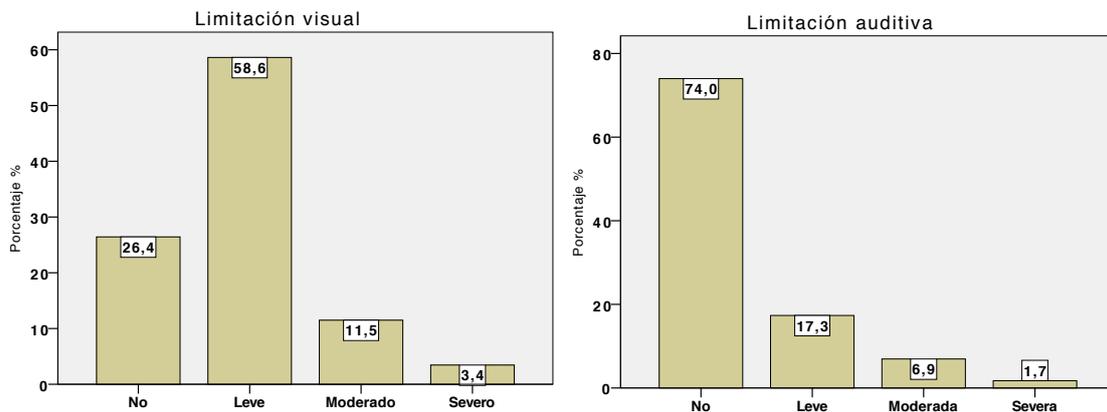


Figura R-18: Limitación sensorial.

En cuanto al resto de sentidos valorados; Un 1,1% refirió padecer una disminución/alteración en el olfato, un 3,4% en el gusto, ninguno refirió alteración en el tacto y un 1,6% refirió alteración en el lenguaje.

3.3.4.8. Polifarmacia

La media de fármacos fue de 3,1 (DE 2,5), con un 38.1% de polifarmacia, 4 o más fármacos. Con una correlación positiva significativa pero débil con la edad, Pearson 0,15 $p=0,044$, sin encontrarse diferencias por género.

3.3.4.9. Recursos sociales, OARS.

Ninguno de los sujetos presentó unos recursos bastante o totalmente deteriorados, 1 persona presentó recursos moderadamente deteriorados y 2 ligeramente deteriorados. Cómo se aprecia en la gráfica R-19 el 98% de la muestra presentaba recursos sociales excelentes o buenos.

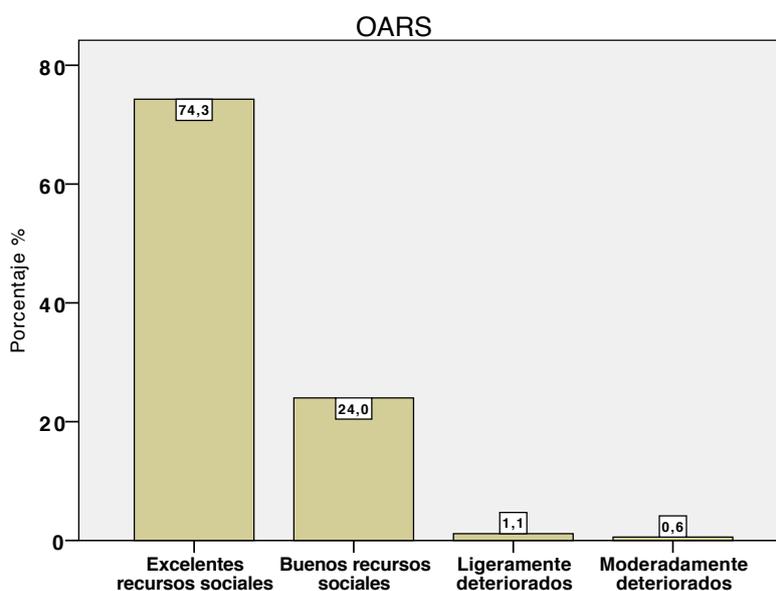


Figura R-19: Recursos sociales.

3.3.5. Fragilidad.

3.3.5.1. Velocidad de la marcha.

La velocidad media global de los individuos de la muestra fue de 1,05 (DE 0,34) metros/segundo, estando el quintil inferior global (más lento) por debajo de 0,77 m/s. En el caso de la mujeres la media fue de 1,03 m/s (DE: 0,32) con el quintil inferior por debajo de 0,77, y en los hombres de 1,07 m/s (DE: 0,37) con el quintil inferior por debajo de 0,77 (figura R-20).

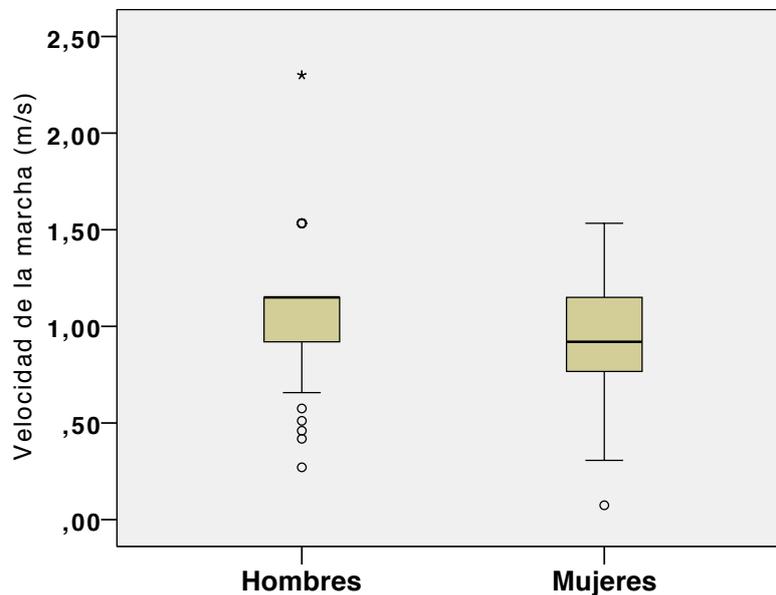


Figura R-20: Velocidad de la marcha.

3.3.5.2. Fuerza.

La media de la fuerza de presión palmar máxima, en Kg, fue de 24,5 (DE 10,5), estando el quintil inferior (más débil) por debajo de 14. En el caso de las mujeres la media fue de 18,45 (DE: 6,26) con el quintil inferior por debajo de 13, la media en los hombres fue de 33,77 (DE: 8,89) con el quintil inferior por debajo de 27 (figura R-21).

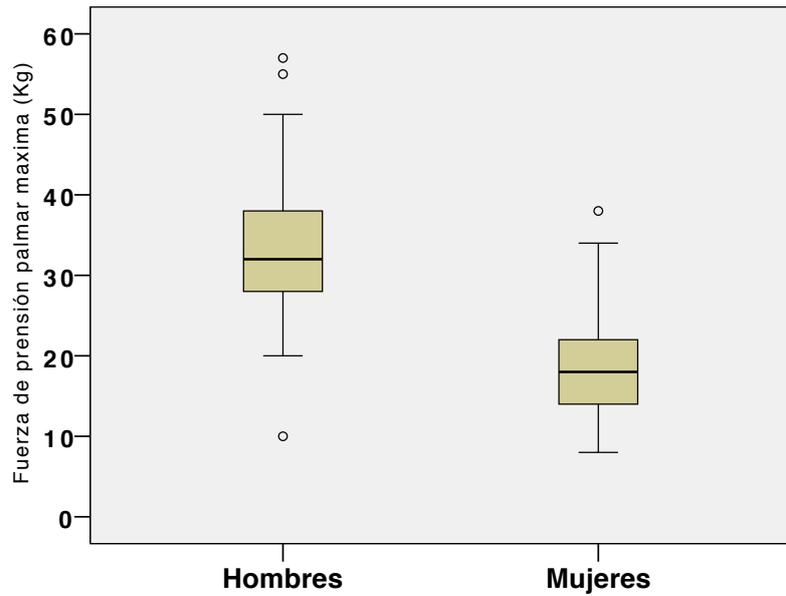


Figura R-21: Fuerza de prensión palmar.

3.3.5.3. Actividad física reducida, debilidad y agotamiento.

De los cinco criterios de Fried, el más prevalente en nuestra muestra fue la actividad física reducida, presente en un 55,4%, seguido de la debilidad en un 50,3% y la lentitud, un 17,7%. Los menos prevalentes fueron la sensación de agotamiento con un 10,8% y la pérdida de peso en un 6,3% (figura R-22).

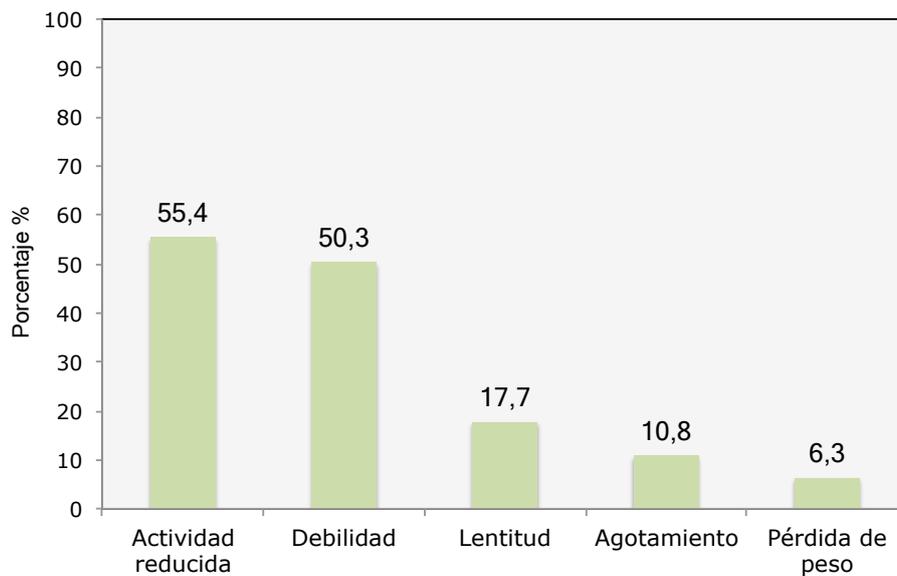


Figura R-22: Criterios de Fried.

3.3.5.4. Categorías de fragilidad.

El 15,3% de los sujetos presentaron criterios de fragilidad frente a un 23,9% de robustos y un 60,8% de pre-frágiles (figura R-23). La proporción de robustos fue significativamente mayor en hombres, 32,9%, que en mujeres, 17,9%; mientras que en las mujeres la proporción de prefrágiles y frágiles fueron significativamente mayores que en los hombres 65,1% vs 54,3% y 17% vs 12,9% respectivamente $p=0,023$ (figura R-24).

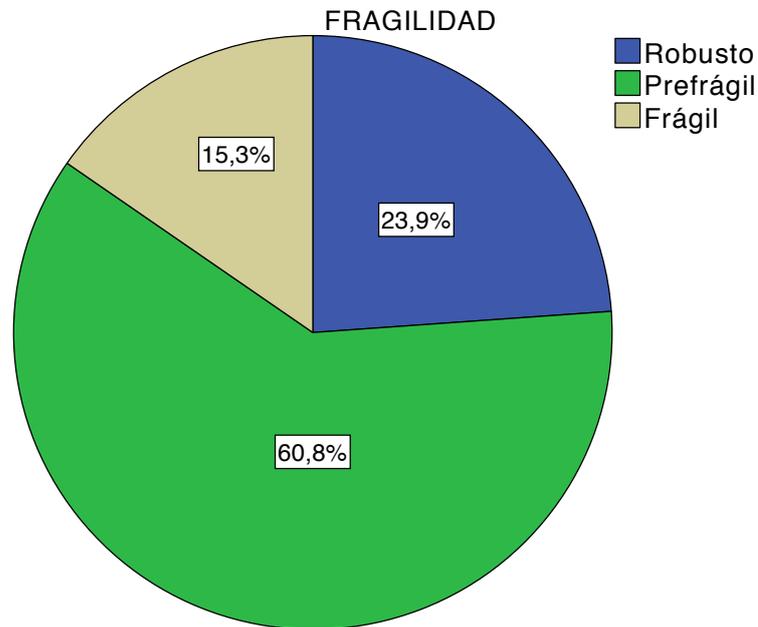


Figura R-23: Fragilidad global.

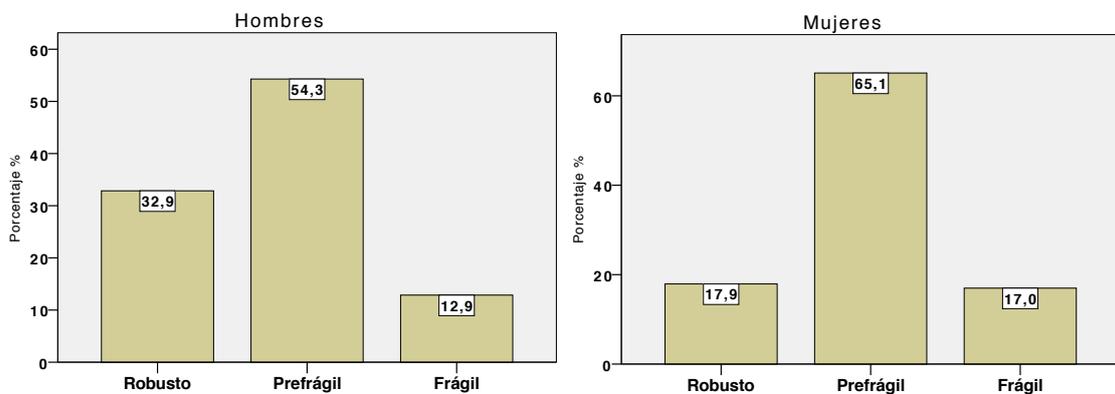


Figura R:24: Fragilidad por género.

3.3.6. Sarcopenia

3.3.6.1. Índice de Masa Muscular (IMM).

El IMM medio de toda la muestra fue de 7,92 (DE 1,70) Kg/m². El quintil inferior para ambos sexos se situó en 6,57 y la prevalencia global de IMM baja fue del 28,82% (figura R-25). En el caso de las mujeres la media fue de 7,38 (DE 1,71) y el quintil inferior de 6,33, y en el caso de los hombres de 8,76 (DE 1,29) con el quintil inferior en 8,06 (figura R-26).

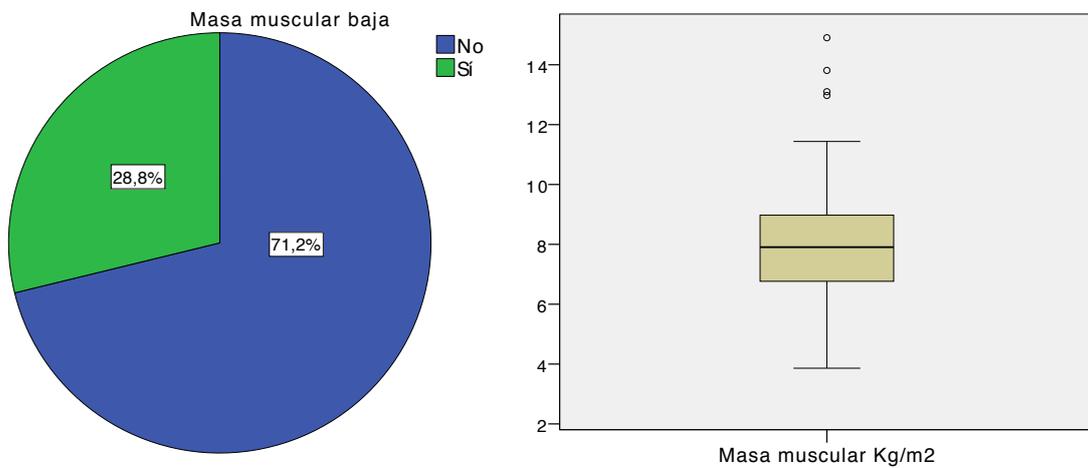


Figura R-25: Índice de masa muscular.

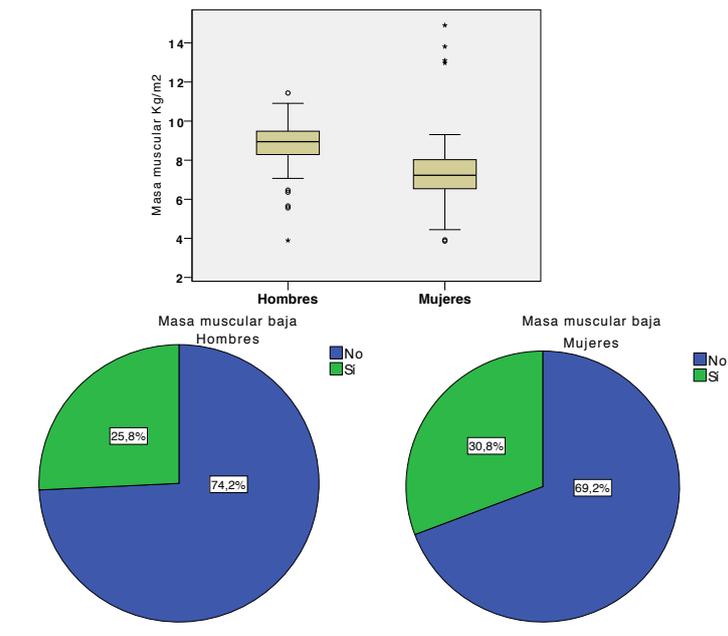


Figura R-26: Masa muscular por género.

3.3.6.2. Sarcopenia - A.

De acuerdo con los criterios de la EWGSOP de 2010, el 15,9% de los sujetos presentó sarcopenia y un 1,8% sarcopenia severa. Las mujeres tuvieron, de forma no significativa, una prevalencia mayor, un 19% frente a un 15% en hombres, $p=0,497$ (figura R-27).

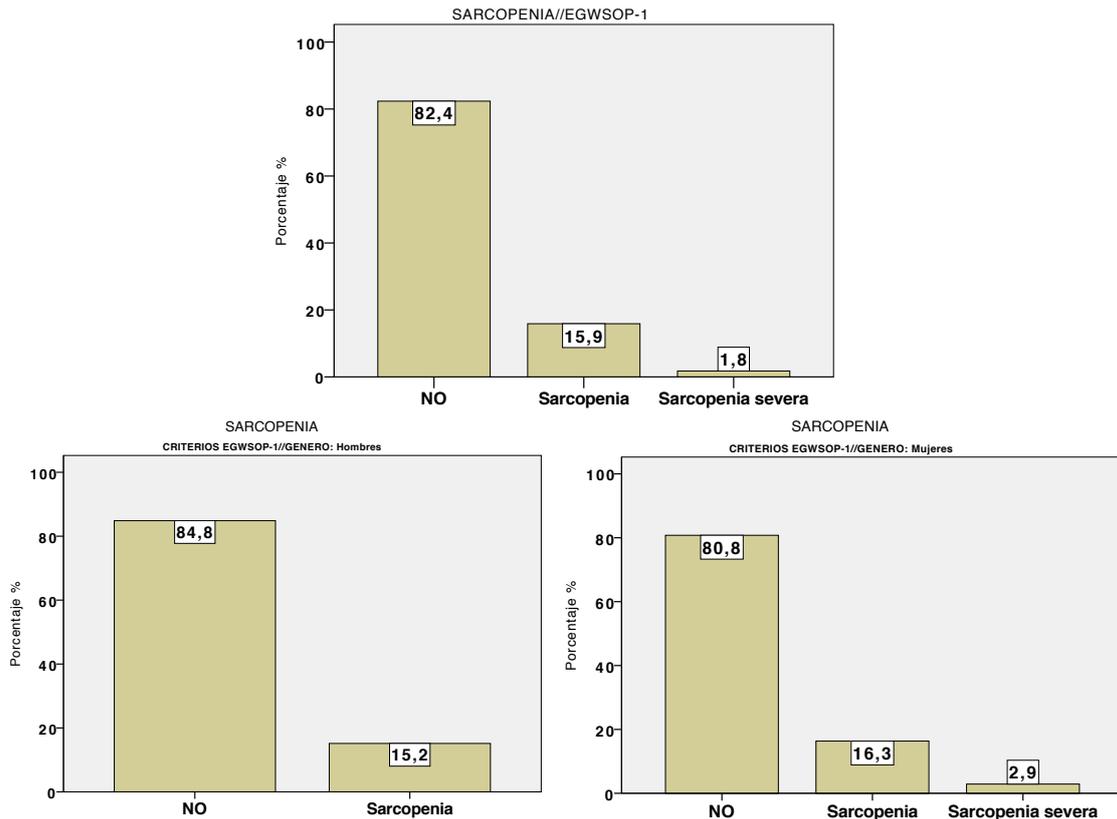


Figura R-27: Sarcopenia A, EWGSOP 2010.

3.3.6.3. Sarcopenia - B.

Utilizando los nuevos criterios revisados en 2018 por la EWGSOP, un 34,9% fue clasificado como sarcopenia probable, un 13,7% como sarcopenia y un 1,7% como sarcopenia severa. La presencia de probable sarcopenia fue significativamente más prevalente en mujeres 40,6% que en hombres 26,1%, $p=0,022$. No hubo diferencias significativas por género en sarcopenia y sarcopenia severa (figura R-28).

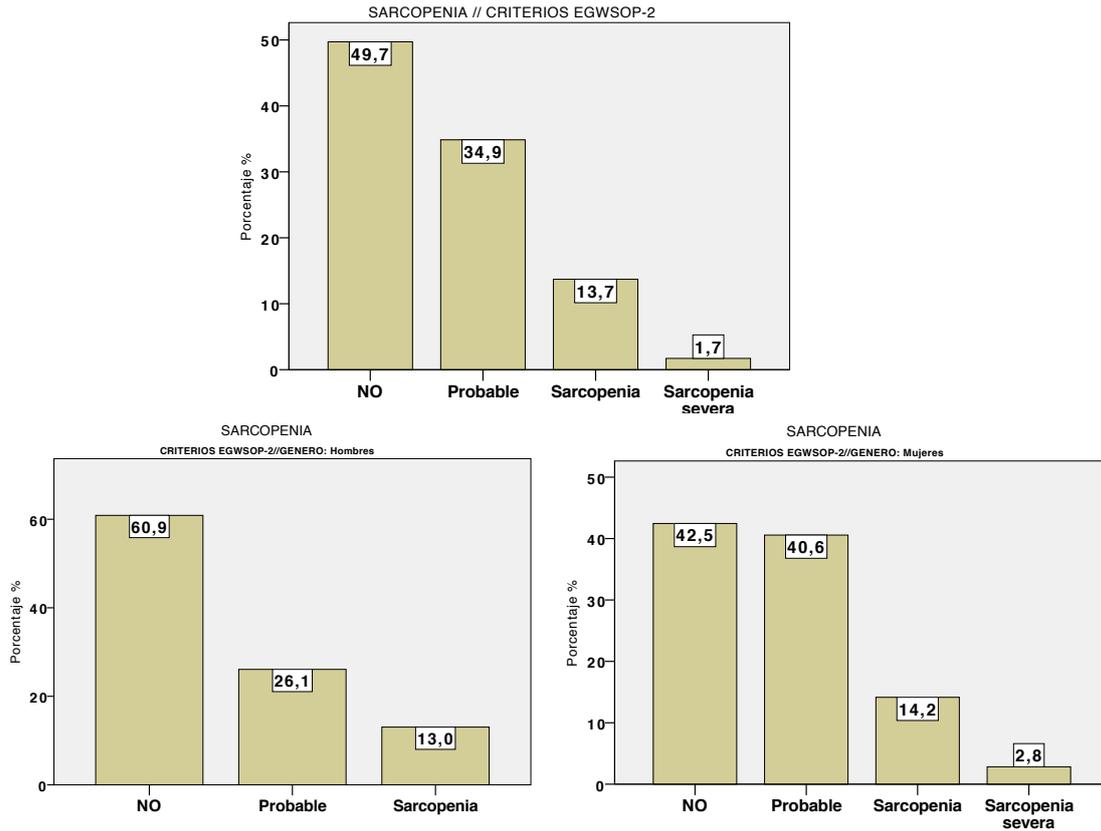


Figura R-28: Sarcopenia B. EWGSOP 2018.

3.3.6.3. Sarcopenia - C.

Tal y como se ha mencionado en el apartado de métodos, la variable sarcopenia C utiliza la nomenclatura propuesta por el segundo consenso de la EWGSOP pero tiene en cuenta como valores de referencia los quintiles inferiores de fuerza, índice de masa muscular y velocidad de la marcha de la muestra. De esta manera únicamente un 17,7% de la muestra fue clasificado como probable sarcopenia, un 3,4% como sarcopenia y solo un 1,1% sarcopenia severa (figura R-29). No se observaron diferencias significativas por género

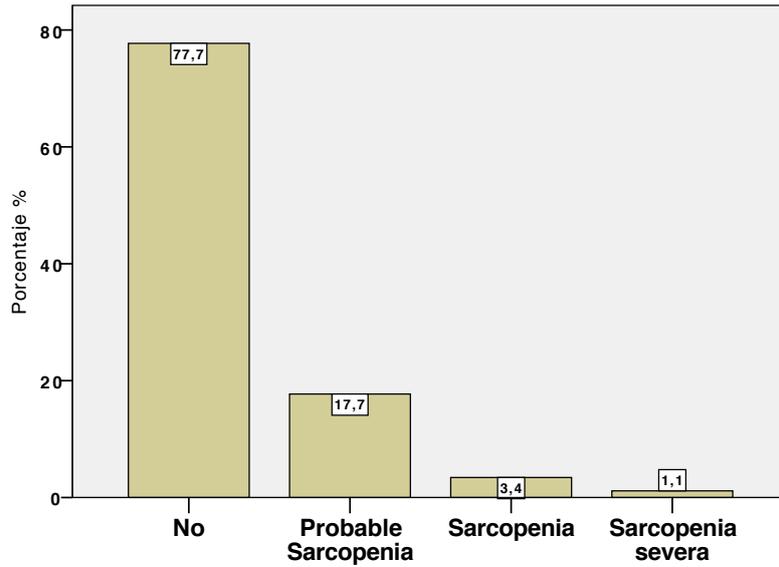


Figura R-29: Sarcopenia C. Quintiles de la muestra.

3.3.7. Consumo de recursos:

3.3.7.1. Sanitarios.

Los recursos más utilizados fueron los de Atención Primaria con una media de 3,2 (DE 3,2) visitas al año, seguido de las consultas de Atención Especializada con 1,2 (DE 1,7) visitas por año, y por último los Ingresos Hospitalarios con 0,2 (DE 0,5) ingresos al año (figura R-30).

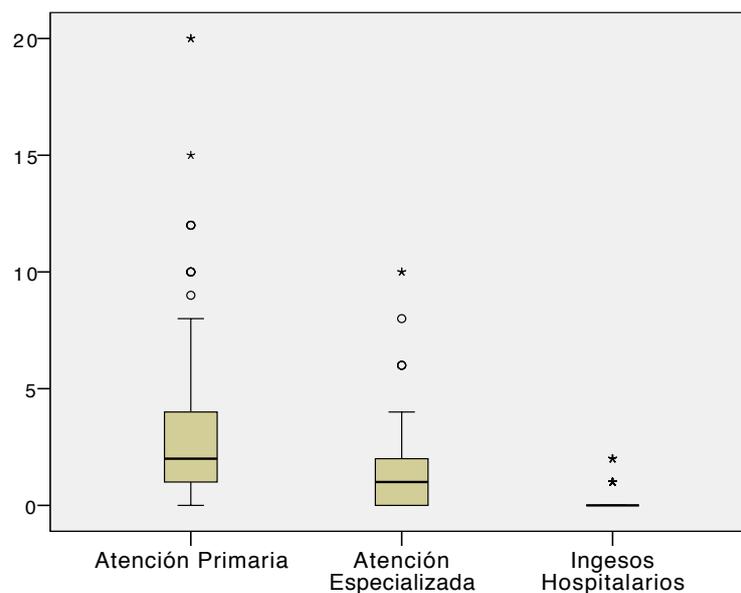


Figura R-30: Consumo de recursos sanitarios.

3.3.7.2. Sociales.

La utilización de estos recursos por parte de los participantes en el estudio fue muy escasa. Ninguno precisó residencia, centro de día, comida a domicilio o teleasistencia. Solo un 0,6% disponía de cuidador/a externa, un 0,6% percibía ayudas económicas oficiales y un 4,5% vivía solo/a.

3.3.8. Exploración física.

No puede considerarse que la distribución de las variables saturación basal de oxígeno, frecuencia respiratoria y temperatura sigan una distribución normal, por lo que en su caso se ofrece la mediana y el rango intercuartílico (IQR) como medidas de tendencia central.

- Peso medio: 74,1 (DE 14,4) kilogramos (Kg).
- Talla media: 1,60 (DE 0,08) metros (m).
- Índice de Masa Corporal (IMC) medio: 28,7 (DE 4,8) Kg/m². Los porcentajes de obesidad, sobrepeso normopeso y bajo peso o peso insuficiente, fueron diferentes según se empleen los criterios de la OMS o los de la SEGG (figura R-31).

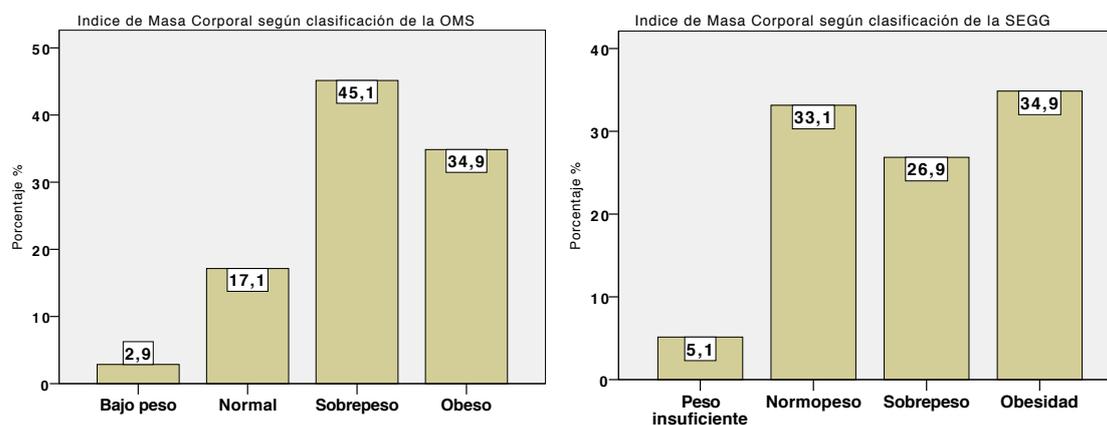


Figura R-31: Índice de Masa Corporal.

- Saturación de oxígeno: Mediana 98 (IQR 2) %.
- Capacidad vital forzada (CVF): Mediana 1675,8 (DE 638,9).
- Tensión arterial sistólica media 142,7 (DE 21,3) milímetros de mercurio (mmHg).

- Tensión arterial diastólica media 85,8 (DE 13,2) mmHg
- Frecuencia cardíaca media: 71,4 (DE 10,9) latidos por minuto (lpm)..
- Frecuencia respiratoria: Mediana 16 (IQR 3) respiraciones por minuto (rpm).
- Temperatura axilar: Mediana: 36 (IQR 0) grados centígrados (°C).

3.3.9. Variables analíticas.

En la tabla R-2 se muestran los resultados de las principales variables analíticas, ninguna de ellas presentó valores medios fuera de los rangos normales establecidos para las mismas. Un porcentaje importante de las mismas (36,4%) no presentó una distribución que pudiera considerarse normal, por lo que en el posterior análisis de diferencias entre los casos y controles se emplearon pruebas no paramétricas.

3.4. RESULTADOS POR GRUPOS

3.4.1. Variables sociodemográficas.

En las tablas de la figura RG-1 no se aprecian diferencias estadísticamente significativas para edad y género entre casos y controles, pudiendo asumir que la técnica de apareamiento ha controlado adecuadamente estas variables.

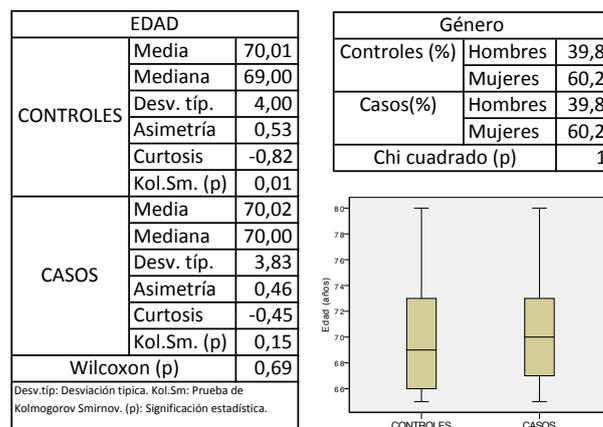


Figura RG-1: Género y edad.

3.4.1.1. Lugar de residencia.

Como ya se ha señalado en los resultados globales, todos los participantes residían en la comunidad.

3.4.1.2. Formación.

Al analizar los porcentajes de casos y controles para cada nivel de formación, los sujetos descendientes de padres longevos tienden a tener mayor nivel de estudios. Un 25% de los casos tenía estudios superiores o universitarios frente a un 22,7% de los controles, con una p de 0,034 (figura RG-2).

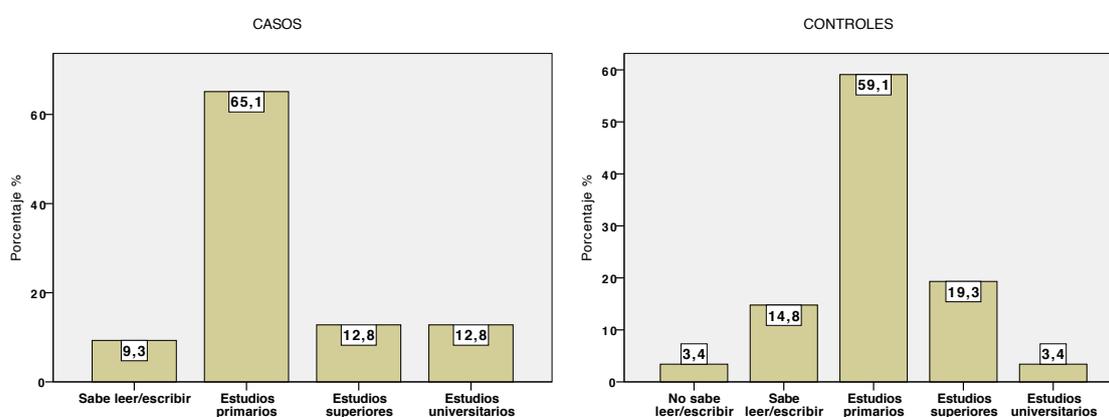


Figura RG-2: Formación.

3.4.1.3. Aficiones.

El 93,2% de los controles y el 94,3% de los casos afirmaron tener alguna afición, siendo la diferencia no significativa. Al agrupar las aficiones específicas en aquellas relacionadas con ejercicio, caza-pesca, actividades al aire libre, o actividades en el interior, tampoco se apreciaron diferencias significativas entre los grupos.

3.4.2. Antecedentes personales.

3.4.2.1. Alergias medicamentosas.

16 controles, un 18,2%, y 19 casos, un 21,6%, tenían antecedentes de alergias medicamentosas, sin presentar las diferencias de significación estadística.

3.4.2.2. Tabaco.

No hubo diferencias significativas entre casos y controles en la presencia del hábito tabáquico, 12,5 y 13,6%, ser ex-fumador o no haber fumado nunca, 69,3% y el 63,6%, $p=0,424$. Tampoco las hubo en los años fumando, número de cigarrillos o años de ex fumador.

3.4.2.3. Alcohol.

El 23,9% de los casos y el 29,9% de los controles consumía bebidas con alcohol, $p=0,472$, sin apreciarse diferencias significativas tampoco en los gramos de alcohol ingeridos por día.

3.4.2.4. Ejercicio físico.

El porcentaje de participantes que realizaba algún tipo de ejercicio físico de forma regular fue de un 72,7% en los casos y un 67,0% en los controles, sin diferencias estadísticamente significativas, $p=0,372$. Tampoco la media de metros diarios caminados fue diferente entre los grupos, $p=0,294$.

3.4.2.5. Disnea.

En la valoración de la disnea relacionada con el esfuerzo lo sujetos descendientes de longevos mostraron una situación significativamente mejor que los controles, con menos personas en los niveles II y III, 6,8% y 0%, que los controles, 15,9% y 5,7%, $p=0,001$ (figura RG-3).

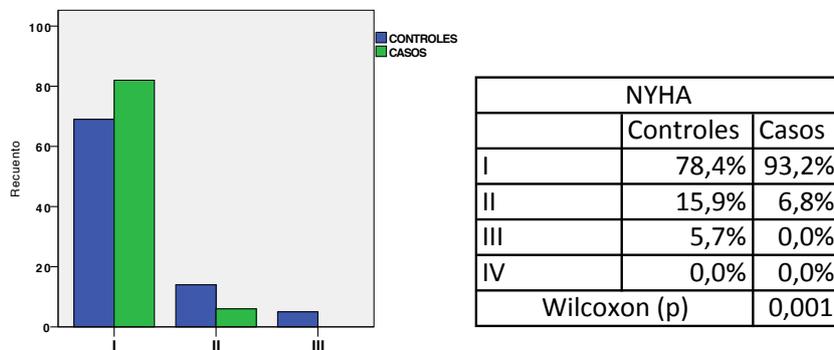


Figura RG-3: Disnea con el esfuerzo.

3.4.2.6. Nutrición y dieta.

La puntuación media en el test Determine no difirió de forma significativa entre casos y controles, 2,37 (DE 1,69) y 2,21 (DE 1,32) respectivamente, $p=0,570$. Tampoco el porcentaje de sujetos clasificados como sin riesgo nutricional, en riesgo o con riesgo elevado mostró diferencias significativas entre los dos grupos, $p=0,394$. Aunque entre los casos hubo un mayor porcentaje de sujetos con dentadura postiza, 5,7% frente a 2,3%, las diferencias en el estado de la boca no fueron significativas. El 10,3% de los controles mostró una higiene bucal deficiente por un 3,5% de los casos, $p=0,07$. Dado el escaso número de participantes que siguieron una dieta distinta de la basal y de consistencia normal, así como el escaso uso de nutrición enteral y de prevalencia de intolerancias, como se ha referido en el apartado de descripción global de la muestra, no se ha explorado la existencia de diferencias estadísticas en estos aspectos. La misma decisión se tomó con la alteración en la deglución.

3.4.2.7. Sueño.

Los hábitos de sueño no difirieron de forma significativa entre ambos grupos. La media de horas de sueño al día fue de 7,3 (DE 1,5) en los casos y de 7,4 (DE 1,5) en los controles, $p=0,640$, y la media de horas de sueño no nocturnas de 0,6 (DE 0,6) en ambos grupos. No obstante el porcentaje de insomnio declarado en los controles es significativamente mayor que en los casos, 44,6% frente 25,6%, $p=0,030$ (figura RG-4).

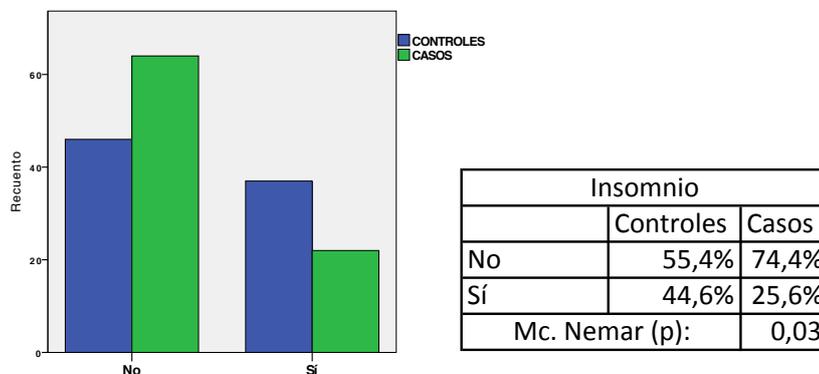


Figura RG-4: Insomnio.

3.4.3 Comorbilidades.

Se han analizado aquellas en las que se encontró una prevalencia mínima del 5% en la muestra global: Hipertensión arterial (HTA) (58%), dislipemia (43,2%), artrosis (27,8%), cataratas (24,4%), hipertrofia benigna de próstata (HBP) (22,9%), diabetes mellitus (DM) tipo II (21%), presbiacusia (11,4%) y glaucoma (7,4%). Además se generaron variables para computar el porcentaje de enfermos con antecedente de fractura de cualquier tipo (35,8%), enfermedad respiratoria asma y/epoc (6,3%), cardiopatía tipo insuficiencia cardíaca y/o cardiopatía isquémica (6,3%), y patología tiroidea tipo hipertiroidismo, hipotiroidismo y/o nódulos tiroideos (6,3%). También se tuvo en cuenta la insuficiencia renal que, aunque infradeclarada en los antecedentes (menos del 1%), tuvo una prevalencia importante al considerar los resultados analíticos (15,4% con MDRD IIIa o superior) (ver tabla RG-1).

	CASOS	CONTROLES	Significación
Hipertensión	53,4%	62,5%	NS [€]
Dislipemia	43,2%	43,2%	NS
Diabetes Mellitus	19,3%	22,7%	NS
Insuficiencia Renal	13,6%	17%	NS
Asma/EPOC	4,5%	8%	NS
Cardiopatía ^{&}	3,4%	9,1%	NS
Enf. Tiroidea ^{\$}	4,5%	8%	NS
Artrosis	23,9%	31,8%	NS
Fracturas	30,7%	40,9%	NS
HBP [#]	17,1%	28,6%	NS
Cataratas	18,2%	30,7%	p=0,054
Glaucoma	9,1%	5,7%	NS
Presbiacusia	14,8%	8%	NS
Índice de Charlson	3,11 (1,06)	3,30 (1,41)	NS

*: Se muestran resultados solo para antecedentes con una prevalencia superior al 5% en el global de la muestra, valores en porcentajes y media (desviación standard). &: Insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica. \$: Hipotiroidismo, hipertiroidismo y nódulos tiroideos. #: Hipertrofia benigna de prostata. €: No significativo.

Tabla RG-1: Antecedentes - Comorbilidad.*

3.4.3.1. HTA

- El 53,4% de los casos y el 62,5% de los controles tuvieron el antecedente de hipertensión arterial, $p = 0,256$. Ampliando su estudio con la valoración de las cifras tensionales en la exploración física durante la entrevista; El 59,7% de la muestra tuvo cifras tensionales en la exploración compatibles

con HTA (Williams et al., 2018), un 53,4% de los casos por un 65,9% de los controles (p=0,136).

- Se tomó también en consideración la toma de fármacos antihipertensivos, sin entrar en su clase o el número de ellos. El 61,9% de la muestra tomaba fármacos antihipertensivos, un 95% de los que tenían el antecedente de HTA y un 16,2% de los que no declaraban ser hipertensos.

3.4.3.2. Lípidos.

- El porcentaje de dislipemia en casos y controles fue el mismo, 43,2%. Se amplió el estudio con la valoración de los parámetros lipídicos en la analítica (ver tabla RG-2).

Tabla RG-2			
	CASOS	CONTROLES	Significación
Colesterol total&	206,4 (40,4)	191,7 (37,3)	p=0,015
Colesterol >200	54,5%	39,8	NS#
Ldl-colesterol&	121,3 (37,5)	110,1 (32,1)	p=0,043
Ldl > 129	39,8%	26,1%	NS
HDL-colesterol&	59,4 (15,7)	57,1 (14,9)	NS
HDL < 40	4,5%	8%	NS
Triglicéridos&	128,7 (65,5)	122,4 (53,5)	NS
Triglicéridos>150	28,4%	27,3%	NS
VLDL-Colesterol&	25,7 (13,1)	24,5 (10,7)	NS
VLDL > 31	23,9%	22,7%	NS
ApoB&	104,0 (19,7)	98,9 (21,3)	NS
ApoB > 130	11,5%	3,4%	p=0,057
%HDL-colesterol	29,1%	30,2%	NS
Ratio LDL/ApoB	70,1%	84,1%	P=0,038
IAT ^{\$} -Castelli	3,6 (0,9)	3,5 (0,9)	NS
IAT ^{\$} -Plasmático	0,3 (0,3)	0,3 (0,3)	NS
Glucosa&	101,3 (26,5)	110,4 (40,9)	NS
Glucosa < 100	67,0%	55,7%	NS
Glucosa 100-125	20,5%	25,0%	NS
Glucosa > 126	12,5%	19,3%	NS

*Resultados en medias (desviación standard). &: mg/dl. >: mayor. <:menor. \$: Índice aterogénico. #: No significativo.

Tabla RG-2: Parámetros lipídicos y glucémicos

- Colesterol plasmático total(mg/dl): Los casos tenían mayor concentración plasmática media, 206,4 (DE 40,4), que los controles 191,7 (DE 37,3), p=0,015. El 54,5% de los casos y el 39,8% de los controles tuvieron un colesterol total por encima de 200, p=0,086.
- Los casos tuvieron mayor concentración plasmática media de LDL-colesterol(mg/dl), 121,3 (DE 37,5), que los controles 110,1 (DE 32,1),

$p=0,043$. Superando los 129 mg/dl el 39,8% y el 26,1% respectivamente, $p=0,067$.

- La media de HDL-Colesterol(mg/dl) en los casos fue de 59,4 (DE 15,7) y en los controles de 57,1 (DE 14,9), $p=0,213$. El 6,8% y el 9,1% respectivamente, tuvieron un nivel menor de 40 mg/dl, $p=0,791$.
- Triglicéridos (mg/dl): Los casos tuvieron una concentración plasmática media de 128,7 (DE 65,5), y los controles de 122,4 (DE 53,5), $p=0,360$. El 28,4% y el 27,3% respectivamente tuvieron unos triglicéridos por encima de 150, $p=1$.
- La concentración de VLDL-colesterol(mg/dl) fue de 25,7 (DE 13,1) en los casos y 24,5 (DE 10,7) en los controles, $p=0,370$. El 23,9% y el 22,7% respectivamente tuvieron un VLDL por encima de 31, $p=1$.
- La ApoB(mg/dl) media en los casos fue de 104,0 (DE 19,7) y de 98,9 (DE 21,3) en los controles, $p=0,141$. En el 11,5% de los casos los niveles fueron superiores a 130, por un 3,4% de los controles, $p=0,057$.
- En cuanto al estudio de los índices plasmáticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de HDL-colesterol, la ratio LDL/HDL, el índice aterogénico de Castelli ni el índice aterogénico plasmático. En cuanto a la presencia de partículas LDL pequeñas y densas con el cociente LDL/ApoB, los controles mostraron de forma significativa un mayor porcentaje de éstas, 84,1% frente a 70,1% en los casos, $p=0,038$.
- Al valorar el tratamiento con fármacos hipolipemiantes, sin entrar en tipos ni dosis, un 33% de la muestra tomaba medicación, un 26,1% de los casos y un 39,8% de los controles $p=0,067$. Un 69,7% de los que refirieron dislipemia entre sus antecedentes lo hacían, mientras que un 5% de los que no tenían este antecedente también los tomaban.

3.4.3.3. Fracturas.

El 30,7% de los casos y el 40,9% de los controles tenían antecedentes de fracturas, de cualquier tipo, $p = 0,429$.

3.4.3.4. Artrosis.

El 23,9% de los casos y el 31,8% de los controles padecían artrosis, $p = 0,324$

3.4.3.5. Cataratas.

Un 18,2% de los casos y un 30,7% de los controles tenían o habían tenido cataratas, $p = 0,054$ (figura RG-5).

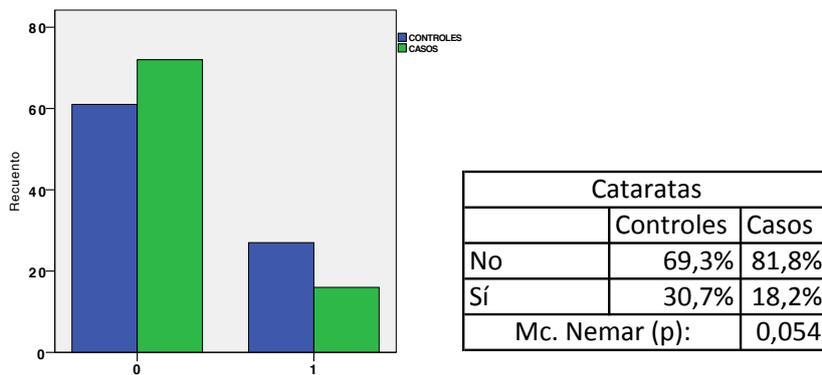


Figura RG-5: Cataratas.

3.4.3.6. Hipertrofia de próstata.

El 17,1% de los casos varones y el 28,6% de los controles padecían hipertrofia benigna de próstata, $p = 0,344$.

3.4.3.7. Diabetes Mellitus (DM) tipo II.

- La DM tipo II estaba presente en el 19,3% de los casos y el 22,7% de los controles, $p = 0,700$. Se amplió su estudio con la valoración de parámetros analíticos:
- Glucemia(mg/dl): No hubo diferencias significativas en la glucemia basal en ayunas que en los casos fue de 101,3 (DE 26,5) y en los controles de 110,4 (DE 40,9), $p=0,113$.

- El porcentaje de pacientes con glucosa basal normal (menor de 100mg/dl), alterada (100-125 mg/dl) o diabetes (mayor de 126 mg/dl)(American Diabetes Association, 2020) según la analítica, fue respectivamente de 67,0% 20,5% y 12,5% en los casos y 55,7% 25% y 19,3% en los controles, $p=0,084$ (figura RG-6 y tabla RG-2).

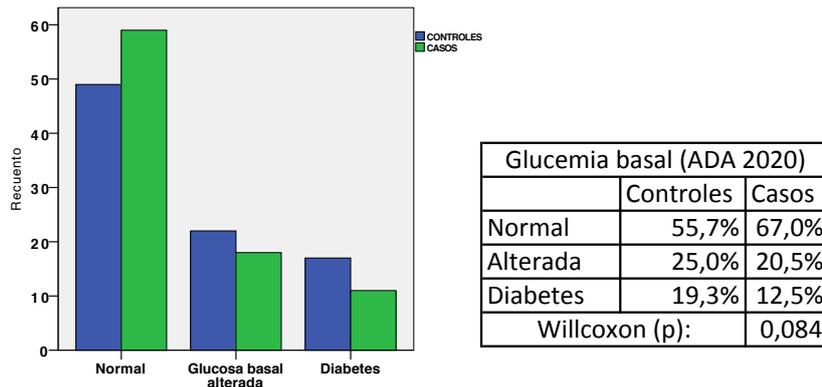


Figura RG-6: Diabetes.

- Al valorar el tratamiento con antidiabéticos orales e insulina, el 70,6% de los casos diabéticos y el 70% de los controles tomaban antidiabéticos orales solos o asociados a insulina, $p=1$. El porcentaje de controles diabéticos que seguía tratamiento con insulina fue significativamente superior al de los casos, 45% y 5,9% respectivamente, $p=0,008$.

3.4.3.8. Presbiacusia.

El 14,8% en casos vs 8% en controles, $p = 0,180$, reconocieron padecer déficit auditivo.

3.4.3.9. Glaucoma.

Glaucoma: 9,1% en casos vs 5,7% en controles, $p = 0,581$

3.4.3.10. Enfermedad respiratoria.

El antecedentes de enfermedad respiratorio (Asma o EPOC) estuvo presente en un 4,5% de los casos y un 8% de los controles, $p = 0,453$.

3.4.3.11. Enfermedad tiroidea.

La presencia de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo o nódulos tiroideos) ocurrió en un 4,5% de los casos y en un 8% de los controles $p = 0,549$.

3.4.3.12. Cardiopatía .

Cardiopatía (isquémica y/o insuficiencia cardíaca): El 3,4% de los casos y el 9,1% de los controles presentaron este antecedente, $p = 0,180$

3.4.3.13. Insuficiencia renal crónica (IRC).

La IRC apareció únicamente en un 0,6% de los participantes en el estudio. No obstante al tomar en consideración las determinaciones analíticas, se pudo apreciar que el 15,4% de los sujetos tenía una IRC estadio IIIa, o superior (filtrado por MDRD igual o inferior a 45ml/min), un 13,6% de los casos y un 17% de los controles, $p=0,358$.

3.4.3.14. Índice de Charlson.

El Charlson medio de los casos es de 3,11 (DE 1,06) y el de los controles de 3,30 (DE 1,41), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa $p=0,350$. No obstante analizando únicamente las parejas de casos y controles con edades por encima de los 70 años (30 parejas), encontramos un valor de 3,50 (DE 0,63) en aquellos con longevidad familiar por 4,10 (DE 1,24) en los controles, resultados la diferencia estadísticamente significativa, $p=0,022$.

3.4.4. Valoración funcional

La situación funcional de casos y controles fue equiparable en las variables analizadas.

3.4.4.1. Actividades avanzadas de la vida diaria.

El 100% de los casos y el 96,6% de los controles refirió realizar alguna AAVD, $p=0,250$.

3.4.4.2. Actividades instrumentales de la vida diaria.

El índice de Lawton medio de los casos fue de 7,76 (DE 0,78) y el de los controles de 7,73 (DE 0,91), $p=0,719$, con un 12,6% de casos y un 13,6% de controles que eran dependientes en 1 ó más actividades instrumentales, $p=1$.

3.4.4.3. Actividades básicas de la vida diaria.

El índice de Barthel medio de los casos fue de 99,5 (DE 3, 8) y el de los controles de 98,9 (DE 6,7), $p=0,305$. El porcentaje de sujetos con un Barthel igual o inferior a 60 fue el mismo en ambos grupos, 1,1%.

3.4.4.4. Deambulaci3n.

En la Functional Ambulation Categories (FAC) de Holden, el 97 % de los casos y el 94,5% de los controles tuvo 4-5 puntos, $p=0,461$.

3.4.4.5 Rankin.

En la escala de Rankin un 98,8% de los casos tuvieron una puntuaci3n igual o menor de 1 frente a un 96,6% de los controles, $p=0,613$.

3.4.4.6. Actividad f3sica.

La actividad f3sica era moderada o alta en el 47% de los casos y en un 40,9% de los controles, $p=0,417$.

3.4.4.7. Calidad de vida.

La puntuaci3n media en el QL-Index fue de un 9,53 (DE 0,87) en los casos y 9,54 (DE 0,99) en los controles, $p=0,839$. En la escala subjetiva de bienestar relativo, la puntuaci3n media de los casos fue de 7,47 (DE 1,63) y en los controles 7,65 (DE 1,60), $p=0,581$.

3.4.5. Síndromes Geriátricos.

3.4.5.1. Caídas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia ni en el número de caídas en los 3, 6 y 12 meses previos a la entrevista entre los dos grupos.

3.4.5.2. Dolor.

El 26,1% de los casos y el 43,2% de los controles refirieron tener dolor, $p=0,029$, no encontrándose, en aquellos sujetos que referían tener dolor, diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ni en el número de días a la semana que lo padecían, ni en la intensidad del mismo.

3.4.5.3. Depresión y ansiedad.

Tampoco hubo diferencias significativas en la puntuación media en las subescalas de ansiedad, 1,11 (DE 1,93) y 1,53 (DE 2,38) $p=0,231$, ni en la de depresión, 0,82 (DE 1,60) y 0,93 (DE 1,89) $p=0,565$, en casos y controles respectivamente. Tampoco en el porcentaje de sujetos que cumplían criterios de ansiedad, 13,6% y 23,9% $p=0,137$, ni depresión, 22,7% y 20,5% , $p=0,850$.

3.4.5.4. Deterioro cognitivo.

La puntuación media en el Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo fue de 32,2 (DE 2,6, mediana 33) en los casos y 31,7 (DE 3,5, mediana 32) en los controles, $p=0,592$. El porcentaje de sujetos que tuvieron un MEC menor de 23 fue de un 0% en los casos y un 2,3 en los controles, $p=0,5$, el resultado no varió al ajustar el nivel de corte en el MEC por edad y nivel formativo.

3.4.5.5. Valoración sensorial.

No presentar limitación auditiva o padecerla únicamente en grado leve ocurrió en el 90,8 de los casos y el 91,8 de los controles, $p= 0,586$. El 89.7% de los casos tuvo una visión normal o levemente disminuida frente a un 80,5% de los

controles, $p=0,116$. No se realizó inferencia estadística con la afectación del resto de sentidos por su baja prevalencia.

3.4.5.6. Polifarmacia.

Los casos consumían una media de 2,5 (DE 2) fármacos por 3,8 (DE 2,8) los controles, $p=0,001$. La prevalencia de polifarmacia en los descendientes de longevos fue de un 27,3% y un 48,9% en los controles, $p=0,003$.

3.4.5.7. Recursos sociales.

Un 100% de los casos y un 96,6% de los controles presentaban recursos sociales excelentes o buenos en la escala OARS (Older American Resources and Services), $p=0,554$.

3.4.6. Consumo de recursos.

3.4.6.1. Sanitarios.

La media anual, de utilización de los recursos de atención primaria fue de 3,1 (DE 2,9) y 3,4 (DE 3,5) en casos y controles $p=0,644$; 1,0 (DE 1,6) y 1,4 (DE 1,8) $p=0,030$, respecto a utilización de recursos de atención especializada, y 0,15 (DE 0,43) y 0,20 (DE 0,51) $p=0,518$, en el número de ingresos hospitalarios en casos y controles respectivamente.

3.4.6.2. Sociales.

Como se ha dicho en el apartado de resultados globales de la muestra, la utilización de recursos sociales fue muy escasa por lo que no se ha realizado estadísticas de la misma. Únicamente se explora el porcentaje de individuos que vivían solos, un 4,5% de la muestra, que se reparte de forma similar. Un 3,4% de los casos y un 5,7% de los controles, $p=0,727$.

3.4.7. Exploración física.

3.4.7.1. Peso(Kg).

Los casos tuvieron de forma significativa un menor peso que los controles; 71,22 (DE 14,58) vs 76,86 (DE 13,63), $p=0,008$. (figura RG-7).

3.4.7.2. Talla(m).

No hubo diferencias significativas en la talla entre los grupos; 1,60 (DE 0,09) en los casos por 1,61 (DE 0,08) los controles, $p=0,557$.

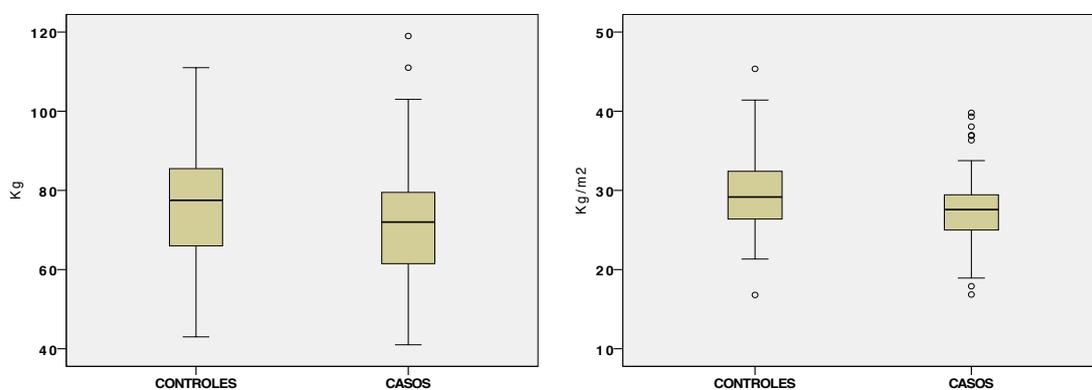


Figura RG-7: Peso e Índice de Masa Corporal.

3.4.7.3. Índice de Masa Corporal (IMC, Kg/m2).

El IMC mostró diferencias significativas entre los dos grupos; 27,68 (DE 4,52) en los casos vs 29,73 (DE 4,88) en los controles, $p=0,007$ (figura RG-7). Tomando como base la clasificación del IMC de la OMS, los casos tienden a agruparse de forma significativamente distinta a los controles, predominando en los grupos de peso bajo, normal y sobrepeso, pero con un porcentaje de obesos significativamente menor 24,1% vs 45,5%, $p=0,004$ (figura RG-8). Resultados muy similares se obtuvieron al emplear la clasificación de la SEGG, apreciándose un predominio de casos en las categorías de peso insuficiente, normopeso y sobrepeso, pero con un porcentaje significativamente menor de obesos en ellos, 25,1%, comparado con un 45,5% en los controles, $p=0,005$ (figura RG-9).

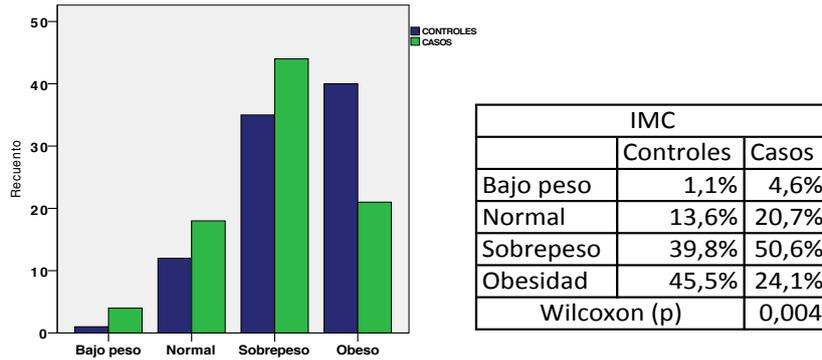


Figura RG-8: Clasificación IMC de la OMS.

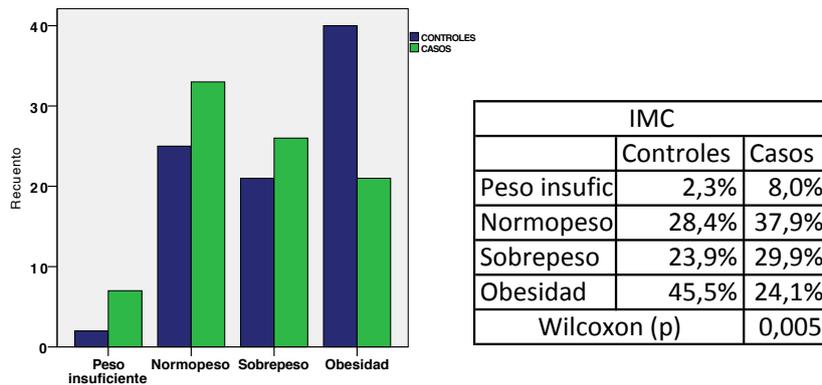


Figura RG-9: Clasificación IMC de la SEGG.

3.4.7.4. Otras variables de exploración física.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en la presión arterial sistólica, diastólica, saturación de O₂, Capacidad Vital Forzada (CVF), frecuencia respiratoria en reposo. La Frecuencia cardíaca en reposo fue de 73,4 (DE 10,6) en los casos y de 69,5 (DE 10,8) en los controles p=0,017.

3.4.8. Variables analíticas.

Los niveles plasmáticos de glucosa, colesterol total, Hdl-colesterol, Ldl-colesterol, Vldl-colesterol, Triglicéridos, ApoB e índices lipídicos; Ya comentados en el punto de diabetes y dislipemia, pueden consultarse en la tabla RG-2. En la tabla RG-3 pueden consultarse otros parámetros analíticos de interés.

No hay diferencias significativas entre los grupos en creatinina, urea, sodio, potasio, calcio, fósforo, aspartato transaminasa (AST/GOT), alanina aminotransferasa (ALT/GPT), fosfatasas alcalinas, Bilirrubina directa,

creatinkinasa, lactato deshidrogenasa, proteínas totales, albúmina, transferrina, ferritina, hierro, ácido fólico, vitamina B12, vitamina d (calcidiol), tirotropina (TSH), testosterona total, testosterona libre, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, proteína C reactiva (PCR) o interleukina 6 (IL-6).

Tabla RG-3			
	CASOS	CONTROLES	Significación
Leucocitos&	6,60 (1,70)	6,92 (2,02)	NS
Neutrófilos&	3,85 (1,19)	4,16 (1,69)	NS
Linfocitos&	1,99 (0,78)	2,02 (0,65)	NS
Hemoglobina\$	14,4 (1,3)	14,3 (1,2)	NS
PCR#	4,43 (10,64)	4,27 (7,33)	NS
PCR ^œ	1,89 (2,01)	2,28 (1,79)	NS
IL-6†	1,93 (2,88)	2,52 (4,37)	NS
IL-6 ^œ	1,25 (0,94)	1,59 (0,94)	p=0,044
Ferritina¥	134,1 (112,2)	131,1 (154,3)	NS
Transferrinaø	273,3 (34,4)	281,3 (46,2)	NS
Albúmina\$	4,33 (0,23)	4,38 (0,23)	NS
Proteinas totales\$	7,19 (0,43)	7,26 (0,46)	NS
Testosterona ^π	2,10 (2,38)	1,93 (2,09)	NS
Testosterona libre	0,032 (0,054)	0,028 (0,029)	NS
SHBG [‡]	60,2 (27,2)	50,7 (21,2)	p=0,004
TSH [¶]	1,95 (1,38)	2,14 (3,07)	NS
Calcidiol ^π	18,8 (6,5)	20,3 (6,5)	NS
Vitamina B12 [†]	401,2 (179,7)	433,8 (264,1)	NS
Acido fólico¥	11,2 (5,0)	11,7 (4,8)	NS
Homocisteína\$	20,1 (5,9)	18,3 (5,3)	p=0,019
Hierro ^Ω	86,5 (28,9)	86,8 (32,0)	NS

*Resultados en medias (desviación standard). &: x10⁹/l. \$: g/dl PCR: Proteína C reactiva. #: mg/l. IL-6: Interleukina 6. †: pg/ml. œ: Sin valores anómalos. ¥: ng/ml. ø: mg/dl. π: ng/ml. SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales. ‡: nmol/l. TSH: Tirotropina. ¶: mCU/ml. §: mcmol/l. Ω: mcg/dl.

Tabla RG-3: Otros parámetros analíticos.

Los niveles de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) en los casos fueron significativamente menores, 27,5 (DE 31,1), que en los controles 43,2 (DE 95,9), p=0,034.

Los niveles de homocisteína fueron significativamente mayores en los casos, 20,14 (DE 5,87), que en los controles ,18,25 (DE 5,29), p=0,019.

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), de forma estadísticamente significativa los casos tuvieron niveles más elevados que los controles, 60,2 (DE 27,2) y 50,7 (DE 21,2) respectivamente, p=0,004.

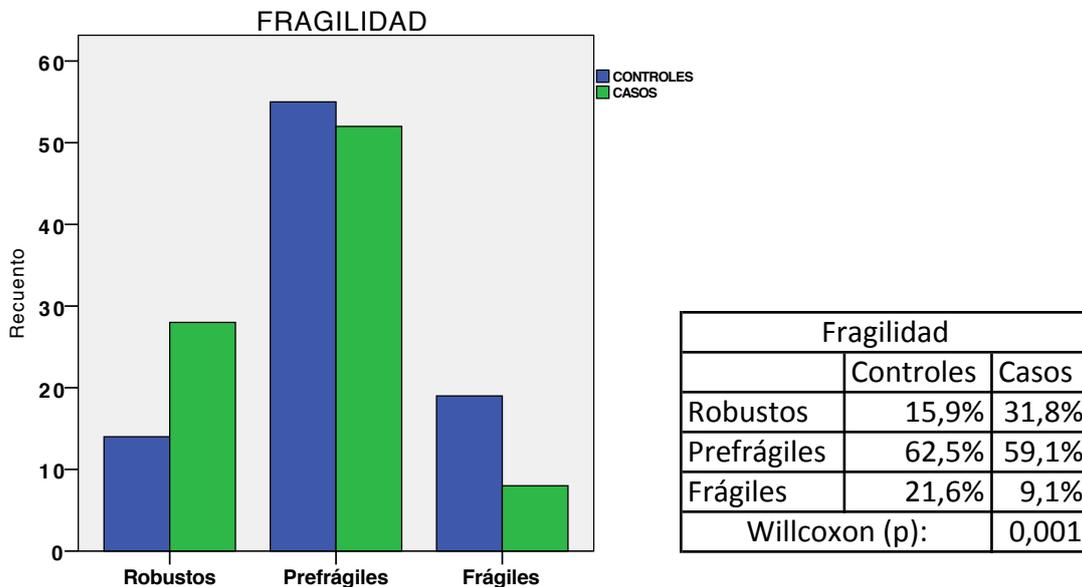
Al estudiar los niveles de PCR e IL-6 tuvimos en consideración el efecto que posibles situaciones puntuales como procesos inflamatorios o infecciosos pudiesen

tener sobre los niveles de las mismas (Giovannini et al., 2011). Para intentar controlar esta posibilidad, además de valorar las posibles diferencias brutas en las concentraciones plasmáticas de los grupos, analizamos las posibles diferencias tras la eliminación de los valores anómalos o muy extremos en estas variables. Estos valores son los que se alejan del primer (H1) o tercer cuartil (H3) más de 1,5 veces la amplitud intercuartil (H3-H1) (J. M. D. Domenech & Granero, 2008).

Tras eliminar los valores anómalos o muy extremos ($>1,5x(H3-H1)$), se encontró que los casos tuvieron unos niveles significativamente menores de IL-6 (pg/ml), 1,25 (DE 0,94), que los controles, 1,59 (DE 0,94), $p=0,044$.

3.5. FRAGILIDAD.

Los casos presentaron de forma significativa un menor porcentaje de sujetos clasificados como pre-frágiles o frágiles, y un mayor porcentaje de robustos que los controles. Encontramos más del doble de sujetos frágiles en los controles que en los casos, 19 (21,6%) vs 8 (9,1%), un porcentaje similar de pre-frágiles, y menos robustos 14 (15,9%) vs 28 (31,8%), $p=0,001$ (figura RF-1).



Fragilidad		
	Controles	Casos
Robustos	15,9%	31,8%
Prefrágiles	62,5%	59,1%
Frágiles	21,6%	9,1%
Willcoxon (p):		0,001

Figura RF-1: Fragilidad.

3.5.1. Pérdida de peso.

No hubo diferencias significativas en la presencia de pérdida de más de 4.5Kg, de forma no intencionada, en el último año entre los grupos de estudio (figura RF-2).

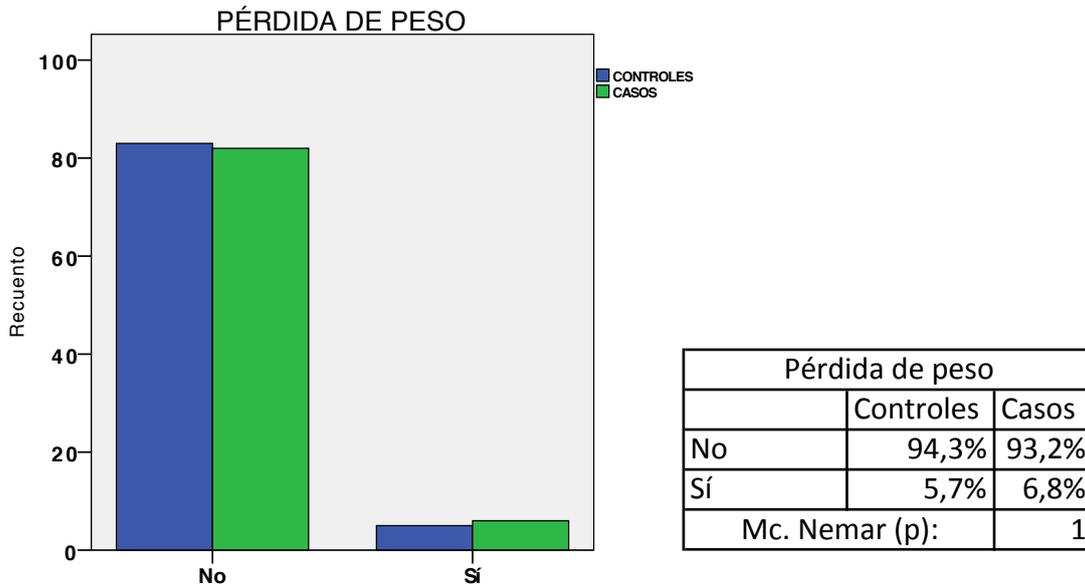


Figura RF-2: Pérdida de peso.

3.5.2. Cansancio o fatigabilidad.

Los controles presentaron más cansancio o fatigabilidad que los casos, respondiendo de forma afirmativa a la cuestión; “Durante la semana pasada, al menos 3 días ¿ha sentido que cualquier cosa que hacía le suponía un esfuerzo o que no podía seguir adelante?” 17% vs 4,5%, $p=0,013$ (figura RF-3).

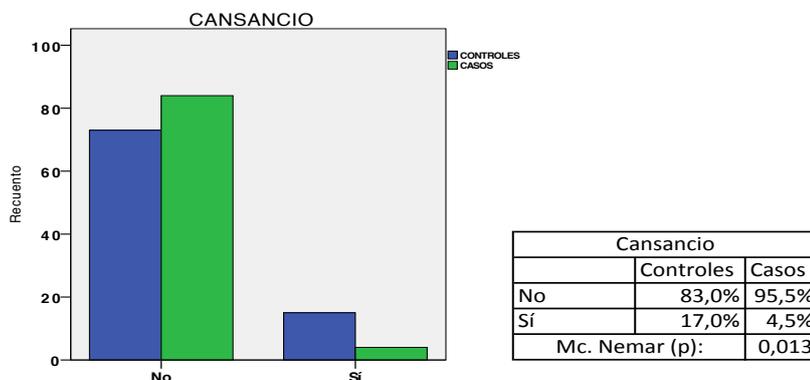


Figura RF-3: Cansancio.

3.5.3. Actividad física reducida.

Un porcentaje mayor, pero no significativo estadísticamente, de controles declararon caminar dos horas a la semana o menos (mujeres) o dos horas y media a la semana o menos (hombres), 61,4% vs 49,4%, $p=0,082$ (figura RF-4).

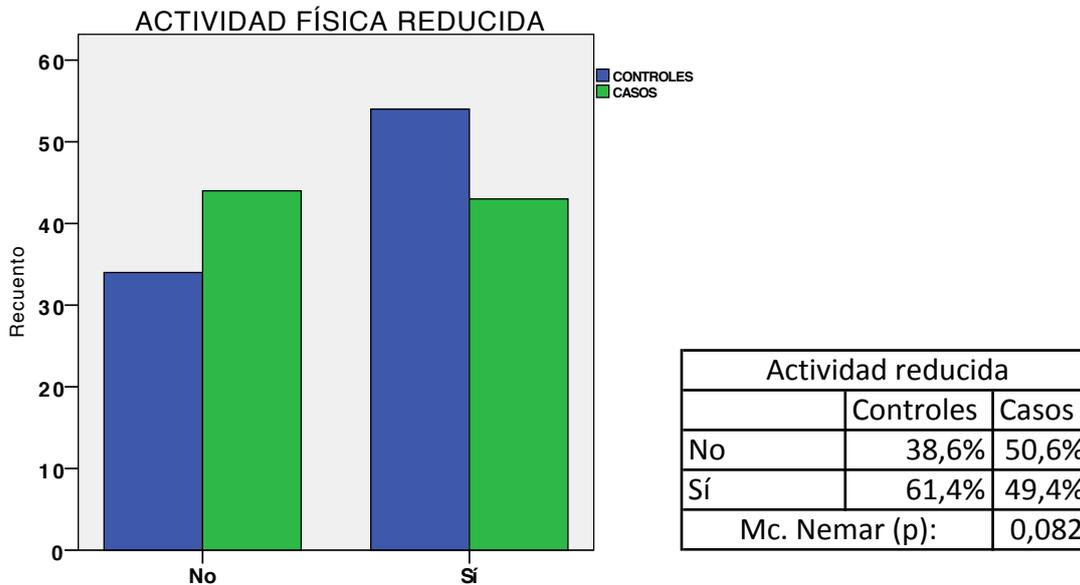


Figura RF-4: Actividad física.

3.5.4. Lentitud.

Este criterio tuvo de forma significativa mayor presencia entre los controles, 25%, que entre los casos, 10,3%, $p=0,004$ (figura RF-5). En la figura RF-6 se muestran, para cada género, la velocidad de la marcha al deambular 4,752 metros y tras su ajuste al índice de masa corporal. Las diferencias en ésta última resultan estadísticamente significativas $p=0,013$.

3.5.5. Debilidad.

El 56,8% de los controles presentaron debilidad en contraste con el 43,7% de los casos, $p=0,045$ (figura RF-7). La fuerza de agarre máxima, ajustada por el índice de masa corporal, de los casos fue mayor que las de los controles de forma estadísticamente significativa, $p=0,005$ (figura RF-8).

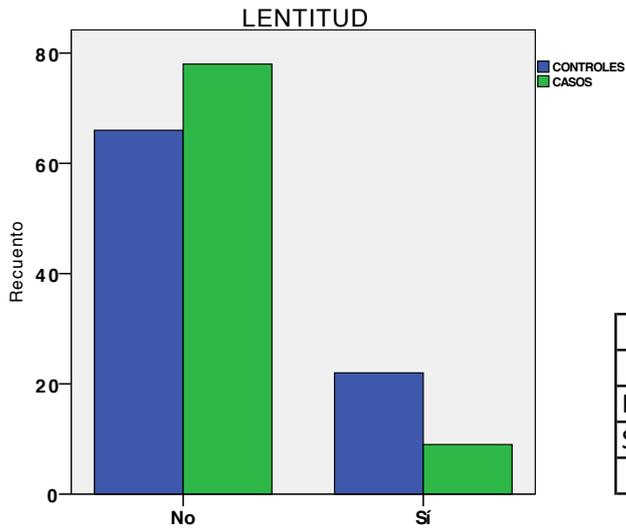


Figura RF-5: Lentitud.

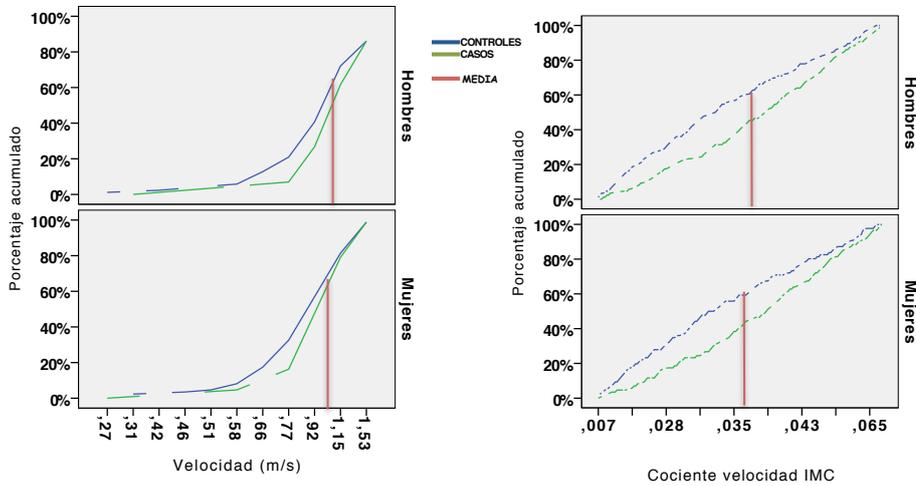


Figura RF-6: Velocidad de la marcha.

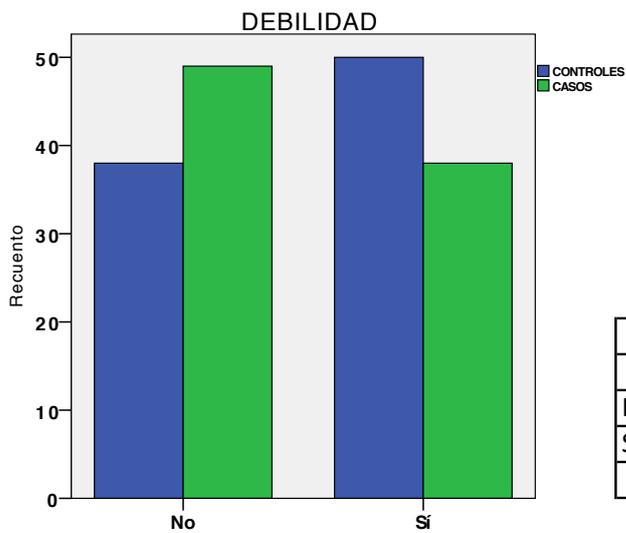


Figura RF-7: Debilidad.

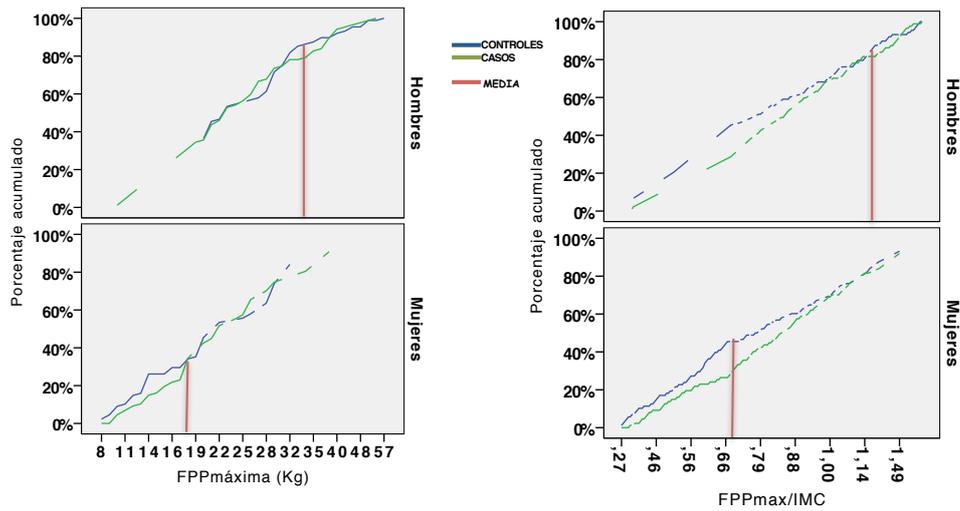


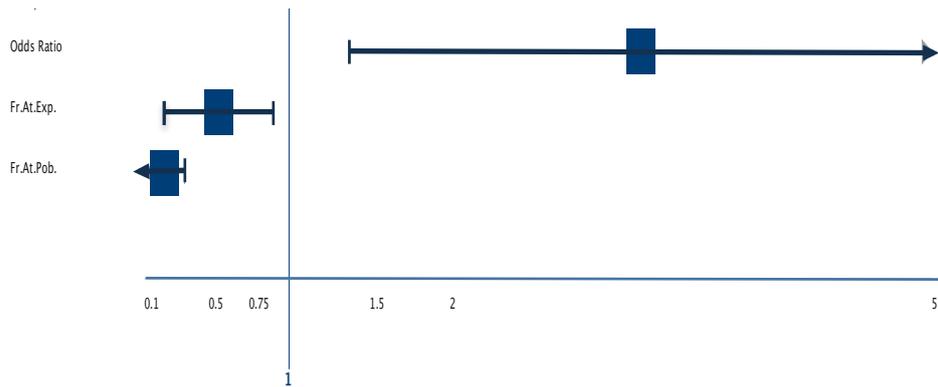
Figura RF-8: Fuerza de presión palmar.

3.5.6. Razón de Odds (OR).

Valoramos OR del antecedente parental de longevidad con respecto a ser robusto o frágil. En el primer caso comparamos los robustos frente a prefrágiles y frágiles, y en el segundo a frágiles frente a robustos y prefrágiles. Para ello se utilizó una macro de SPSS específica para estudios de casos y control con datos emparejados, !MCC (J. M. Domenech, 2000).

La OR de ser robusto para los casos es de 3,33 con intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 1,38 a 8,06 ($p=0,009$). La fracción atribuible en los expuestos de 0,70 indica que el 70% (IC95% 22-90%) de robustos en el grupo de casos es atribuible al antecedente de longevidad parental. Una fracción atribuible en la población de 0,22 indica que la proporción de robustos que en la población se deberían al antecedente de longevidad parental sería del 22% (IC95% 6-35%) (figura RF-9)

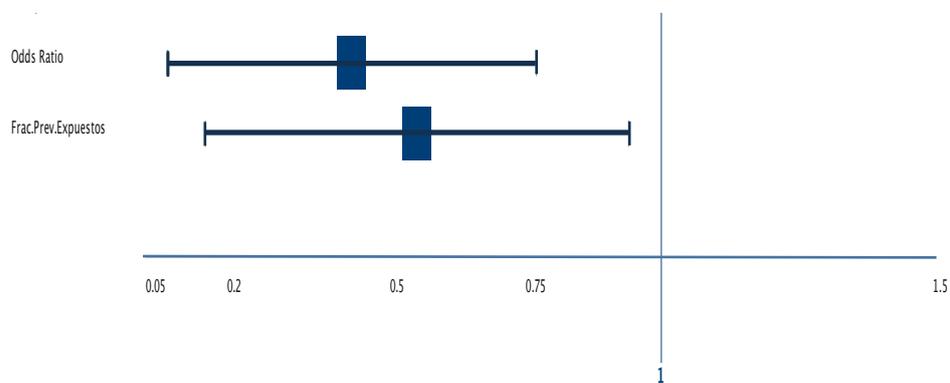
La OR de ser frágil para los casos es de 0,27 (IC95% 0,09-0,76), $p=0,019$. La fracción de prevención en los expuestos de 0,73, indica que el 73% (IC95% 16-93%) de los frágiles en los controles se relaciona con no ser descendiente de longevo (figura RF-10).



		Controles		Total	Proporción
		No Expuestos	Expuestos		
Casos	Expuestos	20	8	28	0,3182
	No Expuestos	54	6	60	
Total		74	14	88	
Proporción			0,1591		
		Estimación	Intervalo de confianza 95%		
Odds Ratio		3,3333	1,378 - 8,063		
Frac. Atr. Expuestos		0,7	0,225 - 0,901		
Frac. Atr. Población		0,2227	0,0696 - 0,3507		
McNemar			p= 0,0094		

Frac.Atr: Fracción atribuible. Gráfico generado con: "DistillerSR Forest Plot Generator from Evidence Partners"

Figura RF-9: Robustos vs frágiles+prefrágiles.



		Controles		Total	Proporción
		No Expuestos	Expuestos		
Casos	Expuestos	4	4	8	0,0909
	No Expuestos	65	15	80	
Total		69	19	88	
Proporción			0,2159		
		Estimación	Intervalo de confianza 95%		
Odds Ratio		0,2667	0,093 - 0,765		
Frac. Prev. Expuestos		0,7333	0,163 - 0,936		
McNemar			p= 0,0192		

Frac.Prev: Fracción de prevención. Gráfico generado con: "DistillerSR Forest Plot Generator from Evidence Partners"

Figura RF-10: Frágiles vs robustos+prefrágiles.

3.5.7. Significación y género.

Al valorar las diferencias en fragilidad en función del género, se encontró que éstas fueron estadísticamente significativas solo para las mujeres. Tanto al comparar las tres categorías de fragilidad por separado, como al agrupar robustos frente a frágiles y prefrágiles, las diferencias solo alcanzaron la significación estadística en las mujeres (figuras RF-11, RF-12). Al analizar por separado los 5 componentes de la fragilidad, no hubo diferencias significativas en los hombres mientras que en las mujeres hubo diferencias estadísticamente significativas en actividad física reducida, lentitud y debilidad (tabla RF-1).

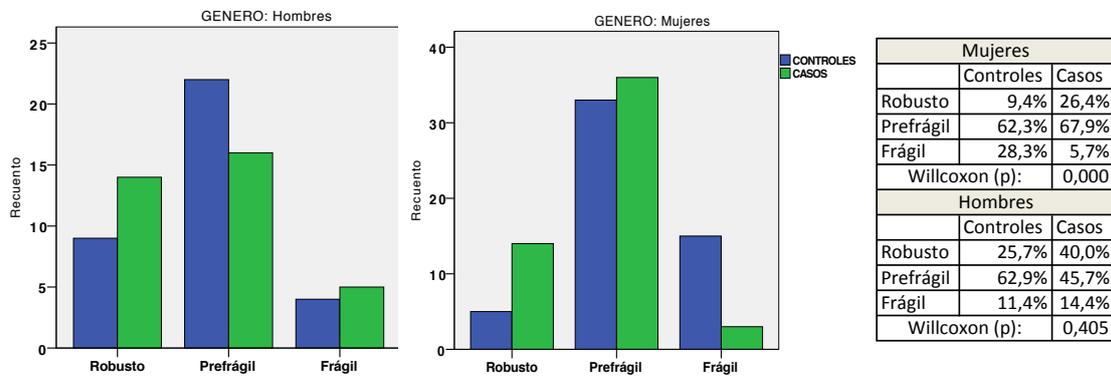


Figura RF-11: Fragilidad, casos y controles por género.

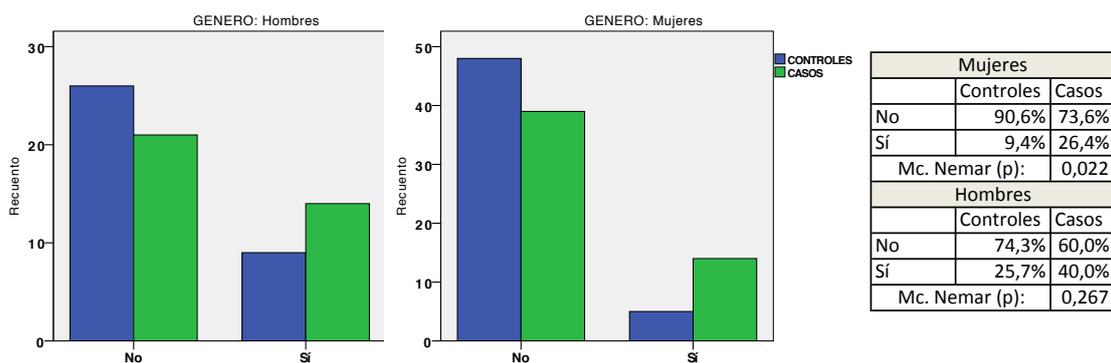


Figura RF-12: Robustos, casos y controles por género.

Tabla RF-1						
	Hombres			Mujeres		
	Controles	Casos	p	Controles	Casos	p
Pérdida de peso	5,7%	5,7%	NS	5,7%	7,5%	NS
Agotamiento	11,4%	0,0%	NS	20,8%	7,5%	NS
Actividad reducida	51,4%	50,0%	NS	67,9%	49,1%	0,031
Lentitud	22,9%	14,7%	NS	26,4%	7,5%	0,006
Debilidad	40,0%	38,2%	NS	67,9%	47,2%	0,019

p: Significación estadística. NS: No significativa.

Tabla RF-1: Variables de fragilidad por género y caso-control

3.6. SARCOPENIA.

La aproximación al diagnóstico de sarcopenia se ha realizado de tres formas diferentes; En primer lugar (Sarcopenia A) siguiendo los criterios del primer consenso europeo (Cruz-Jentoft et al., 2010) y considerando el índice de masa muscular, por género, publicado en una población española del área mediterránea (Masanes et al., 2012), y los valores de referencia de velocidad y fuerza obtenidos del Cardiovascular Health Study, basados en el quintil inferior para género y talla en el primer caso y por género e IMC en el segundo (Fried et al., 2001). En segundo lugar (Sarcopenia B) utilizando los puntos de corte y los criterios propuestos en el segundo consenso europeo sobre sarcopenia publicado recientemente (Cruz-Jentoft et al., 2018). Por último (Sarcopenia C) siguiendo los criterios anteriores pero utilizando como puntos de corte para fuerza, índice de masa muscular y velocidad, los quintiles inferiores en nuestra propia muestra para cada variable, según género y ajustado por IMC en el caso de la fuerza y por talla en el caso de la velocidad.

3.6.1. Sarcopenia A.

El 18,1% de los casos y el 21,5% de los controles tuvieron sarcopenia, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, $p=0,791$ (figura RS-1). No se encontraron diferencias en la masa muscular ni en el índice de masa muscular entre los grupos analizados. Como se ha indicado anteriormente, para considerar un índice de masa muscular bajo, se tomaron como referencia los valores de una población española del área mediterránea publicados previamente (Masanes et al.,

2012), los porcentajes tampoco difirieron de forma significativa entre los grupos. En relación a la disminución de fuerza y velocidad, son aplicables las consideraciones referidas en los resultados en fragilidad, para debilidad y lentitud, dado que los puntos de corte fueron los mismos.

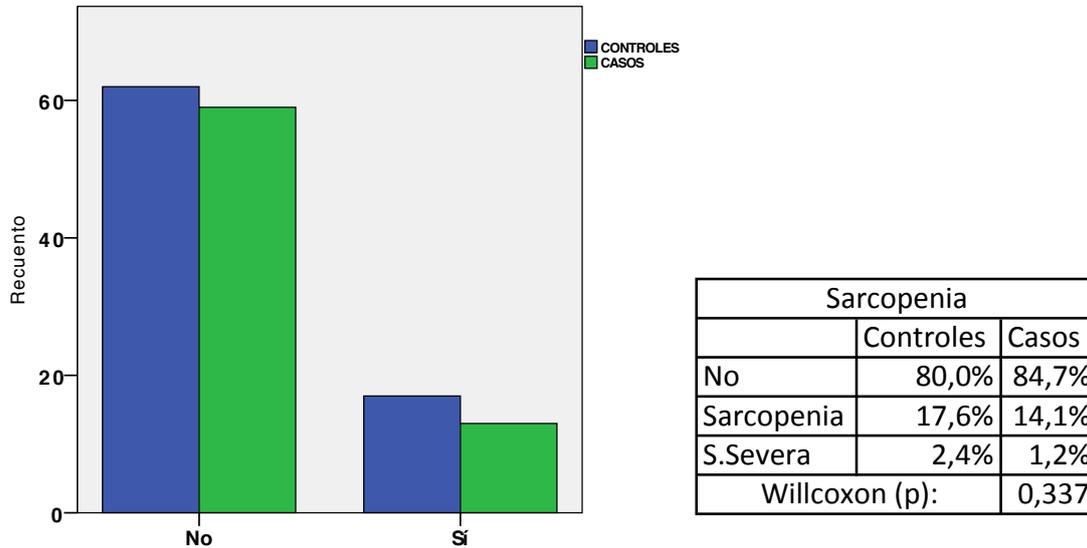


Figura RS-1: Sarcopenia A (EWGSOP-1).

3.6.2. Sarcopenia B.

Como puede apreciarse en la figura RS-2, al considerar los criterios y puntos de corte propuestos por el segundo consenso europeo del European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP-2) (Cruz-Jentoft et al., 2018), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados. En la figura RS-3 se representan las variables que constituyen el diagnóstico de sarcopenia, la lentitud es la única en la que hubo diferencias significativas entre controles, 32,6%, y casos, 16,3% $p=0,018$. Se calculó también la Razón de Odds (OR) de Sarcopenia B agrupando las categorías de probable sarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa frente a ausencia de sarcopenia. El resultado fue $OR= 0,86$ con un intervalo de confianza al 95% de 0,40 a 1,82 y una $p= 0,845$.

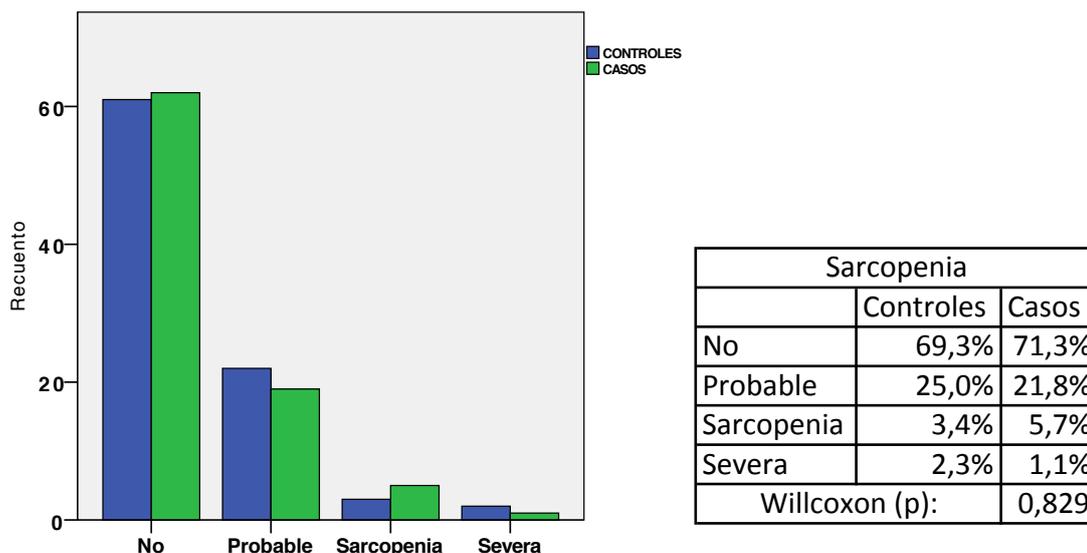


Figura RS-2: Sarcopenia B (EWGSOP-2).

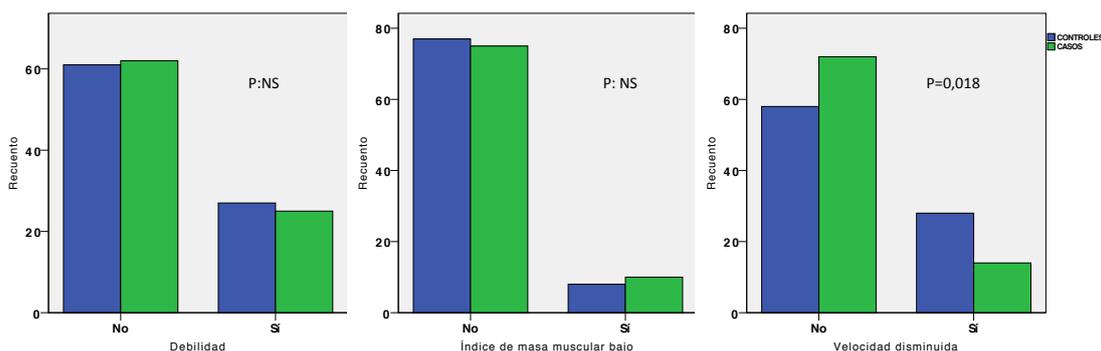


Figura RS-3: Variables y puntos de corte EWGSOP-2.

3.6.3. Sarcopenia C.

Utilizando como puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia los quintiles inferiores de fuerza, índice de masa muscular y velocidad de la marcha, de la muestra, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (figura RS-4).

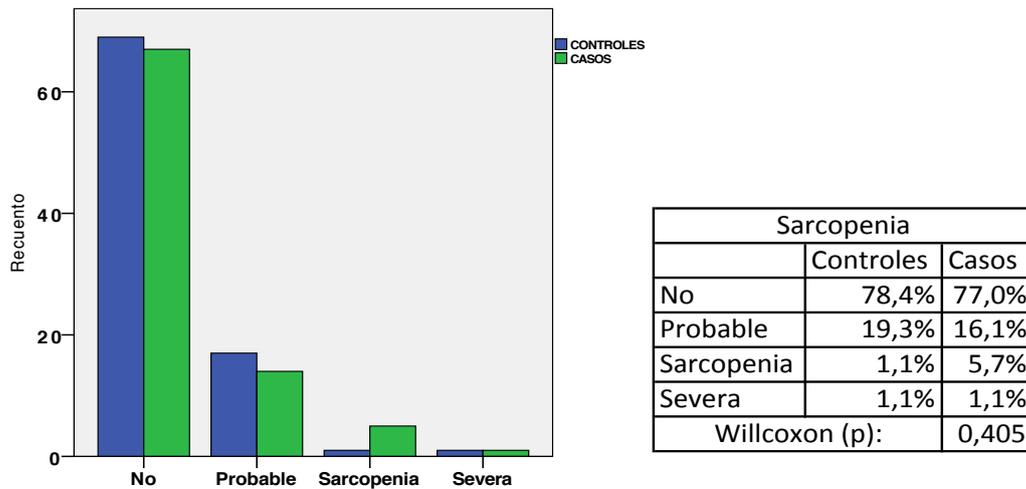


Figura RS-4: Sarcopenia C, según quintiles de la muestra.

3.6.4. Significación y género.

3.6.4.1. Hombres.

No hubo diferencias en sarcopenia A y B entre casos y controles varones.. En el caso de sarcopenia con los valores de la muestra, los casos tuvieron mayor porcentaje de sarcopenia y sarcopenia severa (8,8%) que lo controles (2,9%), $p=0,13$. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de sujetos en el quintil inferior de índice de masa muscular y velocidad de la marcha ajustada por talla. Sí que hubo significativamente un mayor porcentaje de casos en el quintil inferior de fuerza ajustado por IMC, 32,4% frente a un 8,6%, $p=0,021$.

3.6.4.2. Mujeres.

No se encontraron diferencias en sarcopenia A y B entre casos y controles mujeres.. En el caso de sarcopenia con los valores de la muestra,, sarcopenia C, las mujeres descendientes de longevos tuvieron significativamente menos sarcopenia (considerando los grupos probable, sarcopenia y severa como uno solo) 17% que los controles, 30,2%, $p=0,039$. Esto se debió a que el porcentaje de mujeres en el quintil inferior de fuerza fue mayor en los controles, 30,2% vs 17%, $p=0,065$, y

especialmente a que el porcentaje de mujeres en el quintil inferior de velocidad de la marcha fue significativamente mayor en los controles, 36,5% vs 17%, $p=0,041$.

4. DISCUSIÓN.

4.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

Los resultados de la presente tesis muestran que el antecedente parental de longevidad extraordinaria se asocia con menor fragilidad, evaluada mediante los criterios fenotípicos definidos por Linda Fried (Fried et al., 2001), entre los 65 y los 80 años. El antecedente de longevidad extraordinaria se consideró cuando uno de los progenitores había alcanzado la edad de 97 años. (Dutta et al., 2011; Ismail et al., 2016).

Estos resultados se ven reforzados por la presencia de diferencias significativas en otras variables como; Mejor nivel formativo, menor percepción de disnea con el esfuerzo, menor prevalencia de obesidad, una tendencia a menor resistencia a la insulina, menor cociente Ldl/ApoB, menores niveles de IL-6 y mayores de SHBG y menor prevalencia de síndromes geriátricos como el dolor, insomnio, polifarmacia y comorbilidad. Todo lo cual incrementa la validez interna de los resultados.

No se encontraron diferencias significativas en sarcopenia tomando como referencia los criterios propuestos por los dos consensos de la European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) (Cruz-Jentoft et al., 2010, 2018).

Como comentaremos a lo largo de la discusión tampoco se encontraron diferencias en otras variables como; La ingesta enólica, tabaquismo, ejercicio físico referido, nutrición y dieta, hipertensión, patología cardiovascular, respiratoria y osteoarticular, insuficiencia renal, situación funcional y calidad de vida, ansiedad, depresión y deterioro cognitivo, recursos sociales y sanitarios, ni en los niveles de PCR o testosterona.

El diseño del estudio, casos y controles emparejados, aseguró la comparación de los grupos para las variables: edad, género y lugar de nacimiento. Otros estudios con descendientes de sujetos longevos, se realizaron con diseños diferentes, habitualmente sin emparejamiento, realizando el mismo únicamente

por edad (Atzmon et al., 2005; Barzilai et al., 2003; Bucci et al., 2016; Terry et al., 2007) o empleando como controles a las parejas de los casos (Adams et al., 2008; Schoenmaker et al., 2006). En estos últimos se priorizó el presumible control sobre la probable influencia de factores ambientales intrínsecos a la convivencia en pareja, fundamentalmente hábitos y estilos de vida. En este trabajo se decidió controlar dos variables fundamentales para el estudio de factores relacionados con la longevidad y el envejecimiento exitoso, como son la edad y el género; sin por ello renunciar a intentar controlar, aunque fuese de forma amplia, influencias ambientales y de estilo de vida. Estas se pueden relacionar con características sociodemográficas, económicas y del lugar de residencia de los individuos (McCormack & Shiell, 2011; Michael, Beard, Choi, Farquhar, & Carlson, 2006; Paulik, Bóka, Kertész, Balogh, & Nagymajtényi, 2010), donde se constituye su micro y macro-ambiente y su nicho construido, todo lo cual influye en el proceso evolutivo de muchos organismos, incluidos los seres humanos (Govindaraju et al., 2015). En comunidades del medio rural los hábitos de vida, en términos de actividad física, nutrición, costumbres sociales y patrones culturales, se suelen compartir en gran medida, por lo que decidimos emparejar también por el lugar de nacimiento y residencia de los casos.

Un hecho relevante a la hora de plantear un estudio de casos y controles emparejado, es que el análisis estadístico debe tener en cuenta dicho emparejamiento utilizando técnicas para muestras relacionadas. Con relativa frecuencia podemos encontrar estudios que si bien explicitan en los métodos el emparejamiento de casos y controles, no consta posteriormente que el análisis estadístico sea el apropiado para este tipo de muestras (Atzmon et al., 2005; Barzilai et al., 2003; Bucci et al., 2016).

4.2. FRAGILIDAD.

La fragilidad puede considerarse como un proceso continuo que enraíza en una disminución de la reserva homeostática del organismo, que le deja en situación de vulnerabilidad frente a múltiples fenómenos estresantes, y se sigue de resultados desfavorables en términos fundamentalmente de morbilidad. En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia global de fragilidad y pre-

fragilidad del 15,3% y 60,8% respectivamente, significativamente menor en los casos como se ha mostrado en los resultados y puede consultarse en la figura RF-1, con una edad media de los sujetos de 70 años (DE 3,9). Los datos globales de la muestra se encuentran dentro de los intervalos publicados por diferentes estudios (Abizanda et al., 2013; Santos-Eggimann et al., 2009). Así mismo el porcentaje de mujeres, un 60,2%, resulta similar al de otros trabajos previos en los que también se valoró la fragilidad y la longevidad familiar (Arosio et al., 2019; Ayers, Barzilai, Crandall, Milman, & Verghese, 2014). El hecho de que la prevalencia de pre-fragilidad y fragilidad, en la muestra estudiada, fuese significativamente mayor en mujeres que en hombres, es un dato añadido de validez interna (figura R-24). Por otra parte al analizar los resultados en fragilidad en función del género, si bien en ambos casos los casos tuvieron un mayor porcentaje de robustos, las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en las mujeres (ver figura RF-12). Solo algunos estudios de metodología muy diferente consideraron la posible influencia del género en la heredabilidad de la fragilidad y sus resultados no fueron concordantes (Romero-Ortuno, 2014; Sanders et al., 2016). El número de mujeres en la muestra estudiada supera claramente al de hombres, como se puede consultar en la figura R-3, lo que podría justificar este hallazgo y restar validez a la diferencia encontrada.

En un estudio reciente con 94 descendientes de centenarios y 51 controles emparejados por género y edad, el índice de fragilidad (IF) de éstos últimos fue mayor que el de los descendientes, 0,22 vs 0,15 ($p=0,003$) en la valoración global, 0,15 vs 0,20 con $p=0,015$ tras eliminar dos valores extremos en los controles. En la metodología del trabajo no se mencionó si las comparaciones entre los descendientes y los controles se realizaron con pruebas para muestras relacionadas (Arosio et al., 2019). Otro estudio comparó también un IF propio en una muestra de 89 sujetos cuyos progenitores alcanzaron al menos los 90 años, con 48 descendientes de progenitores fallecidos antes de los 75 años (Kim, Welsh, Cherry, Myers, & Jazwinski, 2013). Aunque las muestras no pertenecían a la misma base poblacional desde un punto de vista geográfico ni temporal, la metodología resultaba interesante porque acotaba el grupo control a sujetos cuyos padres hubieran fallecido antes de los 75 años; por tanto menos enriquecidos teóricamente para longevidad, lo que podría aumentar la probabilidad de

encontrar diferencias. Los investigadores encontraron que la media del IF fue mayor de forma estadísticamente significativa en los sujetos menos enriquecidos (0,16 vs 0,12). Llegados a este punto merece la pena reseñar que los IF basados en la acumulación de déficits, miden la fragilidad como una variable continua que va desde la ausencia de fragilidad a la fragilidad avanzada, y son un buen indicador de la edad biológica del individuo (A. Kulminski et al., 2007). Aunque el FI no está destinado a ser dicotomizado en frágil o robusto, un punto de corte empírico habitualmente empleado es el de 0.25 (Keeble et al., 2019; Rockwood, Andrew, & Mitnitski, 2007), aunque puede variar según distintas poblaciones estudiadas entre 0.21 (García-González, García-Peña, Franco-Marina, & Gutiérrez-Robledo, 2009) ó 0.35 (Tabue-Teguo et al., 2015). En este sentido es interesante mencionar que el IF puede ser más adecuado para valorar pacientes de edad más avanzada, con mayor complejidad y grado de fragilidad, mientras que la categorización fenotípica en robustos, pre-frágiles y frágiles de Fried, puede ser más apropiada para identificar personas más jóvenes, menos complejas o en riesgo de fragilidad (Amblàs-Novellas et al., 2017; Collerton et al., 2012; A. M. Kulminski et al., 2008), como fue el caso de los sujetos integrantes de nuestra muestra.

El estudio The LonGenity, que se compuso de sujetos de 65 o más años con relativa homogeneidad genética ya que eran todos judíos Ashkenazi, encontró que las personas con ascendente de longevidad parental (95 o más años) a pesar de tener mejores medidas de función física, como velocidad de la marcha, no presentaron diferencias en fragilidad (valorada con los criterios de Fried) entre los dos grupos (Ayers et al., 2014). Nuestro estudio, con un tamaño muestral sensiblemente inferior, se realizó con un diseño diferente con casos y controles emparejados, incluyó a una población más joven (70 años de media vs más de 75). De una localización geográfica diferente y presumiblemente más heterogénea a nivel genético. Encontramos una mayor prevalencia de fragilidad (15% vs 12%), con una prevalencia importante de pre-fragilidad (61% en nuestro caso, no reportada en el citado trabajo) lo que podría justificar las diferencias.

En el estudio SHARE el criterio de Fried encontrado con más frecuencia en la población española por encima de los 65 años fue el cansancio (54,5%) seguido de debilidad (44%), lentitud (29,3%), actividad física reducida (22,9%) y pérdida

de peso (19,2%) (Santos-Eggimann et al., 2009). En nuestra muestra una actividad física reducida fue el criterio más prevalente, seguido de la debilidad y la lentitud; siendo el agotamiento y la pérdida de peso los menos prevalentes (figura R-22). Merece la pena mencionar que la debilidad, medida con la fuerza de prensión palmar, y la lentitud, predijeron de forma independiente la mortalidad y la discapacidad a los 18 años en una cohorte del Cardiovascular Health Study (Hirsch, Bůžková, Robbins, Patel, & Newman, 2012). En otros estudios con sujetos de mayor edad media incluso que el de Santos-Eggiman, la debilidad, la lentitud, y la disminución en la actividad física, fueron también los criterios más prevalentes, si bien en orden distinto (García-García et al., 2011; Rothman, Leo-Summers, & Gill, 2008). Es posible que diferencias en la edad de los participantes, comorbilidad e incluso en factores socioculturales y de estilo de vida, puedan justificar estas diferencias. Creo importante resaltar el hecho de que la actividad física reducida y la disminución en la velocidad de la marcha, 2 de los criterios más prevalente en nuestro estudio, son los que con más fuerza se asocian al IF (Hoogendijk, Abellan van Kan, Guyonnet, Vellas, & Cesari, 2015), y que la disminución de la actividad física se encuentra entre los 3 criterios de Fried, junto con la lentitud y la pérdida de peso, que más se asocian prospectivamente con la discapacidad (Rothman et al., 2008).

La hipótesis de que la pre-fragilidad y la fragilidad representen diferentes niveles en la progresión de un mismo proceso es consistente (Fernández-Garrido, Ruiz-Ros, Buigues, Navarro-Martinez, & Cauli, 2014), y pone de relieve el interés de agrupar estas dos categorías para compararlas frente al porcentaje de robustos. Dato et al. encontraron en una cohorte de gemelos daneses, con una edad media entorno a 77 años, que un 43% de la variación en el índice de robustez se podía explicar por efectos genéticos aditivos, con una tendencia a estimaciones mayores en hombres y en edades más avanzadas (Dato et al., 2012). En nuestro caso, como puede verse en la figura RF-9, la longevidad familiar se asocia claramente con una mayor robustez con una OR de 3,33 a favor de los casos y una fracción atribuible que indica que el 70% de los descendientes robustos se debe a su longevidad familiar, porcentaje que bajaría a un 22% si quisiéramos extrapolar los resultados a nuestra población.

Es posible que los descendientes de sujetos longevos sean más robustos que sus controles, emparejados por género, edad y lugar de nacimiento y residencia, debido a una mejor capacidad de adaptación a los procesos relacionados con el envejecimiento (Gueresi et al., 2013). Tanto los sujetos longevos como sus descendientes parecen mostrar mejores defensas frente a los radicales libres y menores niveles de estrés oxidativo (Belenguer-Varea et al., 2019; Dekker et al., 2009; Gonzalez-Covarrubias et al., 2013; Sizzano et al., 2018), lo que resulta congruente con la menor prevalencia de fragilidad y pre-fragilidad en descendientes encontrada en nuestro estudio y acorde con la teoría de la fragilidad y los radicales libres (Inglés et al., 2014; Viña, 2019; Viña, Borras, & Gomez-Cabrera, 2018).

4.3. NUTRICIÓN.

La malnutrición juega un papel importante en la fisiopatología tanto de la fragilidad como de la sarcopenia, y tanto la desnutrición como la obesidad son factores de riesgo de ambas entidades (Cruz-Jentoft, Kiesswetter, Drey, & Sieber, 2017).

Un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado se asocia con mayores niveles de fragilidad (Wong, Sofia Massa, O'Halloran, Kenny, & Clarke, 2018), siendo mayor en prefrágiles que en robustos y mayor en frágiles que en los dos anteriores (Walston et al., 2002). Los descendientes de centenarios han mostrado tener menor peso, menor diámetro de cintura y caderas, menor ratio cintura/cadera y menor IMC que los controles, con una proporción menor de individuos obesos y con sobrepeso, aunque en algunos estudios las diferencias fueron estadísticamente significativas solo en mujeres (Bucci et al., 2016; Gueresi et al., 2013). Por otra parte la relación entre el IMC y la mortalidad en ancianos parece no ser lineal, y se han encontrado asociaciones tanto positivas como negativas. Algunos trabajos han sugerido que su relación puede variar con la edad, y que índices altos serían predictores de mortalidad especialmente por debajo de los 75-80 años (De Gonzalez et al., 2010), mientras que por encima de los 80 se asocian con menor mortalidad (Takata et al., 2007). No obstante la relación del sobrepeso y la obesidad con enfermedades asociadas al envejecimiento como la diabetes, la

enfermedad cardiovascular o el cáncer está bien establecida, y es posible que la asociación con menor mortalidad encontrada en edades avanzadas esté mediada por factores de confusión, como la pérdida de peso consuntiva entre otras (Barral et al., 2017).

En el presente estudio en el que, como ya se ha comentado, los grupos están bien ajustados tanto por edad como por género, consideramos el IMC como variable continua y según las clasificaciones de la OMS y de la SEGG. Independientemente de bajo que forma la consideremos, los resultados son consistentes. Los descendientes de sujetos longevos tienen de forma significativa un menor IMC total y un menor porcentaje de obesos que los controles (figuras RG-7 a 9).

La desnutrición en términos de deficiencia en la ingesta calórica, de macro o micronutrientes o de la composición y calidad de la dieta, aumenta el riesgo de fragilidad y de acelerar el desarrollo de la misma y de sufrir consecuencias negativas (Bartali et al., 2006; Kelaiditi, Guyonnet, & Cesari, 2015; Lorenzo-López et al., 2017). Nosotros valoramos algunos macro y micronutrientes como la vitamina B12, ácido fólico, hierro, vitamina D, Proteínas totales, albúmina, transferrina y ferritina; no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos. También utilizamos un test de cribado nutricional como el Determine, que es una buena herramienta para este cometido en personas mayores que residen en la comunidad (Power et al., 2019). Ésta la consideramos tanto en su vertiente cuantitativa como en su categorización de buen estado nutricional y riesgo nutricional moderado o alto. En ninguna de las tres formas encontramos, de forma estadísticamente significativa, que el estado o el riesgo nutricional de los grupos fuera diferente.

4.4. FUNCIONALIDAD Y DETERIORO COGNITIVO.

La posible influencia de factores genéticos hereditarios en el desempeño de las funciones cognitivas y de las actividades básicas de la vida diaria en edades avanzadas de la vida ha sido objeto de estudio al menos desde las últimas décadas del pasado siglo y los albores del presente (Frederiksen et al., 2002; Reed, Fabsitz, Selby, & Carmelli, 1991).

4.4.1. Deterioro cognitivo.

La relación entre el deterioro cognitivo y la fragilidad ha sido ampliamente estudiada (Robertson, Savva, & Kenny, 2013) y aunque su presencia sí se considera en el modelo de acumulación de déficits de Rockwood (Rockwood et al., 2007), no está incluido en los criterios originales de Fried (Fried et al., 2001). El deterioro cognitivo se asocia con la discapacidad, la institucionalización y la mortalidad, con mayor claridad que dos de los criterios de clásicos de Fried, el cansancio y la debilidad, por lo que hay autores que consideran que su inclusión en los criterios fortalecerían el fenotipo de fragilidad (Rothman et al., 2008). En cualquier caso aunque esta relación es ampliamente reconocida, los mecanismos y las características que unen estas dos entidades entre sí y con la función física todavía son objeto de investigación.

En varios estudios se ha estudiado la situación cognitiva en relación a la longevidad familiar. Partiendo de la clasificación de los sujetos en función de su rendimiento cognitivo, se encontró una asociación del rendimiento cognitivo excepcional con el antecedente de longevidad familiar (Barral et al., 2013). Tanto en los que realizaron un seguimiento con evaluaciones repetidas de la función cognitiva (Andersen et al., 2019; Lipton et al., 2010; Murabito et al., 2014), como en los de carácter transversal (Bucci et al., 2016; Cosentino et al., 2013; Stijntjes et al., 2013; Zeng et al., 2013) las conclusiones son coherentes. Utilizando test de valoración global de la función cognitiva (Andersen et al., 2019; Bucci et al., 2016; Lipton et al., 2010; Stijntjes et al., 2013; Zeng et al., 2013), o valorando aspectos concretos como la memoria visual, atención, velocidad de procesamiento, o función ejecutiva (Lipton et al., 2010; Murabito et al., 2014; Stijntjes et al., 2013), incluso con valoración mediante entrevista telefónica (Andersen et al., 2019) o con algoritmos específicos para análisis de bases de datos sanitarios (Cosentino et al., 2013), los sujetos con longevidad familiar tienen un declinar cognitivo significativamente más lento, con una menor incidencia y una menor prevalencia de deterioro cognitivo. Estos resultados tal vez se puedan relacionar con otros que muestran menos lesiones en la resonancia magnética cerebral, en la sustancia blanca subcortical, con una menor prevalencia de infartos lacunares en los descendientes que en sus parejas (Altmann-Schneider et al., 2013).

En nuestro estudio hemos valorado la función cognitiva mediante un test global, utilizando la adaptación al castellano del Minimental State Examination (Lobo et al., 1999), valorando el resultado de 2 formas; una puramente cuantitativa comparando la puntuación en ambos grupos (mediana de 33 en los casos y 32 en los controles), y otra categorizando como presencia o ausencia deterioro cognitivo. Ésta última la valoramos utilizando como umbral de corte 23 puntos, o de acuerdo con los valores normativos por edad y nivel formativo publicados para una población similar a la nuestra (Gavrila-Chervase et al., 2008; Gavrila et al., 2009). En ningún caso encontramos diferencias estadísticamente significativas. Posiblemente tanto por un tamaño muestral inferior a los estudios comentados previamente, como por la baja prevalencia de deterioro cognitivo encontrada en nuestra muestra, 1,1%-1,2%.

4.4.2. Situación funcional.

La dependencia en actividades de la vida diaria ha sido considerada en ocasiones como indicadores del riesgo de padecer fragilidad (Nourhashémi et al., 2001; Rockwood et al., 1999). No obstante, especialmente en el caso de las actividades básicas de la vida diaria, consideramos que su afectación es un indicador más de fragilidad avanzada y discapacidad en ciernes, que de riesgo de fragilidad en ancianos de edad no muy avanzada y poca complejidad. En el presente estudio se han medido las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) con la escala de Lawton y Brodi y las actividades básicas (ABVD) con el índice de Barthel, ambas validadas al castellano (González et al., 2017; Vergara et al., 2012). En cuanto a las actividades avanzadas (AAVD), que engloban las de carácter laboral, educativo, social y de ocio y tiempo libre, valoramos su presencia de forma global con un genérico sí o no si realizaba alguna o algunas de ellas. Con excepción de las actividades de ocio y tiempo libre o aficiones, por las que si preguntamos de forma más específica.

No resulta sorprendente, tratándose de una muestra de las características ya comentadas, que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas en la realización de AAVD en casos y controles, un 100% frente al 96,6%. Tampoco en el mantenimiento de aficiones, 94,3% frente a 93,2%, ni al agrupar

éstas de forma más específica en aquellas relacionadas con ejercicio, caza-pesca, actividades al aire libre, o actividades en el interior.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de autonomía en AIVD y ABVD, ni en el porcentaje de individuos de cada grupo con dependencia en 1 ó mas instrumentales o con Barthel menor de 60; agrupando de esta manera a aquellos con dependencia moderada, severa y total frente a leve o totalmente independientes en básicas. Si bien es verdad que los casos presentaban de forma general una puntuación o un porcentaje mayor en las categorías más favorables.

La valoración de la situación funcional se completó con escalas que consideran otros aspectos como la capacidad para la deambulaci3n, FAC de Holden (Holden et al., 1984), la posible limitaci3n en la actividad f3sica o discapacidad, escala modificada de Rankin (Van Swieten et al., 1988), o la percepci3n de disnea asociada con el esfuerzo, con la escala NYHA (White & Myers, 1921) originalmente creada para valorar la disnea asociada a la insuficiencia card3aca. Al igual que al valorar las actividades de la vida diaria, aunque los casos tendieron a presentar de forma discreta puntuaciones y porcentajes mayores en las categor3as m3s favorables, las diferencias no son significativas con excepci3n de la escala NYHA. En 3sta 3ltima no se encontr3 ning3n sujeto en el grado IV (disnea con el reposo), pero mientras que m3s del 90% de los casos no refiri3 percepci3n de disnea con el esfuerzo, un 16% y un 6% de los controles se encontraban en esta situaci3n con esfuerzos moderados o leves respectivamente (figura RG-3). La valoraci3n de la capacidad funcional mediante NYHA por parte del paciente tiene un componente subjetivo importante, basad en su propia percepci3n de disnea y esfuerzo. El resultado encontrado parece coherente con los obtenidos en otros componentes de la fragilidad. Uno dotado tambi3n de cierta subjetividad como el cansancio o agotamiento, y otro m3s objetivable como la debilidad. En 3stos los descendientes con longevidad familiar obtuvieron tambi3n resultados significativamente m3s favorables que los controles (figuras RF-3 y 7).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la valoraci3n de otros s3ndromes geri3tricos distintos de la fragilidad, la sarcopenia y el deterioro cognitivo como son: la depresi3n/ansiedad, la limitaci3n sensorial o la presencia

de caídas. Sí que encontramos diferencias en la prevalencia del dolor, situación que fue referida por el 26,1% de los casos y un 43,2% de los controles, $p=0,029$. Teniendo en cuenta que no hubo diferencias en la presencia de depresión o ansiedad, ni en la presencia de patologías relacionadas con el mismo como artrosis, fracturas o enfermedades neurológicas, es posible que estas diferencias tengan relación con una mejor autopercepción de salud por parte de los casos, que no habríamos detectado con la escala subjetiva de bienestar, en la que no hubo diferencias significativas.

En algunos estudios, de diseño longitudinal y con sujetos de edades mayores que en nuestro caso, se ha objetivado que los descendientes de longevos pueden presentar mayor lentitud en el declinar funcional (Ayers, Barzilai, Crandall, Milman, & Verghese, 2017). Podríamos deducir que las diferencias en funcionalidad entre los descendientes de longevos y sus controles, resultarán más evidentes y significativas conforme el proceso de envejecimiento avance. En nuestro caso, la ausencia de diferencias significativas en la valoración funcional podría reflejar que los participantes fueron estudiados en su mayoría, y en lo que al proceso de deterioro asociado al envejecimiento se refiere, en un momento temprano.

4.5. COMORBILIDAD.

Aunque envejecer no implica necesariamente padecer enfermedades, hay una serie de patologías que se consideran relacionadas con el proceso de envejecimiento. Esto es debido a su frecuencia y a las consecuencias que ocasionan en las personas mayores en términos de morbilidad, deterioro funcional y mortalidad; Fundamentalmente son la enfermedad cardiovascular, la diabetes, el cáncer, las enfermedades degenerativas neurológicas, osteoarticulares y de los órganos de los sentidos (Fulop et al., 2010).

La fragilidad y la enfermedad cardiovascular mantienen una relación recíproca durante el proceso de envejecimiento. Sistemas de evaluación del riesgo cardiovascular como el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), el Ideal Cardiovascular Health (ICH) o el Cardiovascular Risk Score, han mostrado una relación lineal con el índice de fragilidad (Wong et al., 2018) o con los criterios de

Fried (Atkins et al., 2019). En general diferentes estudios encuentran que tanto la pre-fragilidad como la fragilidad se asocian con mayor OR de enfermedad cardiovascular (Veronese, Cereda, et al., 2017), de una manera dosis dependiente, con mayor riesgo a mayor numero de criterios de fragilidad (Sergi et al., 2015). La hipertensión arterial puede jugar un papel en fases tempranas previas a la aparición de la fragilidad (Piotrowicz & Gaşowski, 2020). Una vez desarrollada ésta, especialmente en edades avanzadas, los enfermos frágiles suelen tener de forma significativa valores menores de tensión arterial (Ravindrarajah et al., 2017). Los descendientes de longevos parecen tener; Menor incidencia y prevalencia de hipertensión arterial y enfermedad vascular, tanto cardíaca como cerebral y periférica, así como un declinar más tardío en éstas y menor mortalidad (Adams et al., 2008; Andersen et al., 2019; Atzmon et al., 2004; Ayers et al., 2017; Bucci et al., 2016; Corsonello et al., 2010; Guerresi et al., 2013; Ikeda et al., 2006; Lipton et al., 2010; Murabito et al., 2014; Ostan et al., 2013; Stijntjes et al., 2013; Terry, Wilcox, McCormick, Pennington, et al., 2004b; Terry, Wilcox, McCormick, & Perls, 2004; Terry et al., 2003; Westendorp et al., 2009). Menos Diabetes Mellitus tipo II (Adams et al., 2008; Andersen et al., 2019; Atzmon et al., 2004; Corsonello et al., 2010; Lipton et al., 2010; Murabito et al., 2014; Stijntjes et al., 2013; Terry, Wilcox, McCormick, Pennington, et al., 2004; Terry, Wilcox, McCormick, Lawler, & Perls, 2003; Westendorp et al., 2009). Menor incidencia y mortalidad por cáncer (Guerresi et al., 2013; Terry, Wilcox, McCormick, Pennington, et al., 2004a). Menor enfermedad pulmonar obstructiva (Barral et al., 2017; Corsonello et al., 2010), insuficiencia renal (Ostan et al., 2013) y osteoporosis (Bucci et al., 2016). Así como menor comorbilidad global (Bucci et al., 2016; Corsonello et al., 2010; Zeng et al., 2013), toman menos fármacos (Bucci et al., 2016; Ostan et al., 2013; Terry et al., 2003; Westendorp et al., 2009) y presentan menor mortalidad por todas las causas (Ikeda et al., 2006; Schoenmaker et al., 2006; Terry, Wilcox, McCormick, Pennington, et al., 2004b).

En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los antecedentes patológicos analizados, ni en el índice de comorbilidad de Charlson al analizar toda la muestra. No obstante merece la pena mencionar que los sujetos con longevidad familiar tuvieron menor polifarmacia y presentaron de forma consistente una prevalencia menor en todos

los antecedentes comparados. Con significaciones límite como en el porcentaje de sujetos con glucemia basal alterada y Diabetes, 33% en los casos frente a un 44,3% en los controles ($p=0,084$) y significativamente con menos tratamientos de insulina en los casos diabéticos ($p=0,008$), lo cual puede traducir una menor resistencia a la insulina. O en el caso de las cataratas, con un 18,2% en los casos y un 30,7% en los controles, $p = 0,054$. Además Pensamos que varias son las razones fundamentales que justifican nuestros resultados en este sentido; Por una parte la prevalencia de enfermedades en nuestra muestra, que es en general muy inferior a la que se puede encontrar en otros estudios con descendientes de sujetos longevos, se puede consultar la tabla 1. Por otra parte los sujetos analizados son ancianos mayoritariamente “jóvenes”, en un momento vital en el que tal vez las diferencias en comorbilidad o resulten evidentes. Hipótesis que se ve reforzada por el hallazgo, de forma estadísticamente significativa, de un menor índice de Charlson en los casos que en los controles cuando consideramos a los mayores de 70 años. Este hecho, junto al tamaño de muestra alcanzado, es posible que influyese en que no se hayan podido observar diferencias significativas que probablemente existan. Reduciendo la potencia y aumentando el error beta, como se comentará en las limitaciones.

4.6. METABOLISMO.

4.6.1. Lípidos.

La asociación de los niveles de lípidos y el riesgo cardiovascular es robusta y gradual en adultos de mediana edad (Stamler et al., 1999); no obstante esta relación es considerada más débil y controvertida en ancianos. En una cohorte de 4.885 mayores de 65 años de ambos sexos del Cardiovascular Health Study, en riesgo de un primer evento, los niveles de lípidos no fueron los principales predictores de infarto de miocardio, ictus isquémico o hemorrágico y mortalidad total durante los 7,5 años de seguimiento (Pstaty et al., 2004). Ninguna de las mediciones de lípidos (Colesterol total, HDL , LDL y triglicéridos) se asociaron de forma significativa con la mortalidad. La asociación de las LDL con el infarto de miocardio y el ictus isquémico fue marginal. Los niveles de HDL sí tuvieron una

asociación consistente, potente e inversa con el riesgo de infarto de miocardio en ambos sexos, si bien en el caso del ictus isquémico la asociación, inversa, solo fue significativa en hombres. Por otra parte el metabolismo lipídico tiene otras implicaciones aparte de las meramente cardiovasculares. Niveles más elevados de colesterol se asocian con menor mortalidad no-cardiovascular, especialmente por cáncer, de forma significativa por encima de los 65 años e incrementándose la magnitud de la diferencia con cada década (Newson et al., 2011). Niveles bajos, por otra parte, se han relacionado con un peor estado nutricional, un riesgo más elevado de deterioro funcional y mayor mortalidad (Lung, Weng, Wu, & Huang, 2019; Schalk, Visser, Deeg, & Bouter, 2004; Schupf et al., 2005). Los lípidos y las lipoproteínas pueden modular marcadores inflamatorios como la PCR e IL-6, con lo que unos niveles bajos de colesterol, también podrían aumentar la vulnerabilidad a los procesos inflamatorios (Liang, Vetrano, & Qiu, 2017).

La relación de la dislipemia con la fragilidad es de alguna manera inconsistente, aparte la mencionada previamente entre unos niveles disminuidos de colesterol con la malnutrición y, por consiguiente, su posible relación con la fragilidad. En el estudio ELSA los niveles de colesterol total y HDL no variaron significativamente en función de la fragilidad durante el seguimiento (Gale, Cooper, & Sayer, 2014). En el British Regional Heart Study los grados de fragilidad se asociaron con mayor odds de niveles menores de HDL y mayores de LDL, aunque esta última no se observó en los sujetos sin enfermedad cardiovascular concomitante (Ramsay et al., 2015). En el Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES) Reykjavik Study los sujetos frágiles presentaron solo diferencias marginales en los niveles de triglicéridos, HDL y LDL, con respecto a los no frágiles, aunque sí presentaron significativamente un mayor porcentaje de personas con síndrome metabólico (Veronese, Siggeirsdottir, et al., 2017). Parámetros lipídicos clásicos como los niveles de triglicéridos, HDL y LDL se han asociado con la longevidad familiar y el envejecimiento saludable. Descendientes de centenarios de 5 ciudades de Italia central presentaron un perfil lipídico aparentemente menos favorable que los controles, con mayores niveles de colesterol total y LDL, y menores de HDL (Bucci et al., 2016). En judíos Ashkenazi los descendientes de longevos tienen unas HDL y LDL de mayor tamaño que sus controles, este fenotipo se asocia con menor prevalencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión o

síndrome metabólico (Barzilai et al., 2003). El mismo resultado, pero solo en lo referente a las LDL, se ha observado en descendientes de familias longevas del Leiden Longevity Study, donde una concentración más baja de partículas LDL pequeñas se asoció con mejor salud global (Heijmans et al., 2006).

En nuestra muestra los descendientes de longevos tuvieron, de forma estadísticamente significativa, unos niveles plasmáticos más elevados de colesterol total y LDL que los controles. Además al analizar de forma aproximada la presencia de LDL pequeñas y densas, mediante el cociente LDL/ApoB, los controles mostraron de forma significativa un mayor porcentaje de éstas, 84,1% frente a 70,1% en los casos $p=0,038$. En ambos casos hay que tener en cuenta que hubo una mayor tendencia en los controles a tomar fármacos hipolipemiantes, 39,8% frente a 26,1% con una $p=0,067$. De todo lo cual parece desprenderse un menor riesgo vascular lipídico para los descendientes. No encontramos diferencias significativas en el resto de parámetros analíticos analizados, ni en el resto de índices aterogénicos.

4.6.2. Diabetes.

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico aumentan el riesgo de fragilidad (Barzilay et al., 2007; Pérez-Tasigchana et al., 2017), este último también se asocia de forma independiente con una fuerza de prensión palmar reducida y refuerza la asociación de la fragilidad con el deterioro funcional. No obstante la asociación del síndrome metabólico con la mortalidad parece explicarse más por su asociación con enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, que con la fragilidad (Hoogendijk, Huisman, & van Ballegooijen, 2017). Tanto la diabetes como la sarcopenia y la fragilidad están asociadas con discapacidad y morbimortalidad, además la diabetes acelera el proceso de envejecimiento y podría proporcionar un entorno fisiopatológico en el que su relación con la sarcopenia fuera el elemento común con la fragilidad (Sinclair & Rodríguez-Mañas, 2016).

La prevalencia de diabetes en personas de más de 60 años en España es de aproximadamente un 22% (Soriguer et al., 2012). En personas frágiles que viven en la comunidad puede oscilar entre un 11% y un 29% en función de los estudios

(Piotrowicz & Gąsowski, 2020), y los pacientes diabéticos desarrollan con más frecuencia fragilidad y deterioro funcional que los no diabéticos (Gale et al., 2014; Hanlon et al., 2018; Sinclair, Conroy, & Bayer, 2008). Estudios con centenarios han mostrado que el mantenimiento de una sensibilidad adecuada a la insulina en el organismo se asocia con mayor longevidad y un envejecimiento más saludable (D. C. Willcox, Willcox, Hsueh, & Suzuki, 2006). El antecedente de longevidad parental por su parte parece proteger a sus descendientes, de manera que éstos tienen un menor riesgo de diabetes, niveles más bajos de glucemia en ayunas y al azar, así como mejor tolerancia a la glucosa, y una mayor sensibilidad periférica a la insulina (Atzmon et al., 2004; Florez et al., 2011; Rosing, Westendorp, de Craen, et al., 2010; Westendorp et al., 2009; Wijsman, Rosing, et al., 2011).

En lo que respecta al estudio del metabolismo hidrocarbonado, en este estudio se ha analizado únicamente la presencia de diabetes en los antecedentes personales y con el resultado de una única determinación de glucemia en ayunas en plasma, lo cual probablemente reduzca nuestra sensibilidad para encontrar diferencias. No obstante, como se ha comentado previamente, aunque no hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de diabetes ni en la media de glucemia basal, al clasificar a los sujetos según los criterios de la ADA (American Diabetes Association, 2020) encontramos mayor porcentaje de casos con glucemia basal normal, 67% en los descendientes frente a 55,7% en los controles, con mayor porcentaje de sujetos con glucemia basal alterada y diabetes en estos últimos, $p=0,084$. Este hecho, junto a una menor necesidad de tratamiento insulínico en los diabéticos con antecedentes de longevidad familiar, 5,9% frente a 45% en los controles $p=0,008$, nos hace pensar en la presencia de una menor resistencia a la insulina y una mejor tolerancia a la glucosa también en los descendientes estudiados. Esta hipótesis se vio reforzada al analizar la glucemia media en ayunas y la clasificación de la ADA en sujetos de más de 70 años, en los que las diferencias anteriormente mencionadas fueron estadísticamente significativas.

4.6.3. Hormonas sexuales.

En diferentes estudios transversales se han encontrado asociaciones entre las concentraciones de testosterona y la presencia de fragilidad, no obstante estudios longitudinales han ofrecido resultados equívocos por lo que la

testosterona podría ser un marcador sin clara relación causal (Clegg & Hassan-Smith, 2018). Sí que se ha encontrado que los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS de sus siglas en inglés) se asocia de forma significativa e independiente con la fragilidad en una cohorte de sujetos de ambos sexos, con edades al inicio entre 65 y 70 años y un seguimiento a 10 años (Baylis et al., 2013). Por otra parte niveles bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en hombres, y niveles elevados de testosterona libre en mujeres se han asociado de forma independiente con la presencia de enfermedad arterial periférica en ancianos, la cual a su vez está relacionada con disfunción endotelial que se relaciona con la fragilidad (Maggio et al., 2012).

Los descendientes de longevos tuvieron mayores concentraciones de testosterona total y libre pero no de forma significativa. No obstante sí que presentaron diferencias significativas estadísticamente en los niveles plasmáticos de SHBG, que fueron mayores en los casos que en los controles (tabla RG-3).

4.6.4. Vitamina D.

En el presente trabajo los descendientes presentaron niveles más bajos de calcidiol, si bien de forma no significativa. Los niveles bajos de vitamina D se han relacionados en estudios transversales con mayor prevalencia de fragilidad (Alvarez-Ríos et al., 2015; Hirani et al., 2013), y en estudios longitudinales con las transiciones entre diferentes estados de fragilidad, además parece que su suplementación puede revertir el estado de prefrágil a robusto, pero no desde frágil (Shardell et al., 2012; Vogt et al., 2015). No obstante la vitamina D puede ser un marcador desafiante debido a la variación en su rango de normalidad, según zonas geográficas, época del año o grupo racial; lo que puede limitar su uso (Al Saedi, Feehan, Phu, & Duque, 2019). Al igual que en los sujetos objeto de esta tesis, en un estudio de la cohorte de Leiden, los descendientes de longevos tuvieron de forma significativa niveles más bajos de vitamina D que los controles (Noordam et al., 2012). Si bien están por clarificarse las posibles implicaciones que estos resultados pudieran tener.

4.6.5. Función tiroidea.

Los niveles de TSH no difirieron de forma estadísticamente significativa entre los grupos. Aunque la patología tiroidea afecta al envejecimiento, su papel en relación con la fragilidad no está claro. Algunos estudios han relacionado el hipertiroidismo subclínico, niveles elevados de tiroxina libre (fT4), triyodotironina libre (fT3) o la presencia de anticuerpos contra la tiroglobulina o tiroperoxidasa (TPO), con un incremento de la fragilidad que no se ha confirmado (Clegg & Hassan-Smith, 2018). Estudios con descendientes de centenarios han encontrado resultados discordantes; unos hallaron en éstos niveles menores de fT4 (Bucci et al., 2016) o de fT4, fT3 con TSH aumentada (Rozing, Westendorp, De Craen, et al., 2010) respecto a los controles, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre los grupos (Adams et al., 2008; Terry et al., 2003; Westendorp et al., 2009).

4.6.6. Homocisteína.

Los casos presentaron niveles significativamente más elevados de homocisteína que los controles, posiblemente relacionado con una tendencia a presentar niveles más reducidos de vitamina B12 (Varela-Moreiras, Escudero, & Alonso-Apperte, 2007). Los niveles de homocisteína se han relacionado con la mortalidad en estudios longitudinales, especialmente por causa cardiovascular (Barron, Lara, White, & Mathers, 2015). No obstante, aunque queda alguna duda respecto a su utilidad en el ictus, revisiones y meta-análisis no han encontrado beneficio de las medidas terapéuticas para reducir sus niveles, como la prescripción de vitamina B y ácido fólico, en pacientes con enfermedad cardiovascular (Martí-Carvajal, Solà, Lathyris, & Dayer, 2017). Esto sugiere la posibilidad de que la homocisteína sea un marcador de daño vascular sin estar involucrado de forma causal. En la cohorte de Leiden tampoco se encontraron diferencias significativas en sus niveles entre los sujetos de familias longevas y sus controles (Wijsman, Van Heemst, et al., 2011).

4.6.7. Metabólica.

En el estudio metabólico más grande publicado hasta la fecha, con 44,168 individuos de 12 cohortes, el índice pronóstico para los mayores de 60 años basado en los factores de riesgo convencionales (género, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, creatinina, tabaco, alcohol, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer), presentó un área bajo la curva (AUC de sus siglas en inglés) de 0,77 a 5 años y 0,79 a 10 años, para el resultado de mortalidad (Deelen et al., 2019). El nuevo índice basado en las 14 variables específicas identificadas en el estudio (lípidos totales en quilomicrones y partículas de colesterol-VLDL extremadamente grandes, lípidos totales en lipoproteínas de colesterol-HDL pequeñas, diámetro medio de las partículas VLDL, ratio de ácidos grasos polinsaturados con ácidos grasos totales, glucosa, lactato, histidina, isoleucina, valina, fenilalanina, acetoacetato, albúmina y GlicA), mostró una mejor capacidad de predecir la mortalidad con un AUC de 0,84 a los 5 años y 0,83 a los 10 años.

El lipidoma plasmático de 2201 participantes del Leiden Longevity Study, con una edad media de 59 años, mostró diferencias significativas en mujeres. Con niveles más altos de éter fosfolina y esfingomielina, menores de fosfoetanolamina y triglicéridos de cadena larga, así como una ratio mayor de ácidos grasos monoinsaturados sobre polinsaturados, todo lo cual sugiere una mayor resistencia al estrés oxidativo (Gonzalez-Covarrubias et al., 2013).

En Europa está en marcha la iniciativa FRAILOMIC para desarrollar medidas validadas que comprendan biomarcadores clásicos y “ómicos”, que permitan predecir el riesgo de fragilidad, mejorar la seguridad del diagnóstico en la práctica clínica y proporcionar una previsión pronóstica de la evolución a discapacidad (Erusalimsky et al., 2015).

No obstante los interesantes resultados, todavía no es factible disponer de estas determinaciones en la clínica diaria en nuestro medio, y en el presente estudio no se han realizado determinaciones de biomarcadores ómicos, no obstante se han conservado muestras de plasma congelado de los participantes por si en un futuro se pudiera plantear.

4.7. INFLAMACIÓN.

El término inflammaging describe un nivel de inflamación de bajo grado, crónico y sistémico que se asocia con el proceso de envejecimiento en ausencia de una infección manifiesta y que implica un mayor riesgo de eventos desfavorables en términos de morbilidad y discapacidad (C. Franceschi et al., 2000). Esta respuesta inflamatoria puede tener su origen en variados estímulos procedentes de diversas fuentes como; macromoléculas y células dañadas, productos derivados de microorganismos como la microbiota, de las células senescentes a través de su fenotipo secretor asociado y de cambios en el sistema de la coagulación, el sistema inmune o el complemento relacionados con la edad, sin olvidar una posible susceptibilidad genética (Ferrucci & Fabbri, 2018; Claudio Franceschi & Campisi, 2014). La mayoría de ancianos, incluso en ausencia de enfermedades activas y factores de riesgo, presentan niveles elevados de marcadores proinflamatorios asociados a la edad (Ferrucci & Fabbri, 2018). No se ha compilado, por el momento, una lista completa con todos los marcadores inflamatorios asociados al envejecimiento, no obstante a la compleja red de sustancias implicadas se le ha venido en llamar inflammasoma, y en ésta las proteínas NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing protein) juegan un papel central (Marín-Aguilar et al., 2020).

La relación entre inflamación y fragilidad es compleja debido a que ambas aumentan con la edad y se asocian con eventos desfavorables en términos de salud. Tanto los sujetos frágiles como los prefrágiles suelen tener mayor presencia de factores que pueden incrementar los parámetros inflamatorios; como determinadas enfermedades, y por otra parte suelen presentar en mayor medida obesidad y stress oxidativo que también se asocia con un aumento de la inflamación (Greenberg & Obin, 2006; Inglés et al., 2014). Por lo que si el fenómeno inflamatorio se asocia con una predisposición al desarrollo de la fragilidad o aparece una vez ésta se ha establecido, no está todavía bien dilucidado.

En un reciente estudio se ha definido una firma inflamatoria circulante en personas con fragilidad física y sarcopenia, una nueva entidad clínica (PF&S, de sus siglas e inglés) dirigida a estudiar una situación previa a la discapacidad, en la que la pérdida muscular representa el sustrato biológico medible y el deterioro físico

es la manifestación clínica que se puede capturar con test físicos estandarizados (Cesari et al., 2017). Ese núcleo inflamatorio en sujetos con PF&S se caracteriza por niveles más elevados de P-selectina, PCR (Proteína C reactiva) e IP-10 (proteína 10 inducida por interferón gamma), mientras que en aquellos sin PF&S los niveles más altos correspondieron a MPO (mieloperoxidasa), IL-8 (interleuquina 8), MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos 1), MIP-1alfa (proteína inflamatoria 1alfa de macrófagos) y PDGF-BB (factor de crecimiento derivado de plaquetas BB), con algunas variaciones cuando se estudiaron por separado hombres y mujeres (Marzetti et al., 2019). No obstante probablemente los marcadores inflamatorios más estudiados hasta la fecha, en lo referente a su relación con la fragilidad y el envejecimiento, sean la PCR y la IL-6. En una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales, los resultados de los 32 estudios transversales seleccionados apoyaron claramente la asociación del aumento de parámetros inflamatorios con la presencia de fragilidad y pre-fragilidad (Soysal et al., 2016). En particular se observó, de forma consistente en diferentes regiones geográficas y tanto en entorno comunitario como hospitalario, un incremento importante de PCR e IL-6 en éstos frente a los robustos.

Éstos dos últimos parámetros, la PCR y la IL-6, fueron los que tuvimos disponibles en nuestro estudio. El resultado del análisis de sensibilidad, una vez eliminados los valores anómalos o extremos (Giovannini et al., 2011), mostró que los casos tenían niveles menores de ambos parámetros, si bien las diferencias alcanzaron la significación estadística únicamente en el caso de la IL-6.

4.8. SARCOPENIA.

La sarcopenia se ha relacionado con la fragilidad postulándose como substrato biológico de la misma, en el desarrollo de la discapacidad física (Landi et al., 2015). Desde este punto de vista se considera la sarcopenia como elemento central del síndrome de fragilidad, con la cual comparte un deterioro a nivel muscular, que es potencialmente objetivable con exploraciones complementarias y pruebas funcionales como el SPPB. En nuestra opinión sarcopenia, pre-fragilidad y fragilidad están relacionadas y comparten mecanismos fisiopatológicos, aunque la relación causal y, si la hubiera, la secuencia de la misma todavía esta por

dilucidarse. Si ésta fuera cierta cabría preguntarse si los pacientes frágiles y prefrágiles no deberían presentar sarcopenia.

Los fenotipos relacionados con la sarcopenia pueden tener un componente hereditario importante y se ha descrito una apreciable influencia genética sobre la masa magra corporal que puede oscilar del 52 a un 80% (Deng et al., 2001; Hsu et al., 2005; Livshits, Kato, Wilson, & Spector, 2007; You et al., 2018). Por otra parte algunos polimorfismos, como el ACTN3 en población coreana, se han asociado con un aumento de la probabilidad de sarcopenia y osteoporosis (Cho, Lee, & Kang, 2017).

Para el diagnóstico de sarcopenia en nuestro estudio nos hemos basado en los criterios europeos, en sus dos versiones (Cruz-Jentoft et al., 2010, 2018), así como en los quintiles inferiores de masa muscular, velocidad de la marcha y fuerza de nuestra propia muestra. Merece la pena reseñar que comparado con el consenso estadounidense de la Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) (Studenski et al., 2014), el consenso europeo de la EWGSOP suele ofrecer prevalencias más elevadas (Dam et al., 2014). No obstante en nuestro medio nos ha parecido más oportuno seguir este último, por haber sido desarrollado en población europea con puntos de corte propios. Al comparar valores de diferentes trabajos, además de factores geográficos y poblacionales, también se debe tener en cuenta que los puntos de corte que se empleen para la velocidad de la marcha, fuerza de prensión palmar y masa muscular, especialmente este último (Masanés et al., 2017); así como el método utilizado para valorar la masa muscular, pueden afectar a la prevalencia de la sarcopenia y por ello a la comparabilidad entre diferentes estudios. Así, en el estudio InCHIANTI la prevalencia de sarcopenia fue de un 2,6% en mujeres y un 1,2% de hombres entre 70-74 años, a un 31,6% y 17,4% en mujeres y hombres mayores de 80 años (Volpato et al., 2014). En nuestro país, en Barcelona, esta prevalencia fue de un 10% en hombres, con una media de edad de 73,9 años, y un 33% mujeres, con una edad media de 74,9 años (Masanes et al., 2012). En ambos estudios las medidas de masa muscular se realizaron con BIA y en sujetos residentes en la comunidad como en nuestro caso, el primero de ellos utilizó como valores de referencia los propuestos por el consenso europeo de 2010, mientras que el segundo tomó como referencia para la

masa muscular 2 desviaciones estándar por debajo de la media por género obtenida en un grupo de 230 jóvenes.

En nuestro estudio la prevalencia de sarcopenia ha oscilado entre un 3,4%, empleando los quintiles de la muestra como referencia, un 13,7% con los criterios EWGSOP de 2018 y un 15,9% con los de 2010 (ver figuras R-27, 28 y 29). No encontramos diferencias significativas por género en sarcopenia, aunque la prevalencia de probable sarcopenia, con los criterios de 2018, fue significativamente mayor en mujeres que en hombres, 40,6% frente a 26,1% $p=0,022$. Los resultados obtenidos son mayores que en el estudio InCHIANTI, si bien dentro del intervalo encontrado por Masanet y colaboradores en nuestro país. Aunque se ha observado en diferentes trabajos una tendencia a describir mayor prevalencia en mujeres, llama la atención que en nuestro caso no sea así salvo cuando comparamos la categoría de probable sarcopenia. Ésto podría ser debido a que nuestro tamaño muestral sea insuficiente. La prevalencia obtenida tomando como referencia los quintiles de nuestra muestra resultó claramente menor, comparado con los otros dos métodos, probablemente debido también a un tamaño muestral limitado para poder realizar las subdivisiones por género talla e IMC necesarias para obtener los valores de referencia.

Aunque hemos identificado estudios sobre la heredabilidad de la masa muscular y la fuerza muscular, no hemos encontrado ningún estudio observacional en el que se investigue la presencia de sarcopenia en descendientes de padres longevos. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas con respecto a la sarcopenia en función del antecedente de longevidad parental con ninguna de las tres estrategias diagnósticas empleadas. Únicamente en los resultados utilizando como valores de referencia los quintiles de nuestra muestra y tomando en consideración los resultados por separado en mujeres, se puede apreciar un mayor porcentaje de controles en todas las categorías de sarcopenia, un 30,2% frente a un 17% en los casos, $p=0,039$. Estos resultados contrastan con las claras diferencias obtenidas en fragilidad, especialmente a la luz del posible papel de la sarcopenia como substrato de la misma. Es posible que los resultados se deban una vez más a que el tamaño de la muestra de este trabajo de tesis doctoral sea insuficiente para encontrar diferencias que realmente existan. Pero

también podrían deberse a que la técnica utilizada para valorar la masa muscular, bioimpedanciometría (Reiter et al., 2019) no sea la más óptima, o bien por problemas del dispositivo empleado o con la ejecución de la técnica.

4.9. ESTILO DE VIDA.

Los factores relacionados con el estilo de vida, como la actividad física, la dieta y el consumo de tabaco y alcohol, tienen una importancia capital en el desarrollo y la evolución de la fragilidad y la sarcopenia.

El tabaquismo es la causa de morbilidad y mortalidad prevenible más importante, y se asocia con menor rendimiento físico y mayores niveles de fragilidad (Hanlon et al., 2018; Landi et al., 2018) en ambos sexos tanto de forma categórica como lineal. No solo su presencia implica mayor fragilidad y mortalidad frente a los no fumadores, sino que el efecto sigue una gradación de menor a mayor según los sujetos no fumen, o bien sean poco o muy fumadores (Hubbard, Searle, Mitnitski, & Rockwood, 2009). Su influencia, también afecta negativamente a las transiciones entre estados de fragilidad, disminuyendo la posibilidad de mejorar entre ellos (Trevisan et al., 2017), y, aunque se modula al ajustar por factores como la edad, género, consumo de alcohol o nivel educativo y económico, su asociación con la incidencia de fragilidad mantiene su significación (Kojima, Iliffe, Jivraj, Liljas, & Walters, 2018). El mecanismo por el cual se produce esto es desconocido pero probablemente sea multifactorial, ya que las sustancias tóxicas producidas por la combustión del tabaco pueden afectar a todos los órganos. Además de un posible efecto intrínseco que predisponga a la fragilidad, el tabaco puede provocar o empeorar multitud de enfermedades que a su vez pueden ejercer un efecto sobre la aparición de fragilidad.

Considerando el antecedente de longevidad familiar, los sujetos de nuestra muestra no mostraron diferencias significativas en ninguna de las variables relacionadas con el consumo de tabaco, ser fumador, ser ex-fumador o no haber fumado nunca, años fumando, número de cigarrillos o años de ex-fumador.

El consumo de alcohol también se ha asociado con numerosas enfermedades, deterioro en la funcionalidad, calidad de vida y aumento de la

mortalidad. Algunos estudios han encontrado una relación en "U" o "J" entre su consumo y la mortalidad en hombres, con un descenso de la misma en consumidores leves o moderados comparado con los no consumidores o aquellos con un consumo severo (Jayasekara, English, Room, & MacInnis, 2014). No obstante este efecto podría ser debido a varios sesgos y defectos metodológicos en los estudios, de manera que el posible efecto beneficioso podría desaparecer al controlar éstos (Stockwell et al., 2016). El consumo de alcohol puede contribuir a la incidencia por la acumulación de déficits mediada por efectos desfavorables en salud relacionados con salud. No obstante una revisión sistemática y meta-análisis de estudios no pudo contestar esta pregunta debido probablemente a la escasez de estudios seleccionados, la heterogeneidad y un control de sesgos insuficiente (Kojima, Liljas, Iliffe, Jivraj, & Walters, 2018).

En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en el consumo de alcohol entre los dos grupos.

Un estilo de vida sedentario, conocido factor de riesgo para enfermedad y mortalidad cardiovascular, también se asocia de forma consistente con la fragilidad, mientras que una actividad física moderada presenta de forma significativa un menor riesgo (Rogers et al., 2017). Además es conocido el efecto beneficioso que ejerce la actividad física regular para mejorar la condición física, reducir la fragilidad en las personas mayores o aumentar las transición a estados de menos fragilidad (Mañas et al., 2019; Pahor et al., 2014; Tarazona-Santabalbina et al., 2016). En nuestro estudio, si obviamos la valoración de los componentes de la fragilidad relacionados con la actividad física, ésta se ha medido únicamente a través de dos variables; su presencia contestando si hace algún tipo de ejercicio de forma regular, y el número de metros que camina al día. Ambas poseen una carga de subjetividad importante, que puede afectar a su validez. En cualquier caso ésta debería distribuirse de forma similar en los participantes, y podemos decir que no encontramos diferencias entre los grupos en la valoración del sedentarismo.

4.10. CONDICIONES SOCIECONÓMICAS.

Las condiciones económicas y sociales son factores extrínsecos que influyen en las diferencias individuales y grupales en salud. En los ancianos una condición

socioeconómica desfavorable se ha asociado a mayor discapacidad, morbilidad por enfermedades específicas, deterioro cognitivo, caídas y muerte (Theou et al., 2013). Es conocido que una situación social y/o económica desfavorable se asocia a mayor prevalencia de fragilidad (Fried et al., 2001), pero también a un peor pronóstico y mayor mortalidad especialmente en los sujetos en riesgo de fragilidad (prefrágiles) y en los robustos (Andrew, Mitnitski, Kirkland, & Rockwood, 2012; Armstrong et al., 2015), con mayor probabilidad de empeorar el nivel fragilidad y menor de mejorarlo (Etman, Burdorf, Van der Cammen, Mackenbach, & Van Lenthe, 2012). En un reciente trabajo, con datos del estudio SHARE (Survey on Health, Ageing and Retirement in Europe), que estudió la relación entre el riesgo de pobreza y la fragilidad en 10 países europeos, entre ellos España, se encontró un solapamiento importante en el valor explicativo de factores materiales, psicosociales y conductuales (Stolz, Mayerl, Waxenegger, & Freidl, 2017). Este trabajo midió la fragilidad como acumulación de déficits y en él el riesgo de pobreza fue un potente predictor de fragilidad, entre los tres factores mencionados, los psicosociales fueron los más importantes. En otro estudio que también utilizó datos del SHARE se encontró que el deterioro longitudinal de las condiciones económicas asocia un incremento en la fragilidad, y algo que resulta llamativo; que las medidas subjetivas de estas condiciones podían valorar mejor las dificultades financieras de las personas que medidas objetivas como su nivel de ingresos y riqueza. Esto posiblemente sea debido a que las medidas subjetivas puedan reflejar mejor los recursos realmente disponibles para una persona, más allá de la mera cuantía de su pensión o ahorros (Sirven, Dumontet, & Rapp, 2020).

En el presente trabajo, la primera aproximación a las condiciones socioeconómicas de los sujetos se ha realizado: Utilizando una escala de recursos sociales, la OARS. Una escala de calidad de vida, el QL-índice de Spitzer. Una escala subjetiva de bienestar, con un rango de 0 a 10 donde éste último simboliza el mayor bienestar posible. Y mediante el consumo de recursos sociales.

No hubo diferencias significativas en la calidad de los recursos sociales de los sujetos con la escala OARS, ni en los resultados en el QL-índice ni en la escala de subjetiva de bienestar. Como se ha indicado en el apartado de resultados, la

utilización de recursos sociales fue muy reducida, un 0,6% del total de la muestra, por lo que no realizamos pruebas estadísticas en este ítem.

Otro factor socioeconómico importante a considerar es el nivel educativo. Éste se relaciona de forma inversa, en ambos sexos, tanto con la fragilidad como con el estado de salud, de manera que entre los sujetos con menos años de escolarización se dan niveles más elevados de fragilidad y mayor progresión hacia niveles más graves de la misma (Etman et al., 2012; Fried et al., 2001; Romero-Ortuno, 2014). Por otra parte en algunos estudios un mejor nivel educativo se ha asociado con el antecedente de longevidad parental (Bucci et al., 2016; Gueresi et al., 2013; Murabito et al., 2014). En el presente estudio se encontraron hallazgos similares, ya que los descendientes de padres longevos cursaron, de forma significativa, estudios superiores o universitarios con mayor frecuencia que los controles.

4.11. LIMITACIONES.

La principal limitación de este estudio proviene de la naturaleza transversal del mismo, lo que implica una mayor susceptibilidad a sesgos y que no permite establecer con seguridad relaciones de causalidad. No obstante, como ya se ha explicado de forma más extensa en el apartado de métodos, se tomaron precauciones para asegurar, en la medida de lo posible, que tanto los casos como los controles sean comparables. El diseño del estudio ha permitido controlar dos variables muy importantes como la edad y el género, y una tercera relacionada con factores ambientales. Hemos sido escrupulosos con las técnicas estadísticas y hemos empleado aquellas indicadas para estudios emparejados. No hemos realizado un análisis multivariante, dado que la prueba necesaria para estos estudios, una regresión logística condicional, no está disponible en el paquete estadístico SPSS. No obstante, como se ha comentado en la discusión, los grupos no presentaban diferencias significativas en los posibles factores de confusión más importantes.

El ámbito del estudio está limitado a un área sanitaria, lo cual puede limitar su validez externa, no obstante se podría extrapolar a poblaciones de similares características de nuestro entorno.

El tamaño de la muestra alcanzado ha sido inferior al calculado y esto podría aumentar la posibilidad de sesgos. Aunque su efecto más relevante se produce sobre el error beta o la potencia del estudio, es decir la capacidad de encontrar diferencias significativas cuando éstas realmente existen o aceptar la hipótesis nula cuando realmente se debería rechazar. Lo cual pone en valor las diferencias encontradas en fragilidad.

Otra limitación que merece la pena reseñar es que, en la valoración del estilo de vida, no hemos tenido en cuenta factores más relacionados con los hábitos más profundos como las creencias personales, espiritualidad o compromiso social, que podrían ser también importantes al considerar la fragilidad.

Por último debe ser tenido en cuenta que las investigadoras de campo fueron formadas en todo lo referente a las técnicas necesarias, tanto para la obtención de las muestras como para la implementación de los cuestionarios y realización de los test. También fueron conocedoras del propósito general del estudio, estudiar la presencia de fragilidad, y el tipo de estudio, casos y controles. Se les aleccionó especialmente en la importancia de su objetividad, y su esfuerzo para una idéntica valoración y recogida de datos de todos los sujetos. No obstante la falta de ciego respecto a si, en el momento de la entrevista, los sujetos valorados eran casos o controles, no permite descartar totalmente influencias subjetivas en la valoración de los mismos.

5. CONCLUSIONES.

Teniendo en cuenta los resultados a los que se ha llegado tras la realización del presente trabajo de tesis doctoral, basado en un estudio de casos y controles emparejado en el cual los casos lo fueron por tener un progenitor con longevidad extraordinaria, podemos concluir lo siguiente:

1. Los ancianos con antecedente parental de longevidad extraordinaria son más robustos y tienen menor prevalencia de fragilidad y pre-fragilidad que sus controles.
2. Como dato de consistencia interna, el antecedente de longevidad parental extraordinaria se asoció también de forma significativa con; un mejor nivel formativo, menor percepción de disnea con el esfuerzo, menor prevalencia de obesidad, menor cociente Ldl/ApoB, menores niveles de IL-6 y mayores de SHBG, y menor prevalencia de síndromes geriátricos como el dolor, insomnio, polifarmacia y comorbilidad.
3. El teórico enriquecimiento genético para longevidad no se ha asociado con diferencias significativas en la prevalencia de sarcopenia entre los grupos estudiados.
4. Los sujetos descendientes de padres longevos presentan una tendencia a tener menor comorbilidad y menor resistencia a la insulina que los controles. Estas diferencias resultan estadísticamente significativas por encima de los 70 años.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Abizanda, P., Romero, L., Sánchez-Jurado, P. M., Martínez-Reig, M., Gómez-Arnedo, L., & Alfonso, S. A. (2013). Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas*, 74(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.018>
- Adams, E. R., Nolan, V. G., Andersen, S. L., Perls, T. T., & Terry, D. F. (2008). Centenarian offspring: Start healthier and stay healthier. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(11), 2089–2092. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01949.x>
- Al Saedi, A., Feehan, J., Phu, S., & Duque, G. (2019, February). Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clinical Interventions in Aging*. <https://doi.org/10.2147/CIA.S168687>
- Al Snih, S., Markides, K. S., Ottenbacher, K. J., & Raji, M. A. (2004). Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clinical and Experimental Research*, 16(6), 481–486. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739601>
- Altmann-Schneider, I., Van Der Grond, J., Slagboom, P. E., Westendorp, R. G. J., Maier, A. B., Van Buchem, M. a., & De Craen, A. J. M. (2013). Lower susceptibility to cerebral small vessel disease in human familial longevity: The Leiden longevity study. *Stroke*, 44(1), 9–14. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.671438>
- Alvarez-Ríos, A. I., Guerrero, J. M., García-García, F. J., Rodríguez-Mañas, L., Medrano-Campillo, P., de la Torre Lanza, M. A., ... Carrillo-Vico, A. (2015). Associations between frailty and serum N-terminal propeptide of type I procollagen and 25-hydroxyvitamin D in older Spanish women: The Toledo Study for Healthy Aging. *Experimental Gerontology*, 69, 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.05.011>
- Ambiàs-Novellas, J., Espauella-Panicot, J., Inzitari, M., Rexach, L., Fontecha, B., & Romero-Ortuno, R. (2017). En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 52(3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2016.07.005>
- American Diabetes Association. (2020, January 20). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- Andersen, S. L., Sebastiani, P., Dworkis, D. A., Feldman, L., & Perls, T. T. (2012). Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 67(4), 395–405. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr223>
- Andersen, S. L., Sweigart, B., Sebastiani, P., Drury, J., Sidlowski, S., & Perls, T. T. (2019). Reduced prevalence and incidence of cognitive impairment among centenarian offspring. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 74(1), 108–113. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly141>
- Andrew, M. K., Mitnitski, A., Kirkland, S. A., & Rockwood, K. (2012). The impact of social vulnerability on the survival of the fittest older adults. *Age and Ageing*,

- 41(2), 161–165. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr176>
- Andrisic, L., Dudzik, D., Barbas, C., Milkovic, L., Grune, T., & Zarkovic, N. (2018). Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biology*, 14, 47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
- Anselmi, C. V., Malovini, A., Roncarati, R., Novelli, V., Villa, F., Condorelli, G., ... Puca, A. A. (2009). Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Research*, 12(2), 95–104. <https://doi.org/10.1089/rej.2008.0827>
- Arden, N. K., & Spector, T. D. (1997). Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 12(12), 2076–2081. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.12.2076>
- Arias, E. (2014). United States life tables, 2009. *National Vital Statistics Reports : From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 62(7), 1–63. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393483>
- Armstrong, J. J., Andrew, M. K., Mitnitski, A., Launer, L. J., White, L. R., & Rockwood, K. (2015). Social vulnerability and survival across levels of frailty in the Honolulu-Asia Aging Study. *Age and Ageing*, 44(4), 709–712. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv016>
- Arosio, B., Ferri, E., Casati, M., Mari, D., Vitale, G., & Cesari, M. (2019). The Frailty Index in centenarians and their offspring. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(11), 1685–1688. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01283-7>
- Arts, M. H. L., Collard, R. M., Comijs, H. C., Naud??, P. J. W., Risselada, R., Naarding, P., & Oude Voshaar, R. C. (2015). Relationship between Physical Frailty and Low-Grade Inflammation in Late-Life Depression. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(8), 1652–1657. <https://doi.org/10.1111/jgs.13528>
- Atkins, J. L., Delgado, J., Pilling, L. C., Bowman, K., Masoli, J. A. H., Kuchel, G. A., ... Melzer, D. (2019). Impact of low cardiovascular risk profiles on geriatric outcomes: Evidence from 421,000 participants in two cohorts. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 74(3), 350–357. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly083>
- Atkins, J. L., Whincup, P. H., Morris, R. W., Lennon, L. T., Papacosta, O., & Wannamethee, S. G. (2014). Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 253–260. <https://doi.org/10.1111/jgs.12652>
- Atzmon, G., Rincon, M., Rabizadeh, P., & Barzilai, N. (2005). Biological evidence for inheritance of exceptional longevity. In *Mechanisms of Ageing and Development* (Vol. 126, pp. 341–345). <https://doi.org/10.1016/j.mad.2004.08.026>
- Atzmon, G., Schechter, C., Greiner, W., Davidson, D., Rennert, G., & Barzilai, N. (2004). Clinical Phenotype of Families with Longevity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(2), 274–277. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52068.x>
- Ayers, E., Barzilai, N., Crandall, J. P., Milman, S., & Verghese, J. (2014). Association of exceptional parental longevity and physical function in aging. *Age*, 36(4),

9677. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9677-5>
- Ayers, E., Barzilai, N., Crandall, J. P., Milman, S., & Verghese, J. (2017). Association of Family History of Exceptional Longevity with Decline in Physical Function in Aging. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(12), 1649–1655. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx053>
- Balbis, E., Patriarca, S., Furfaro, A. L., Cottalasso, D., Pronzato, M. A., Carlier, P., ... Traverso, N. (2007). Oxidative stress and antioxidant defence in a healthy nonagenarian population. *Redox Report : Communications in Free Radical Research*, 12(1), 59–62. <https://doi.org/10.1179/rer.2007.12.1-2.59>
- Barral, S., Cosentino, S., Costa, R., Andersen, S. L., Christensen, K., Eckfeldt, J. H., ... Mayeux, R. (2013). Exceptional memory performance in the Long Life Family Study. *Neurobiology of Aging*, 34(11), 2445–2448. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.002>
- Barral, S., Singh, J., Fagan, E., Cosentino, S., Andersen-Toomey, S. L., Wojczynski, M. K., ... Schupf, N. (2017). Age-Related Biomarkers in LLFS Families with Exceptional Cognitive Abilities. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(12), 1683–1688. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx034>
- Barron, E., Lara, J., White, M., & Mathers, J. C. (2015). Blood-Borne Biomarkers of Mortality Risk: Systematic Review of Cohort Studies. *PLOS ONE*, 10(6), e0127550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127550>
- Bartali, B., Frongillo, E. A., Bandinelli, S., Lauretani, F., Semba, R. D., Fried, L. P., & Ferrucci, L. (2006). Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(6), 589–593. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.589>
- Barzilai, N., Atzmon, G., Schechter, C., Schaefer, E. J., Cupples, A. L., Lipton, R., ... Shuldiner, A. R. (2003). Unique Lipoprotein Phenotype and Genotype Associated with Exceptional Longevity. *Journal of the American Medical Association*, 290(15), 2030–2040. <https://doi.org/10.1001/jama.290.15.2030>
- Barzilay, J. I., Blaum, C., Moore, T., Qian, L. X., Hirsch, C. H., Walston, J. D., & Fried, L. P. (2007). Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: The cardiovascular health study. *Archives of Internal Medicine*, 167(7), 635–641. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.7.635>
- Baylis, D., Bartlett, D. B., Syddall, H. E., Ntani, G., Gale, C. R., Cooper, C., ... Sayer, A. A. (2013). Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 35(3), 963–971. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9396-8>
- Beenakker, K. G. M., Ling, C. H., Meskers, C. G. M., de Craen, A. J. M., Stijnen, T., Westendorp, R. G. J., & Maier, A. B. (2010). Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Research Reviews*, 9(4), 431–436. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.05.005>
- Belenguer-Varea, Á., Tarazona-Santabalbina, F. J., Avellana-Zaragoza, J. A., Martínez-Reig, M., Mas-Bargues, C., & Inglés, M. (2019, September 21). Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. *Free Radical Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.019>
- Belenguer Varea, Á., Mohamed Abdelaziz, K., Avellana Zaragoza, J. A., Borrás Blasco,

- C., Sanchis Aguilar, P., & Viña Ribes, J. (2015). Oxidative stress and longevity; a case-control study. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, *50*(1), 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2014.05.011>
- Bell, K. E., von Allmen, M. T., Devries, M. C., & Phillips, S. M. (2016). Muscle Disuse as a Pivotal Problem in Sarcopenia-related Muscle Loss and Dysfunction. *The Journal of Frailty & Aging*, *5*(1), 33–41. <https://doi.org/10.14283/jfa.2016.78>
- Bellizzi, D., D'Aquila, P., Montesanto, A., Corsonello, A., Mari, V., Mazzei, B., ... Passarino, G. (2012). Global DNA methylation in old subjects is correlated with frailty. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, *34*(1), 169–179. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9216-6>
- Berthoud, V. M., & Beyer, E. C. (2009). Oxidative Stress, Lens Gap Junctions, and Cataracts. *Antioxidants & Redox Signaling*, *11*(2), 339–353. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2119>
- Biritwum, R. B., Minicuci, N., Yawson, A. E., Theou, O., Mensah, G. P., Naidoo, N., ... Kowal, P. (2016). Prevalence of and factors associated with frailty and disability in older adults from China, Ghana, India, Mexico, Russia and South Africa. *Maturitas*, *91*, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.012>
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Glud, L. L., Simonetti, R. G., & Glud, C. (2012). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD007176. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007176.pub2>
- Borras, C., Abdelaziz, K. M., Gambini, J., Serna, E., Inglés, M., de la Fuente, M., ... Viña, J. (2016). Human exceptional longevity: Transcriptome from centenarians is distinct from septuagenarians and reveals a role of Bcl-xL in successful aging. *Aging*, *8*(12), 3185–3208. <https://doi.org/10.18632/aging.101078>
- Bosy-Westphal, A., Later, W., Hitze, B., Sato, T., Kossel, E., Gluer, C.-C., ... Muller, M. J. (2008). Accuracy of bioelectrical impedance consumer devices for measurement of body composition in comparison to whole body magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry. *Obesity Facts*, *1*(6), 319–324. <https://doi.org/10.1159/000176061>
- Broer, L., Buchman, A. S., Deelen, J., Evans, D. S., Faul, J. D., Lunetta, K. L., ... Murabito, J. M. (2015). GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *70*(1), 110–118. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu166>
- Broer, L., & van Duijn, C. M. (2015). GWAS and Meta-Analysis in Aging/Longevity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *847*, 107–125. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2404-2_5
- Bucci, L., Ostan, R., Cevenini, E., Pini, E., Scurti, M., Vitale, G., ... Monti, D. (2016). Centenarians' offspring as a model of healthy aging: a reappraisal of the data on Italian subjects and a comprehensive overview. *AGING*, *8*(3).
- Buchner, D. M., Larson, E. B., Wagner, E. H., Koepsell, T. D., & de Lateur, B. J. (1996). Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age and Ageing*, *25*(5), 386–391. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921145>
- Carbonell, M. (1998). *Adaptación y validación al español para mayores de 65 años del Índice de Calidad de Vida de Spitzer (QL INDEX)*. Universidad de Alcalá de Henares (España).
- Carmelli, D., & Reed, T. (2000). Stability and change in genetic and environmental

- influences on hand-grip strength in older male twins. *Journal of Applied Physiology*, 89(5), 1879–1883. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.5.1879>
- Castell Alcalá, M. V., Otero Puime, Á., Sánchez Santos, M. T., Garrido Barral, A., González Montalvo, J. I., & Zunzunegui, M. V. (2010). Prevalencia de fragilidad en una poblacin urbana de mayores de 65 aos y su relacin con comorbilidad y discapacidad. *Atencion Primaria*, 42(10), 520–527. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2009.09.024>
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Penninx, B. W., ... Health, Aging and Body Composition Study. (2009). Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 251–259. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x>
- Cesari, M., Landi, F., Calvani, R., Cherubini, A., Di Bari, M., Kortebein, P., ... Marzetti, E. (2017). Rationale for a preliminary operational definition of physical frailty and sarcopenia in the SPRINTT trial. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(1), 81–88. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0716-1>
- Chalhoub, D., Cawthon, P. M., Ensrud, K. E., Stefanick, M. L., Kado, D. M., Boudreau, R., ... Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. (2015). Risk of Nonspine Fractures in Older Adults with Sarcopenia, Low Bone Mass, or Both. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(9), 1733–1740. <https://doi.org/10.1111/jgs.13605>
- Chan, R., Leung, J., Woo, J., & Kwok, T. (2014). Associations of dietary protein intake on subsequent decline in muscle mass and physical functions over four years in ambulant older Chinese people. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 18(2), 171–177. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0379-y>
- Chang, Y.-T., Chang, W.-N., Tsai, N.-W., Huang, C.-C., Kung, C.-T., Su, Y.-J., ... Lu, C.-H. (2014). The Roles of Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2014, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2014/182303>
- Chen, C. Y., Wu, S. C., Chen, L. J., & Lue, B. H. (2010). The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50 Suppl 1, S43-7. [https://doi.org/10.1016/s0167-4943\(10\)70012-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4943(10)70012-1)
- Chen, L. H., Chiou, G. Y., Chen, Y. W., Li, H. Y., & Chiou, S. H. (2010, November). MicroRNA and aging: A novel modulator in regulating the aging network. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.002>
- Chiles Shaffer, N., Fabbri, E., Ferrucci, L., Shardell, M., Simonsick, E. M., & Studenski, S. (2017). Muscle Quality, Strength, and Lower Extremity Physical Performance in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Frailty & Aging*, 6(4), 183–187. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.24>
- Cho, J., Lee, I., & Kang, H. (2017). ACTN3 Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. *BioMed Research International*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/4239648>
- Choi, J., Ahn, A., Kim, S., & Won, C. W. (2015). Global Prevalence of Physical Frailty by Fried's Criteria in Community-Dwelling Elderly With National Population-Based Surveys. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(7), 548–550. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.004>
- Christensen, K., Frederiksen, H., Vaupel, J. W., & McGue, M. (2003). Age trajectories

- of genetic variance in physical functioning: a longitudinal study of Danish twins aged 70 years and older. *Behavior Genetics*, 33(2), 125–136. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574147>
- Christensen, K., Holm, N. V., McGue, M., Corder, L., & Vaupel, J. W. (1999). A Danish Population-Based Twin Study on General Health in the Elderly. *Journal of Aging and Health*, 11(1), 49–64.
<https://doi.org/10.1177/089826439901100103>
- Chung, W.-H., Dao, R.-L., Chen, L.-K., & Hung, S.-I. (2010). The role of genetic variants in human longevity. *Ageing Research Reviews*, 9 Suppl 1, S67–S78.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.08.001>
- Clegg, A., & Hassan-Smith, Z. (2018). Frailty and the endocrine system. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30110-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30110-4)
- Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1487–1492.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04054.x>
- Collerton, J., Martin-Ruiz, C., Davies, K., Hilkens, C. M., Isaacs, J., Kolenda, C., ... Kirkwood, T. B. L. (2012). Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: Cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mechanisms of Ageing and Development*, 133(6), 456–466. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.05.005>
- Corsonello, A., Montesanto, A., Berardelli, M., de Rango, F., Dato, S., Mari, V., ... Passarino, G. (2010). A cross-section analysis of FT3 age-related changes in a group of old and oldest-old subjects, including centenarians' relatives, shows that a down-regulated thyroid function has a familial component and is related to longevity. *Age and Ageing*, 39(6), 723–727.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afq116>
- Cosentino, S., Schupf, N., Christensen, K., Andersen, S. L., Newman, A., & Mayeux, R. (2013). Reduced prevalence of cognitive impairment in families with exceptional longevity. *JAMA Neurology*, 70(7), 867–874.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1959>
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 39(4), 412–423.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., ... Zamboni, M. (2018). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, 1–16. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cruz-Jentoft, A. J., Kiesswetter, E., Drey, M., & Sieber, C. C. (2017). Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Ageing Clinical and Experimental Research*, 29(1), 43–48.
<https://doi.org/10.1007/s40520-016-0709-0>
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., ... Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and Ageing*, 43(6), 48–759.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>
- Cuesta, F., Formiga, F., Lopez-Soto, A., Masanes, F., Ruiz, D., Artaza, I., ... Cruz-Jentoft, A. J. (2015). Prevalence of sarcopenia in patients attending outpatient geriatric clinics: the ELLI study. *Age and Ageing*, 44(5), 807–809.

- <https://doi.org/10.1093/ageing/afv088>
- Da Mata, F. A. F., Pereira, P. P. D. S., De Andrade, K. R. C., Figueiredo, A. C. M. G., Silva, M. T., & Pereira, M. G. (2016). Prevalence of frailty in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *11*(8), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160019>
- Dam, T.-T., Peters, K. W., Fragala, M., Cawthon, P. M., Harris, T. B., McLean, R., ... Studenski, S. (2014). An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(5), 584–590. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu013>
- Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J. L., & Ezzati, M. (2009). The preventable causes of death in the United States: Comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Medicine*, *6*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000058>
- Dato, S., Montesanto, A., Lagani, V., Jeune, B., Christensen, K., & Passarino, G. (2012). Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: A longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty. *Age*, *34*(3), 571–582. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9257-x>
- De Gonzalez, A. B., Hartge, P., Cerhan, J. R., Flint, A. J., Hannan, L., MacInnis, R. J., ... Thun, M. J. (2010). Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine*, *363*(23), 2211–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000367>
- Debrabant, B., Soerensen, M., Flachsbarth, F., Dato, S., Mengel-From, J., Stevnsner, T., ... Christiansen, L. (2014). Human longevity and variation in DNA damage response and repair: study of the contribution of sub-processes using competitive gene-set analysis. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, *22*(9), 1131–1136. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.299>
- Deelen, J., Beekman, M., Uh, H.-W., Helmer, Q., Kuningas, M., Christiansen, L., ... Slagboom, P. E. (2011). Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell*, *10*(4), 686–698. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00705.x>
- Deelen, J., Kettunen, J., Fischer, K., van der Spek, A., Trompet, S., Kastenmüller, G., ... Slagboom, P. E. (2019). A metabolic profile of all-cause mortality risk identified in an observational study of 44,168 individuals. *Nature Communications*, *10*(1), 3346. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11311-9>
- Dekker, P., Maier, A. B., van Heemst, D., de Koning-Treurniet, C., Blom, J., Dirks, R. W., ... Westendorp, R. G. J. (2009). Stress-induced responses of human skin fibroblasts in vitro reflect human longevity. *Aging Cell*, *8*(5), 595–603. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00506.x>
- Delgado, M., Llorca, J., & Doménech, J. M. (2010). *Estudios de casos y controles*. (Signo, Ed.) (4ª). Barcelona.
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Lee, J.-S., Visser, M., Nevitt, M., Kritchevsky, S. B., ... Health, Aging and Body Composition Study. (2007). Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *Journal of the American Geriatrics Society*, *55*(5), 769–774. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x>
- Deng, H. W., Lai, D. B., Conway, T., Li, J., Xu, F. H., Davies, K. M., & Recker, R. R. (2001). Characterization of genetic and lifestyle factors for determining

- variation in body mass index, fat mass, percentage of fat mass, and lean mass. *Journal of Clinical Densitometry*, 4(4), 353–361.
<https://doi.org/10.1385/JCD:4:4:353>
- Derbré, F., Gratas-Delamarche, A., Gómez-Cabrera, M. C., & Viña, J. (2014). Inactivity-induced oxidative stress: A central role in age-related sarcopenia? *European Journal of Sport Science*, 14(sup1), S98–S108.
<https://doi.org/10.1080/17461391.2011.654268>
- Derhovanessian, E., Maier, A. B., Beck, R., Jahn, G., Hähnel, K., Slagboom, P. E., ... Pawelec, G. (2010). Hallmark features of immunosenescence are absent in familial longevity. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 185(8), 4618–4624. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001629>
- Di Bona, D., Vasto, S., Capurso, C., Christiansen, L., Deiana, L., Franceschi, C., ... Caruso, C. (2009). Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 8(1), 36–42.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2008.09.001>
- Di Minno, A., Turnu, L., Porro, B., Squellerio, I., Cavalca, V., Tremoli, E., & Di Minno, M. N. D. (2016). 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Antioxidants & Redox Signaling*, 24(10), 548–555.
<https://doi.org/10.1089/ars.2015.6508>
- Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M. M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4), 461–491.
<https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- Díez Burón, F., Marcos Vidal, J. M., Baticón Escudero, P. M., Montes Armenteros, A., Bermejo López, J. C., & Merino Garcia, M. (2011). [Agreement between verbal numerical scale and visual analog scale assessments in monitoring acute postoperative pain]. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion*, 58(5), 279–282. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21688506>
- Dobiasova, M. (2004). Atherogenic Index of Plasma [Log(Triglycerides/HDL-Cholesterol)]: Theoretical and Practical Implications. *Clinical Chemistry*, 50(7), 1113–1115. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.033175>
- Dobiasova, M., & Frohlich, J. (2001). The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clinical Biochemistry*, 34(7), 583–588. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(01\)00263-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(01)00263-6)
- Domenech, J. M. (2000). Macro !MCC for SPSS Statistics. Matched Case-Control Study: Association Measures. [Computer Program], Bellaterra (Available from: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>).
- Domenech, J. M. (2010). Macro !NRMCC for SPSS Statistics. Sample Size: Matched Case-Control Study [computer program]. Bellaterra (Barcelona): Universitat Autònoma de Barcelona. Retrieved from <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>
- Domenech, J. M. D., & Granero, R. (2008). *Fundamentos de diseño y estadística. Descripción de datos cuantitativos*. (Signo, Ed.). Barcelona: Signo.
- DuGoff, E. H., Canudas-Romo, V., Buttorff, C., Leff, B., & Anderson, G. F. (2014). Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. *Medical Care*, 52(8), 688–694. <https://doi.org/10.1097/MLR.000000000000166>
- Durieux, J., Wolff, S., & Dillin, A. (2011). The Cell-Non-Autonomous Nature of Electron Transport Chain-Mediated Longevity. *Cell*, 144(1), 79–91.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.12.016>
- Dutta, A., Henley, W., Lang, I., Llewellyn, D., Guralnik, J., Wallace, R. B., & Melzer, D. (2011). Predictors of extraordinary survival in the Iowa established populations for epidemiologic study of the elderly: Cohort follow-up to “extinction.” *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(6), 963–971. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03451.x>
- El Assar, M., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2013). Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radical Biology & Medicine*, *65*, 380–401. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003>
- Engberg, H., Oksuzyan, A., Jeune, B., Vaupel, J. W., & Christensen, K. (2009). Centenarians - A useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40000 Danes born in 1905. *Aging Cell*, *8*(3), 270–276. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00474.x>
- Ershler, W. B., & Keller, E. T. (2000). Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu. Rev. Med*, *51*, 245–270. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.245>
- Erusalimsky, J. D., Grillari, J., Grune, T., Jansen-Duerr, P., Lippi, G., Sinclair, A. J., ... Rodríguez-Mañas, L. (2015). In Search of ‘Omics’-Based Biomarkers to Predict Risk of Frailty and Its Consequences in Older Individuals: The FRAILOMIC Initiative. *Gerontology*. <https://doi.org/10.1159/000435853>
- Espinoza, S. E., Jung, I., & Hazuda, H. (2012). Frailty Transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(4), 652–660. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03882.x>
- Etman, A., Burdorf, A., Van der Cammen, T. J. M., Mackenbach, J. P., & Van Lenthe, F. J. (2012). Socio-demographic determinants of worsening in frailty among community-dwelling older people in 11 European countries. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *66*(12), 1116–1121. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200027>
- Evans, W. J., Morley, J. E., Argilés, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., ... Anker, S. D. (2008). Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, *27*(6), 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.06.013>
- Ewald, C. (2018). Redox Signaling of NADPH Oxidases Regulates Oxidative Stress Responses, Immunity and Aging. *Antioxidants*, *7*(10), 130. <https://doi.org/10.3390/antiox7100130>
- Fallah, N., Mitnitski, A., Searle, S. D., Gahbauer, E. A., Gill, T. M., & Rockwood, K. (2011). Transitions in Frailty Status in Older Adults in Relation to Mobility: A Multistate Modeling Approach Employing a Deficit Count. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(3), 524–529. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03300.x>
- Fernandez-Bolaños, M., Otero, Á., Zunzunegui, M. V., Beland, F., Alarcón, T., De Hoyos, C., & Castell, M. V. (2008). Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(12), 2370–2371. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02032.x>
- Fernández-Garrido, J., Ruiz-Ros, V., Buigues, C., Navarro-Martinez, R., & Cauli, O. (2014). Clinical features of prefrail older individuals and emerging peripheral biomarkers: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.02.008>
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing,

- cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 505–522. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0064-2>
- Flachsbart, F., Caliebe, A., Kleindorp, R., Blanché, H., von Eller-Eberstein, H., Nikolaus, S., ... Nebel, A. (2009). Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2700–2705. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809594106>
- Florez, H., Ma, Y., Crandall, J. P., Perreault, L., Marcovina, S. M., Bray, G. A., ... Knowler, W. C. (2011). Parental longevity and diabetes risk in the diabetes prevention program. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(11), 1211–1217. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr114>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Franceschi, Claudio, & Campisi, J. (2014, June 1). Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Frederiksen, H., Gaist, D., Christian Petersen, H., Hjelmberg, J., McGue, M., Vaupel, J. W., & Christensen, K. (2002). Hand grip strength: A phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. *Genetic Epidemiology*, 23(2), 110–122. <https://doi.org/10.1002/gepi.1127>
- Fried, L. P., Kronmal, R. A., Newman, A. B., Bild, D. E., Mittelmark, M. B., Polak, J. F., ... Gardin, J. M. (1998). Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 279(8), 585–592. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9486752>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... Collabor, C. H. S. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146–M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
- Frisard, M. I., Broussard, A., Davies, S. S., Ii, L. J. R., Jonge, L. De, Fang, X., ... Deutsch, W. A. (2009). Aging, Resting Metabolic Rate, and Oxidative Damage: Results From the Louisiana Healthy Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 62(7), 752–759.
- Fulop, T., Larbi, A., Witkowski, J. M., McElhaney, J., Loeb, M., Mitnitski, A., & Pawelec, G. (2010, October 18). Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. <https://doi.org/10.1007/s10522-010-9287-2>
- Gale, C. R., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2014). Framingham cardiovascular disease risk scores and incident frailty: the English longitudinal study of ageing. *Age*, 36(4), 9692. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9692-6>
- Gale, C. R., Martyn, C. N., Cooper, C., & Sayer, A. A. (2007). Grip strength, body composition, and mortality. *International Journal of Epidemiology*, 36(1), 228–235. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl224>
- Galioto, A., Dominguez, L. J., Pineo, A., Ferlisi, A., Putignano, E., Belvedere, M., ... Barbagallo, M. (2008, February). Cardiovascular risk factors in centenarians. *Experimental Gerontology*. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.06.009>
- Garcia-Garcia, F. J., Gutierrez Avila, G., Alfaro-Acha, A., Amor Andres, M. S., De La

- Torre Lanza, M. D. L. A., Escribano Aparicio, M. V., ... Rodriguez-Manas, L. (2011). The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. the Toledo study for healthy aging. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 15(10), 852–856. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0075-8>
- García-González, J. J., García-Peña, C., Franco-Marina, F., & Gutiérrez-Robledo, L. M. (2009). A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior mexican adults. *BMC Geriatrics*, 9(1), 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-47>
- García González, J. M., & Grande, R. (2018). Cambios en las diferencias por sexo en la esperanza de vida en España (1980-2012): descomposición por edad y causa. *Gaceta Sanitaria*, 32(2), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.03.004>
- Gavrila-Chervase, D., Tormo-Díaz, M. J., Antúnez-Almagro, C., Garcia-Santos, J. M., Carles, R., Fortuna, L., ... Sánchez-Navarro, D. (2008). Valores normativos del test Minimental State Examination (MMSE) para la evaluación de la función cognitiva en población mayor de 64 años del municipio de Murcia. Estudio Ariadna. *Boletín Epidemiológico de Murcia*, 29(711), 61–64.
- Gavrila, D., Antúnez, C., Tormo, M. J., Carles, R., García Santos, J. M., Parrilla, G., ... Navarro, C. (2009). Prevalence of dementia and cognitive impairment in Southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 120(5), 300–307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01283.x>
- GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, M., Murray, C. J. L., Barber, R. M., Foreman, K. J., Abbasoglu Ozgoren, A., Abd-Allah, F., ... Vos, T. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet (London, England)*, 386(10009), 2145–2191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)
- Gentilini, D., Mari, D., Castaldi, D., Remondini, D., Ogliari, G., Ostan, R., ... Blasio, D. (2013). Role of epigenetics in human aging and longevity : genome-wide DNA methylation profile in centenarians and centenarians ' offspring. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 1961–1973. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9463-1>
- Gerber, P. A., & Rutter, G. A. (2017). The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(10), 501–518. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6755>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Allore, H. G., & Han, L. (2006). Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. *Archives of Internal Medicine*, 166(4), 418. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.418>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Han, L., & Allore, H. G. (2011). The relationship between intervening hospitalizations and transitions between frailty states. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 66 A(11), 1238–1243. <https://doi.org/10.1093/gerona/66.11.1238>
- Giovannini, S., Onder, G., Liperoti, R., Russo, A., Carter, C., Capoluongo, E., ... Landi, F. (2011). Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(9), 1679–1685. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x>
- Gobbens, R. J. J., Van Assen, M. A. L. M., Luijkx, K. G., & Schols, J. M. G. A. (2012). The predictive validity of the tilburg frailty indicator: Disability, health care

- utilization, and quality of life in a population at risk. *Gerontologist*, 52(5), 619–631. <https://doi.org/10.1093/geront/gnr135>
- Goldberg, D., Bridges, K., Duncan-Jones, P., & Grayson, D. (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 297(6653), 897–899. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3140969>
- Gonzalez-Covarrubias, V., Beekman, M., Uh, H. W., Dane, A., Troost, J., Paliukhovich, I., ... Slagboom, E. P. (2013). Lipidomics of familial longevity. *Aging Cell*, 12(3), 426–434. <https://doi.org/10.1111/accel.12064>
- González, N., Bilbao, A., Forjaz, M. J., Ayala, A., Orive, M., Garcia-Gutierrez, S., ... Quintana, J. M. (2017). Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(5), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0809-5>
- Govindaraju, D., Atzmon, G., & Barzilai, N. (2015, March). Genetics, lifestyle and longevity: Lessons from centenarians. *Applied and Translational Genomics*. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2015.01.001>
- Grau Fibla, G., Eiroa Patiño, P., & Cayuela Domínguez, A. (1996). [Spanish version of the OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire: cross-cultural adaptation and validity measurement]. *Atencion Primaria*, 17(8), 486–495. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8679885>
- Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 83, pp. 461S-465S). Oxford Academic. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.461s>
- Gubbi, S., Schwartz, E., Crandall, J., Verghese, J., Holtzer, R., Atzmon, G., ... Milman, S. (2017). Effect of Exceptional Parental Longevity and Lifestyle Factors on Prevalence of Cardiovascular Disease in Offspring. *American Journal of Cardiology*, 120(12), 2170–2175. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.040>
- Gueresi, P., Miglio, R., Monti, D., Mari, D., Sansoni, P., Caruso, C., ... Franceschi, C. (2013). Does the longevity of one or both parents influence the health status of their offspring? *Experimental Gerontology*, 48(4), 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.02.004>
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Pieper, C. F., Leveille, S. G., Markides, K. S., Ostir, G. V., ... Wallace, R. B. (2000). Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(4), M221-31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811152>
- Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., ... Wallace, R. B. (1994). A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journal of Gerontology*, 49(2), M85-94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8126356>
- Guzman-Castillo, M., Ahmadi-Abhari, S., Bandosz, P., Capewell, S., Steptoe, A., Singh-Manoux, A., ... O'Flaherty, M. (2017). Forecasted trends in disability and life expectancy in England and Wales up to 2025: a modelling study. *The Lancet. Public Health*, 2(7), e307–e313. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30091-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30091-9)

- Hanlon, P., Nicholl, B. I., Jani, B. D., Lee, D., McQueenie, R., & Mair, F. S. (2018). Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *The Lancet Public Health*, 3(7), e323–e332. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30091-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30091-4)
- Hansson, G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, 352(16), 1685–1695. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043430>
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298–300. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13332224>
- Harvey, Z. H., Chen, Y., & Jarosz, D. F. (2018). Protein-Based Inheritance: Epigenetics beyond the Chromosome. *Molecular Cell*, 69(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.10.030>
- He, W., & Muenchrath, M. N. (2011). *90+ in the United States: 2006– 2008. (U.S. Census Bureau. American Community Survey Reports, no. ACS-17)*. (U.S. Government Printing Office, Ed.). Washington, DC. Retrieved from <http://www.census.gov/prod/2011pubs/acs-17.pdf>
- Heijmans, B. T., Beekman, M., Houwing-Duistermaat, J. J., Cobain, M. R., Powell, J., Blauw, G. J., ... Slagboom, P. E. (2006). Lipoprotein particle profiles mark familial and sporadic human longevity. *PLoS Medicine*, 3(12), 2317–2323. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030495>
- Henriksen, E. J., Diamond-Stanic, M. K., & Marchionne, E. M. (2011). Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radical Biology & Medicine*, 51(5), 993–999. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
- Herskind, A. M., McGue, M., Holm, N. V., Sørensen, T. I., Harvald, B., & Vaupel, J. W. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Human Genetics*, 97(3), 319–323. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786073>
- Hirani, V., Naganathan, V., Cumming, R. G., Blyth, F., Le Couteur, D. G., Handelsman, D. J., ... Seibel, M. J. (2013). Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in older australian men: The concord health and ageing in men project. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(9), 1112–1121. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt059>
- Hirano, T., Ito, Y., & Yoshino, G. (2005). Measurement of Small Dense Low-density Lipoprotein Particles. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 12(2), 67–72. <https://doi.org/10.5551/jat.12.67>
- Hirsch, C. H., Bůžková, P., Robbins, J. A., Patel, K. V., & Newman, A. B. (2012). Predicting late-life disability and death by the rate of decline in physical performance measures. *Age and Ageing*, 41(2), 155–161. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr151>
- Ho, Y.-Y., Matteini, A. M., Beamer, B., Fried, L., Xue, Q., Arking, D. E., ... Walston, J. (2011). Exploring biologically relevant pathways in frailty. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 66(9), 975–979. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr061>
- Holden, M. K., Gill, K. M., Magliozzi, M. R., Nathan, J., & Piehl-Baker, L. (1984). Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and

- meaningfulness. *Physical Therapy*, 64(1), 35–40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6691052>
- Hoogendijk, E. O., Abellan van Kan, G., Guyonnet, S., Vellas, B., & Cesari, M. (2015). Components of the Frailty Phenotype in Relation to the Frailty Index: Results From the Toulouse Frailty Platform. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(10), 855–859. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.007>
- Hoogendijk, E. O., Afilalo, J., Ensrud, K. E., Kowal, P., Onder, G., & Fried, L. P. (2019, October). Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31786-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6)
- Hoogendijk, E. O., Huisman, M., & van Ballegooijen, A. J. (2017). The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Experimental Gerontology*, 91, 5–8. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.02.007>
- Horvath, S., Pirazzini, C., Bacalini, M. G., Gentilini, D., Di Blasio, A. M., Delledonne, M., ... Franceschi, C. (2015). Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging*, 7(12), 1159–1170. <https://doi.org/10.18632/aging.100861>
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Houston, D. K., Nicklas, B. J., Ding, J., Harris, T. B., Tylavsky, F. a, & Newman, A. B. (2008). Dietary protein intake is associated with lean mass change in older , community-dwelling adults : the Health , Aging , and Body. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87(1), 150–155. <https://doi.org/87/1/150> [pii]
- Hsin, H., & Kenyon, C. (1999). Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans*. *Nature*, 399(6734), 362–366. <https://doi.org/10.1038/20694>
- Hsu, F. C., Lenchik, L., Nicklas, B. J., Lohman, K., Register, T. C., Mychaleckyj, J., ... Carr, J. J. (2005). Heritability of body composition measured by DXA in the Diabetes Heart Study. *Obesity Research*, 13(2), 312–319. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.42>
- Hubbard, R. E., Lang, L. A., Llewellyn, D. J., & Rockwood, K. (2010). Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 A(4), 377–381. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp186>
- Hubbard, R. E., Searle, S. D., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2009). Effect of smoking on the accumulation of deficits, frailty and survival in older adults: a secondary analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(5), 468–472. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390755>
- Hwangbo, D. S., Gershman, B., Gersham, B., Tu, M.-P., Palmer, M., & Tatar, M. (2004). Drosophila dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature*, 429(6991), 562–566. <https://doi.org/10.1038/nature02549>
- Ikeda, A., Iso, H., Toyoshima, H., Kondo, T., Mizoue, T., Koizumi, A., ... Tamakoshi, A. (2006). Parental longevity and mortality amongst Japanese men and women: The JACC Study. *Journal of Internal Medicine*, 259(3), 285–295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01609.x>
- INE. (2018). *Proyecciones de población 2018*. Madrid. Retrieved from https://www.ine.es/prensa/pp_2018_2068.pdf

- Inglés, M., Gambini, J., Carnicero, J. A., García-García, F. J., Rodríguez-Mañas, L., Olaso-González, G., ... Viña, J. (2014). Oxidative Stress Is Related to Frailty, Not to Age or Sex, in a Geriatric Population: Lipid and Protein Oxidation as Biomarkers of Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(7), 1324–1328. <https://doi.org/10.1111/jgs.12876>
- Inouye, S. K., van Dyck, C. H., Alessi, C. A., Balkin, S., Siegel, A. P., & Horwitz, R. I. (1990). Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of Internal Medicine*, 113(12), 941–948. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240918>
- Ismail, K., Nussbaum, L., Sebastiani, P., Andersen, S., Perls, T., Barzilai, N., & Milman, S. (2016). Compression of Morbidity Is Observed Across Cohorts with Exceptional Longevity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(8), 1583–1591. <https://doi.org/10.1111/jgs.14222>
- Jagger, C., & Matthews, F. (2002). Gender differences in life expectancy free of impairment at older ages. *Journal of Women & Aging*, 14(1-2), 85–97. https://doi.org/10.1300/J074v14n01_06
- Janssen, I. (2006). Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(1), 56–62. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00540.x>
- Jayasekara, H., English, D. R., Room, R., & MacInnis, R. J. (2014). Alcohol consumption over time and risk of death: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. Am J Epidemiol. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu028>
- Jha, J. C., Banal, C., Chow, B. S. M., Cooper, M. E., & Jandeleit-Dahm, K. (2016). Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 25(12), 657–684. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6664>
- Jürschik, P., Nunin, C., Botigué, T., Escobar, M. A., Lavedán, A., & Viladrosa, M. (2012). Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(3), 625–631. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.07.002>
- Karon, J. M., & Kupper, L. L. (1982). In defense of matching. *American Journal of Epidemiology*, 116(5), 852–866. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7148808>
- Katta, A. V., Katkam, R. V., & Geetha, H. (2013). Lipid Peroxidation and the Total Antioxidant Status in the Pathogenesis of Age Related and Diabetic Cataracts: A Study on the Lens and Blood. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 7(6), 978–981. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/4937.3099>
- Keeble, E., Parker, S. G., Arora, S., Neuburger, J., Duncan, R., Kingston, A., ... Kirkwood, T. (2019). Frailty, hospital use and mortality in the older population: Findings from the Newcastle 85+ study. *Age and Ageing*, 48(6), 797–802. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz094>
- Kelaiditi, E., Guyonnet, S., & Cesari, M. (2015). Is nutrition important to postpone frailty? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000129>
- Kenyon, C. J. (2010). The genetics of ageing. *Nature*, 464(7288), 504–512. <https://doi.org/10.1038/nature08980>
- Kim, S., Welsh, D. A., Cherry, K. E., Myers, L., & Jazwinski, S. M. (2013). Association of healthy aging with parental longevity. *Age*, 35(5), 1975–1982. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9472-0>

- Kiyuna, L. A., Albuquerque, R. P. E., Chen, C.-H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. C. B. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, *129*, 155–168. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.019>
- Kojima, G., Iliffe, S., Jivraj, S., Liljas, A., & Walters, K. (2018). Does current smoking predict future frailty? The English longitudinal study of ageing. *Age and Ageing*, *47*(1), 126–131. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx136>
- Kojima, G., Iliffe, S., Taniguchi, Y., Shimada, H., Rakugi, H., & Walters, K. (2016). Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.09.008>
- Kojima, G., Liljas, A., Iliffe, S., Jivraj, S., & Walters, K. (2018). A systematic review and meta-analysis of prospective associations between alcohol consumption and incident frailty. *Age and Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx086>
- Kontis, V., Bennett, J. E., Mathers, C. D., Li, G., Foreman, K., & Ezzati, M. (2017). Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet (London, England)*, *389*(10076), 1323–1335. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32381-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32381-9)
- Kortebein, P., Symons, T. B., Ferrando, A., Paddon-Jones, D., Ronsen, O., Protas, E., ... Evans, W. J. (2008). Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *63*(10), 1076–1081. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948558>
- Krabbe, K. S., Pedersen, M., & Bruunsgaard, H. (2004). Inflammatory mediators in the elderly. *Experimental Gerontology*, *39*(5), 687–699. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.01.009>
- Kruk, J., & Aboul-Enein, H. Y. (2017). Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Carcinogenesis: Implications of Oxidative Stress on the Progression and Development of Several Cancer Types. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, *17*(11), 904–919. <https://doi.org/10.2174/1389557517666170228115324>
- Kudryavtseva, A. V., Krasnov, G. S., Dmitriev, A. A., Alekseev, B. Y., Kardymon, O. L., Sadritdinova, A. F., ... Snezhkina, A. V. (2016). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget*, *7*(29), 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>
- Kulminski, A. M., Ukraintseva, S. V., Kulminskaya, I. V., Arbeev, K. G., Land, K., & Yashin, A. I. (2008). Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: Lessons from the cardiovascular health study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *56*(5), 898–903. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01656.x>
- Kulminski, A., Ukraintseva, S. V., Arbeev, K. G., Manton, K. G., Oshima, J., Martin, G. M., & Yashin, A. I. (2008). Association between APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism and disability severity in a national long-term care survey sample. *Age and Ageing*, *37*(3), 288–293. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn003>
- Kulminski, A., Yashin, A., Arbeev, K., Akushevich, I., Ukraintseva, S., Land, K., & Manton, K. (2007). 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. *Mechanisms of Ageing and Development*, *128*(3), 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.12.004>
- Kupper, L. L., Karon, J. M., Kleinbaum, D. G., Morgenstern, H., & Lewis, D. K. (1981).

- Matching in epidemiologic studies: validity and efficiency considerations. *Biometrics*, 37(2), 271–291. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7272415>
- Landi, F., Calvani, R., Cesari, M., Tosato, M., Martone, A. M., Bernabei, R., ... Marzetti, E. (2015). Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty. *Clinics in Geriatric Medicine*, 31(3), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2015.04.005>
- Landi, F., Calvani, R., Picca, A., Tosato, M., D'Angelo, E., Martone, A. M., ... Marzetti, E. (2018). Relationship between cardiovascular health metrics and physical performance in community-living people: Results from the Longevity check-up (Lookup) 7+ project. *Scientific Reports*, 8(1), 16353. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34746-4>
- Landi, F., Liperoti, R., Russo, A., Giovannini, S., Tosato, M., Capoluongo, E., ... Onder, G. (2012). Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 31(5), 652–658. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.007>
- Lang, T., Cauley, J. A., Tylavsky, F., Bauer, D., Cummings, S., Harris, T. B., & Health ABC Study. (2010). Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging, and body composition study. *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(3), 513–519. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090807>
- Lanziotti Azevedo da Silva, S., Campos Cavalcanti Maciel, Á., de Sousa Máximo Pereira, L., Domingues Dias, J. M., Guimarães de Assis, M., & Corrêa Dias, R. (2015). Transition Patterns of Frailty Syndrome in Community-Dwelling Elderly Individuals: A Longitudinal Study. *The Journal of Frailty & Aging*, 4(2), 50–55. <https://doi.org/10.14283/jfa.2015.43>
- Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., ... Ferrucci, L. (2003). Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(5), 1851–1860. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00246.2003>
- Lee, J. S. W., Auyeung, T.-W., Leung, J., Kwok, T., & Woo, J. (2014). Transitions in Frailty States Among Community-Living Older Adults and Their Associated Factors. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(4), 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.12.002>
- Lee, Y., Kim, J., Han, E. S., Ryu, M., Cho, Y., & Chae, S. (2014). Frailty and body mass index as predictors of 3-year mortality in older adults living in the community. *Gerontology*, 60(6), 475–482. <https://doi.org/10.1159/000362330>
- Lepetsos, P., & Papavassiliou, A. G. (2016). ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(4), 576–591. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.01.003>
- Liang, Y., Vetrano, D. L., & Qiu, C. (2017). Serum total cholesterol and risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: A population-based study. *BMC Geriatrics*, 17(1), 294. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0685-z>
- Lipton, R. B., Hirsch, J., Katz, M. J., Wang, C., Sanders, A. E., Verghese, J., ... Derby, C. A. (2010). Exceptional Parental longevity associated with lower risk of alzheimer's disease and memory decline. *Journal of the American Geriatrics*

- Society*, 58(6), 1043–1049. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02868.x>
- Liu, X.-F., Hao, J.-L., Xie, T., Malik, T. H., Lu, C.-B., Liu, C., ... Zhou, D.-D. (2017). Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress. *Aging Cell*, 16(5), 934–942. <https://doi.org/10.1111/accel.12645>
- Livshits, G., Kato, B. S., Wilson, S. G., & Spector, T. D. (2007). Linkage of genes to total lean body mass in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3171–3176. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0418>
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., D a, J. L., de la C amara, C., Ventura, T., ... Aznar, S. (1999). [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Medicina Clínica*, 112(20), 767–774. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10422057>
- Lorenzo-López, L., Maseda, A., De Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0496-2>
- Lowry, K. a, Vallejo, A. N., & Studenski, S. a. (2012). Successful aging as a continuum of functional independence: lessons from physical disability models of aging. *Aging and Disease*, 3(1), 5–15. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3320804&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Lung, Y. J., Weng, W. C., Wu, C. L., & Huang, W. Y. (2019). Association Between Total Cholesterol and 5 year Mortality in Patients with Carotid Artery Stenosis and Poststroke Functional Dependence. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 28(4), 1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.030>
- Maggio, M., Cattabiani, C., Lauretani, F., Artoni, A., Bandinelli, S., Schiavi, G., ... Ceda, G. P. (2012). The relationship between sex hormones, sex hormone binding globulin and peripheral artery disease in older persons. *Atherosclerosis*, 225(2), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.014>
- Ma nas, A., Del Pozo-Cruz, B., Rodríguez-Gómez, I., Leal-Martín, J., Losa-Reyna, J., Rodríguez-Man s, L., ... Ara, I. (2019). Dose-response association between physical activity and sedentary time categories on ageing biomarkers. *BMC Geriatrics*, 19(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1284-y>
- Marín-Aguilar, F., Lechuga-Vieco, A. V., Alcocer-Gómez, E., Castej n-Vega, B., Lucas, J., Garrido, C., ... Cordero, M. D. (2020). NLRP3 inflammasome suppression improves longevity and prevents cardiac aging in male mice. *Aging Cell*, 19(1). <https://doi.org/10.1111/accel.13050>
- Martí-Carvajal, A. J., Sol , I., Lathyris, D., & Dayer, M. (2017). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.pub5>
- Martins, R., Lithgow, G. J., & Link, W. (2016). Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity. *Aging Cell*, 15(2), 196–207. <https://doi.org/10.1111/accel.12427>
- Marzetti, E., Picca, A., Marini, F., Biancolillo, A., Coelho-Junior, H. J., Gervasoni, J., ... Calvani, R. (2019). Inflammatory signatures in older persons with physical

- frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Experimental Gerontology*, 122, 129–138. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.019>
- Masanés, F., Culla, A., Navarro-Gonzalez, M., Navarro-Lopez, M., Sacanella, E., Torres, B., & Lopez-Soto, A. (2012). Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an Urban area of Barcelona (Spain). *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 16(2), 184–187. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0108-3>
- Masanés, F., Rojano i Luque, X., Salvà, A., Serra-Rexach, J. A., Artaza, I., Formiga, F., ... Cruz-Jentoft, A. J. (2017). Cut-off points for muscle mass — not grip strength or gait speed — determine variations in sarcopenia prevalence. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 21(7), 825–829. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0844-5>
- Mathers, C. D., Stevens, G. A., Boerma, T., White, R. A., & Tobias, M. I. (2014). Causes of international increases in older age life expectancy. *The Lancet*, 385(9967), 540–548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60569-9)
- Mathias, S., Nayak, U. S., & Isaacs, B. (1986). Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 67(6), 387–389. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3487300>
- McCormack, G. R., & Shiell, A. (2011). In search of causality: a systematic review of the relationship between the built environment and physical activity among adults. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8(1), 125. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-125>
- McGue, M., & Christensen, K. (2001). The heritability of cognitive functioning in very old adults: evidence from Danish twins aged 75 years and older. *Psychology and Aging*, 16(2), 272–280. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405315>
- Mekli, K., Marshall, A., Nazroo, J., Vanhoutte, B., & Pendleton, N. (2015). Genetic variant of Interleukin-18 gene is associated with the Frailty Index in the English Longitudinal Study of Ageing. *Age and Ageing*, 44(6), 938–942. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv122>
- Mekli, K., Nazroo, J. Y., Marshall, A. D., Kumari, M., & Pendleton, N. (2016). Proinflammatory genotype is associated with the frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28(3), 413–421. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0419-z>
- Michael, Y., Beard, T., Choi, D., Farquhar, S., & Carlson, N. (2006). Measuring the influence of built neighborhood environments on walking in older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*, 14(3), 302–312. <https://doi.org/10.1123/japa.14.3.302>
- Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., ... Mangas A, Hernández-Mijares A, González-Santos P, Ascaso JF, P.-B. J. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag.*, (5), 757-65.
- Miller, E. R., Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine*, 142(1), 37–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15537682>
- Miquel, J., Economos, A. C., Fleming, J., & Johnson, J. E. (1980). Mitochondrial role in cell aging. *Experimental Gerontology*, 15(6), 575–591.

- [https://doi.org/10.1016/0531-5565\(80\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0531-5565(80)90010-8)
- Montón, C., Pérez Echeverría, M. J., Campos, R., García Campayo, J., & Lobo, A. (1993). [Anxiety scales and Goldberg's depression: an efficient interview guide for the detection of psychologic distress]. *Atencion Primaria*, 12(6), 345–349. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8218816>
- Morley, J. E., & Farr, S. A. (2008). Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 24(9), 815–819.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.06.020>
- Muangpaisan, W., Assantachai, P., Intalapaporn, S., Richardson, K., & Brayne, C. (2011). Health expectancies in the older Thai population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 53(1), 3–7.
<https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.05.012>
- Münzel, T., Gori, T., Keaney, J. F., Maack, C., & Daiber, A. (2015). Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *European Heart Journal*, 36(38), 2555–2564.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv305>
- Murabito, J. M., Beiser, A. S., Decarli, C., Seshadri, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2014). Parental longevity is associated with cognition and brain ageing in middle-aged offspring. *Age and Ageing*, 43(3), 358–363.
<https://doi.org/10.1093/ageing/aft175>
- Murabito, J. M., Yuan, R., & Lunetta, K. L. (2012). The search for longevity and healthy aging genes: Insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 67 A(5), 470–479. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls089>
- Nebel, A., Kleindorp, R., Caliebe, A., Nothnagel, M., Blanché, H., Junge, O., ... Schreiber, S. (2011). A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mechanisms of Ageing and Development*, 132(6–7), 324–330.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.06.008>
- Newman, A. B., Glynn, N. W., Taylor, C. A., Sebastiani, P., Perls, T. T., Mayeux, R., ... Hadley, E. (2011). Health and function of participants in the Long Life Family Study: A comparison with other cohorts. *Aging*, 3(1), 63–76.
<https://doi.org/100242> [pii] ET - 2011/01/25 LA - eng
- Newman, A. B., Sachs, M. C., Arnold, A. M., Fried, L. P., Kronmal, R., Cushman, M., ... Lumley, T. (2009). Total and cause-specific mortality in the cardiovascular health study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(12), 1251–1261.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glp127>
- Newsholme, P., Cruzat, V. F., Keane, K. N., Carlessi, R., & de Bittencourt, P. I. H. (2016). Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *The Biochemical Journal*, 473(24), 4527–4550.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20160503C>
- Newson, R. S., Felix, J. F., Heeringa, J., Hofman, A., Witteman, J. C. M., & Tiemeier, H. (2011). Association between serum cholesterol and noncardiovascular mortality in older age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(10), 1779–1785. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03593.x>
- Noordam, R., de Craen, A. J. M., Pedram, P., Maier, A. B., Mooijaart, S. P., van Pelt, J., ... van Heemst, D. (2012). Levels of 25-hydroxyvitamin D in familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Canadian Medical Association Journal*, 184(18),

- E963–E968. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120233>
- Nourhashémi, F., Andrieu, S., Gillette-Guyonnet, S., Vellas, B., Albarède, J. L., & Grandjean, H. (2001). Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: A study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS Study). *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(7), M448–M453. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.7.M448>
- O'Halloran, A. M., Finucane, C., Savva, G. M., Robertson, I. H., & Kenny, R. A. (2014). Sustained attention and frailty in the older adult population. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(2), 147–156. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt009>
- Ostan, R., Bucci, L., Cevenini, E., Palmas, M. G., Pini, E., Scurti, M., ... Monti, D. (2013). Metabolic syndrome in the offspring of centenarians: Focus on prevalence, components, and adipokines. *Age*, 35(5), 1995–2007. <https://doi.org/10.1007/s11357-012-9483-x>
- Pacifici, R. E., & Davies, K. J. A. (1991). Protein, Lipid and DNA Repair Systems in Oxidative Stress: The Free-Radical Theory of Aging Revisited. *Gerontology*, 37(1–3), 166–180. <https://doi.org/10.1159/000213257>
- Paddon-Jones, D., & Rasmussen, B. B. (2009). Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(1), 86–90. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831cef8b>
- Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., ... Williamson, J. D. (2014). Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The LIFE study randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(23), 2387–2396. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5616>
- Paolisso, G., Tagliamonte, M. R., Rizzo, M. R., Manzella, D., Gambardella, A., & Varricchio, M. (1998). Oxidative stress and advancing age: results in healthy centenarians. *Journal of the American Geriatrics Society*, 46(7), 833–838. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9670869>
- Paulik, E., Bóka, F., Kertész, A., Balogh, S., & Nagymajtényi, L. (2010). Determinants of health-promoting lifestyle behaviour in the rural areas of Hungary. *Health Promotion International*, 25(3), 277–288. <https://doi.org/10.1093/heapro/daq025>
- Payne, C. F., Wade, A., Kabudula, C. W., Davies, J. I., Chang, A. Y., Gomez-Olive, F. X., ... Witham, M. D. (2017). Prevalence and correlates of frailty in an older rural African population: Findings from the HAALSI cohort study. *BMC Geriatrics*, 17(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0694-y>
- Pérez-Tasigchana, R. F., León-Muñoz, L. M., Lopez-Garcia, E., Gutierrez-Fisac, J. L., Laclaustra, M., Rodríguez-Artalejo, F., & Guallar-Castillón, P. (2017). Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: A prospective cohort study. *Age and Ageing*, 46(5), 807–812. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx023>
- Perls, T. T., Wilmoth, J., Levenson, R., Drinkwater, M., Cohen, M., Bogan, H., ... Puca, A. (2002). Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(12), 8442–8447. <https://doi.org/10.1073/pnas.122587599>
- Phillips, M. B., Foley, A. L., Barnard, R., Isenring, E. A., & Miller, M. D. (2010).

- Nutritional screening in community-dwelling older adults: A systematic literature review. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 19(3), 440–449.
- Pilling, L. C., Atkins, J. L., Bowman, K., Jones, S. E., Tyrrell, J., Beaumont, R. N., ... Melzer, D. (2016). Human longevity is influenced by many genetic variants: evidence from 75,000 UK Biobank participants. *Aging*, 8(3), 547–560. <https://doi.org/10.18632/aging.100930>
- Piotrowicz, K., & Gąsowski, J. (2020). Risk Factors for Frailty and Cardiovascular Diseases: Are They the Same? In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1216, pp. 39–50). https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_5
- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1991946>
- Pouliantiti, K. P., Kaltsatou, A., Mitrou, G. I., Jamurtas, A. Z., Koutedakis, Y., Maridaki, M., ... Karatzaferi, C. (2016). Systemic Redox Imbalance in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8598253. <https://doi.org/10.1155/2016/8598253>
- Power, L., de van der Schueren, M. A. E., Leij-Halfwerk, S., Bauer, J., Clarke, M., Visser, M., ... Corish, C. A. (2019). Development and application of a scoring system to rate malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings – A MaNuEL study. *Clinical Nutrition*, 38(4), 1807–1819. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.022>
- Psaty, B. M., Anderson, M., Kronmal, R. A., Tracy, R. P., Orchard, T., Fried, L. P., ... Furberg, C. D. (2004). The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(10), 1639–1647. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52455.x>
- Radloff, L. (1977). The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*, 1, 385–401.
- Ramsay, S. E., Arianayagam, D. S., Whincup, P. H., Lennon, L. T., Cryer, J., Papacosta, A. O., ... Wannamethee, S. G. (2015). Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*, 101(8), 616–622. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306472>
- Rantanen, T., Guralnik, J. M., Foley, D., Masaki, K., Leveille, S., Curb, J. D., & White, L. (1999). Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*, 281(6), 558–560. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022113>
- Ravindrarajah, R., Hazra, N. C., Hamada, S., Charlton, J., Jackson, S. H. D., Dregan, A., & Gulliford, M. C. (2017). Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation*, 135(24), 2357–2368. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687>
- Ray, S., Britschgi, M., Herbert, C., Takeda-Uchimura, Y., Boxer, A., Blennow, K., ... Wyss-Coray, T. (2007). Classification and prediction of clinical Alzheimer’s diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nature Medicine*, 13(11), 1359–1362. <https://doi.org/10.1038/nm1653>
- Reed, T., Fabsitz, R. R., Selby, J. V., & Carmelli, D. (1991). Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59–69. *Annals of Human*

- Biology*, 18(5), 425–432. <https://doi.org/10.1080/03014469100001722>
- Reiter, R., Iglseider, B., Treschnitzer, W., Alzner, R., Mayr-Pirker, B., Kreutzer, M., ... Reiss, J. (2019). Quantifying appendicular muscle mass in geriatric inpatients: Performance of different single frequency BIA equations in comparison to dual X-ray absorptiometry. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 80, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.10.010>
- Ristow, M., & Schmeisser, S. (2011). Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(2), 327–336. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.010>
- Robertson, D. A., Savva, G. M., & Kenny, R. A. (2013, September). Frailty and cognitive impairment-A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>
- Rockwood, K., Andrew, M., & Mitnitski, A. (2007). A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(7), 738–743. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.738>
- Rockwood, K., Stadnyk, K., MacKnight, C., McDowell, I., Hebert, R., & Hogan, D. B. (1999). A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*, 353(9148), 205–206. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04402-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04402-X)
- Rodríguez-Mañas, L., Bayer, A. J., Kelly, M., Zeyfang, A., Izquierdo, M., Laosa, O., ... Sinclair, A. J. (2014). 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*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-34>
- Rogers, N. T., Marshall, A., Roberts, C. H., Demakakos, P., Steptoe, A., & Scholes, S. (2017). Physical activity and trajectories of frailty among older adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *PLoS ONE*, 12(2), e0170878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170878>
- Romero-Ortuno, R. (2014). Frailty Index in Europeans: association with determinants of health. *Geriatrics & Gerontology International*, 14(2), 420–429. <https://doi.org/10.1111/ggi.12122>
- Rothman, M. D., Leo-Summers, L., & Gill, T. M. (2008). Prognostic significance of potential frailty criteria. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(12), 2211–2216. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02008.x>
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science (New York, N.Y.)*, 237(4811), 143–149. <https://doi.org/10.1126/science.3299702>
- Rozing, M. P., Westendorp, R. G. J., de Craen, A. J. M., Frölich, M., de Goeij, M. C. M., Heijmans, B. T., ... van Heemst, D. (2010). Favorable glucose tolerance and lower prevalence of metabolic syndrome in offspring without diabetes mellitus of nonagenarian siblings: the Leiden longevity study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 564–569. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02725.x>
- Rozing, M. P., Westendorp, R. G. J., De Craen, A. J. M., Frölich, M., Heijmans, B. T., Beekman, M., ... Van Heemst, D. (2010). Low serum free triiodothyronine levels mark familial longevity: The Leiden longevity study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 A(4), 365–368. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp200>
- Rubino, G., Bulati, M., Aiello, A., Aprile, S., Gambino, C. M., Gervasi, F., ... Accardi, G. (2018). Sicilian centenarian offspring are more resistant to immune ageing.

Aging Clinical and Experimental Research. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-0936-7>

- Ruiz-Torres, A., & Beier, W. (2005). On maximum human life span: interdisciplinary approach about its limits. *Advances in Gerontology = Uspekhi Gerontologii / Rossiiskaiâ Akademiâ Nauk, Gerontologicheskoe Obshchestvo*, 16, 14–20. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16075672>
- Saha, S. K., Lee, S. Bin, Won, J., Choi, H. Y., Kim, K., Yang, G.-M., ... Cho, S. (2017). Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(7), 1544. <https://doi.org/10.3390/ijms18071544>
- Salmon, A. B., Richardson, A., & Pérez, V. I. (2010). Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radical Biology and Medicine*, 48(5), 642–655. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.015>
- Sanders, J. L., Singh, J., Minster, R. L., Walston, J. D., Matteini, A. M., Christensen, K., ... Newman, A. B. (2016). Association Between Mortality and Heritability of the Scale of Aging Vigor in Epidemiology. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(8), 1679–1683. <https://doi.org/10.1111/jgs.14190>
- Santos-Eggimann, B., Cuénoud, P., Spagnoli, J., & Junod, J. (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(6), 675–681. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp012>
- Schächter, F., Faure-Delanef, L., Guénot, F., Rouger, H., Froguel, P., Lesueur-Ginot, L., & Cohen, D. (1994). Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nature Genetics*, 6(1), 29–32. <https://doi.org/10.1038/ng0194-29>
- Schalk, B. W. M., Visser, M., Deeg, D. J. H., & Bouter, L. M. (2004). Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age and Ageing*, 33(3), 266–272. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh073>
- Scheller, J., Chalaris, A., Schmidt-Arras, D., & Rose-John, S. (2011). The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1813(5), 878–888. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.01.034>
- Schoenmaker, M., de Craen, A. J. M., de Meijer, P. H. E. M., Beekman, M., Blauw, G. J., Slagboom, P. E., & Westendorp, R. G. J. (2006). Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *European Journal of Human Genetics : EJHG*, 14(1), 79–84. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201508>
- Schrag, M., Mueller, C., Zabel, M., Crofton, A., Kirsch, W. M., Ghribi, O., ... Perry, G. (2013). Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurobiology of Disease*, 59, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.07.005>
- Schrager, M. A., Metter, E. J., Simonsick, E., Ble, A., Bandinelli, S., Lauretani, F., & Ferrucci, L. (2007). Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(3), 919–925. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00627.2006>
- Schupf, N., Costa, R., Luchsinger, J., Tang, M. X., Lee, J. H., & Mayeux, R. (2005). Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented

- elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(2), 219–226.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53106.x>
- Sebastiani, P., Bae, H., Sun, F. X., Andersen, S. L., Daw, E. W., Malovini, A., ... Perls, T. T. (2013). Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging*, 5(9), 653–661.
<https://doi.org/10.18632/aging.100594>
- Sebastiani, P., Solovieff, N., DeWan, A. T., Walsh, K. M., Puca, A., Hartley, S. W., ... Perls, T. T. (2012). Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS ONE*, 7(1), e29848. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029848>
- Sena, L. A., & Chandel, N. S. (2012, October 26). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.09.025>
- Sergi, G., Veronese, N., Fontana, L., De Rui, M., Bolzetta, F., Zambon, S., ... Manzato, E. (2015). Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: The Pro.V.A. Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), 976–983. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.040>
- Serna, E., Gambini, J., Borrás, C., Abdelaziz, K. M., Mohammed, K., Belenguer, A., ... Viña, J. (2012). Centenarians, but not octogenarians, up-regulate the expression of microRNAs. *Scientific Reports*, 2, 961.
<https://doi.org/10.1038/srep00961>
- Shao, L.-W., Niu, R., & Liu, Y. (2016). Neuropeptide signals cell non-autonomous mitochondrial unfolded protein response. *Cell Research*, 26(11), 1182–1196.
<https://doi.org/10.1038/cr.2016.118>
- Shardell, M., D'Adamo, C., Alley, D. E., Miller, R. R., Hicks, G. E., Milaneschi, Y., ... Ferrucci, L. (2012). Serum 25-Hydroxyvitamin D, Transitions Between Frailty States, and Mortality in Older Adults: The Invecchiare in Chianti Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(2), 256–264.
<https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03830.x>
- Sies, H. (1985). Oxidative stress: introductory remarks. *Oxidative Stress. Academic Press*, 1–8.
- Sinclair, A. J., Conroy, S. P., & Bayer, A. J. (2008). Impact of diabetes on physical function in older people. *Diabetes Care*, 31(2), 233–235.
<https://doi.org/10.2337/dc07-1784>
- Sinclair, A. J., & Rodriguez-Mañas, L. (2016). Diabetes and Frailty: Two Converging Conditions? *Canadian Journal of Diabetes*, 40(1), 77–83.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.09.004>
- Singh, S., Verma, S. K., Kumar, S., Ahmad, M. K., Nischal, A., Singh, S. K., & Dixit, R. K. (2017). Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 85(2), 130–137. <https://doi.org/10.1111/sji.12498>
- Sirven, N., Dumontet, M., & Rapp, T. (2020). The dynamics of frailty and change in socio-economic conditions: evidence for the 65+ in Europe. *European Journal of Public Health*. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa068>
- Sizzano, F., Collino, S., Cominetti, O., Monti, D., Garagnani, P., Ostan, R., ... Palini, A. (2018). Evaluation of Lymphocyte Response to the Induced Oxidative Stress in a Cohort of Ageing Subjects, including Semisupercentenarians and Their Offspring. *Mediators of Inflammation*, 2018, 7109312.
<https://doi.org/10.1155/2018/7109312>
- Soerensen, M., Nygaard, M., Dato, S., Stevnsner, T., Bohr, V. A., Christensen, K., &

- Christiansen, L. (2015). Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals. *Aging Cell*, 14(1), 60–66. <https://doi.org/10.1111/ace1.12295>
- Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., ... Vendrell, J. (2012). Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55(1), 88–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
- Soysal, P., Isik, A. T., Carvalho, A. F., Fernandes, B. S., Solmi, M., Schofield, P., ... Stubbs, B. (2017). Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas*, 99, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.006>
- Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., Luchini, C., Solmi, M., Peluso, R., ... Veronese, N. (2016). Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
- Stamler, J., Stamler, R., Neaton, J. D., Wentworth, D., Daviglius, M. L., Garside, D., ... Greenland, P. (1999). Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*, 282(21), 2012–2018. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10591383>
- Stijntjes, M., de Craen, A. J. M., van Heemst, D., Meskers, C. G. M., van Buchem, M. a., Westendorp, R. G. J., ... Maier, A. B. (2013). Familial Longevity Is Marked by Better Cognitive Performance at Middle Age: The Leiden Longevity Study. *PLoS ONE*, 8(3), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057962>
- Stockwell, T., Zhao, J., Panwar, S., Roemer, A., Naimi, T., & Chikritzhs, T. (2016, March). Do “moderate” drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. *J Stud Alcohol Drugs*. <https://doi.org/10.15288/jsad.2016.77.185>
- Stolz, E., Mayerl, H., Waxenegger, A., & Freidl, W. (2017). Explaining the impact of poverty on old-age frailty in Europe: material, psychosocial and behavioural factors. *European Journal of Public Health*, 27(6), 1003–1009. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx079>
- Studenski, S. a., Peters, K. W., Alley, D. E., Cawthon, P. M., McLean, R. R., Harris, T. B., ... Vassileva, M. T. (2014). The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69 A(5), 547–558. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu010>
- Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., ... Guralnik, J. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 305(1), 50–58. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>
- Suri, S., Heise, V., Trachtenberg, A. J., & Mackay, C. E. (2013). The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10 Pt 2), 2878–2886. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.010>
- Taaffe, D. R., Harris, T. B., Ferrucci, L., Rowe, J., & Seeman, T. E. (2000). Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical*

- Sciences*, 55(12), M709–M715. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.12.M709>
- Tabue-Teguo, M., Kelaiditi, E., Demougeot, L., Dartigues, J.-F., Vellas, B., & Cesari, M. (2015). Frailty Index and Mortality in Nursing Home Residents in France: Results From the INCUR Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(7), 603–606. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.002>
- Tabue Teguo, M., Simo-Tabue, N., Stoykova, R., Meillon, C., Cogne, M., Amiéva, H., & Dartigues, J.-F. (2016). Feelings of Loneliness and Living Alone as Predictors of Mortality in the Elderly. *Psychosomatic Medicine*, 78(8), 904–909. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000386>
- Takata, Y., Ansai, T., Soh, I., Akifusa, S., Sonoki, K., Fujisawa, K., ... Takehara, T. (2007). Association between body mass index and mortality in an 80-year-old population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(6), 913–917. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01170.x>
- Tan, L. J., Liu, S. L., Lei, S. F., Papasian, C. J., & Deng, H. W. (2012). Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Human Genetics*, 131(1), 1–31. <https://doi.org/10.1007/s00439-011-1040-7>
- Tantavisut, S., Tanavalee, A., Honsawek, S., Suantawee, T., Ngarmukos, S., Adisakwatana, S., & Callaghan, J. J. (2017). Effect of vitamin E on oxidative stress level in blood, synovial fluid, and synovial tissue in severe knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 281. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1637-7>
- Tarazona-Santabalbina, F. J., Gómez-Cabrera, M. C., Pérez-Ros, P., Martínez-Arnau, F. M., Cabo, H., Tsaparas, K., ... Viña, J. (2016). A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(5), 426–433. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.01.019>
- Terry, D. F., Evans, J. C., Pencina, M. J., Murabito, J. M., Vasan, R. S., Wolf, P. A., ... Benjamin, E. J. (2007). Characteristics of Framingham offspring participants with long-lived parents. *Archives of Internal Medicine*, 167(5), 438–444. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.5.438>
- Terry, D. F., Pencina, M. J., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Wolf, P. A., Hayes, M. K., ... Benjamin, E. J. (2005). Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1944–1950. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00465.x>
- Terry, D. F., Pencina, M. J., Vasan, R. S., Murabito, J. M., Wolf, P. A., Hayes, M. K., ... Benjamin, E. J. (2005). Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(11), 1944–1950. [https://doi.org/Cited By \(since 1996\) 37 Export Date 4 January 2012 Source Scopus](https://doi.org/Cited%20By%20(since%201996)%2037%20Export%20Date%204%20January%202012%20Source%20Scopus)
- Terry, D. F., Wilcox, M. A., McCormick, M. A., Pennington, J. M. Y., Schoenhofen, E. A., Andersen, S. L., & Perls, T. T. (2004a). Lower all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in centenarians' offspring. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2074–2076. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52561.x>
- Terry, D. F., Wilcox, M. A., McCormick, M. A., Pennington, J. M. Y., Schoenhofen, E. A., Andersen, S. L., & Perls, T. T. (2004b). Lower all-cause, cardiovascular, and

- cancer mortality in centenarians' offspring. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2074–2076. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52561.x>
- Terry, D. F., Wilcox, M. A., McCormick, M. A., & Perls, T. T. (2004). Cardiovascular disease delay in centenarian offspring. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(4), 385–389. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15071083>
- Terry, D. F., Wilcox, M., McCormick, M. A., Lawler, E., & Perls, T. T. (2003). Cardiovascular Advantages Among the Offspring of Centenarians. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(5), M425–M431. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.5.m425>
- Theou, O., Brothers, T. D., Rockwood, M. R., Haardt, D., Mitnitski, A., & Rockwood, K. (2013). Exploring the relationship between national economic indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans. *Age and Ageing*, 42(5), 614–619. <https://doi.org/10.1093/ageing/aft010>
- Thomis, M. A., Beunen, G. P., Van Leemputte, M., Maes, H. H., Blimkie, C. J., Claessens, A. L., ... Vlietinck, R. F. (1998). Inheritance of static and dynamic arm strength and some of its determinants. *Acta Physiologica Scandinavica*, 163(1), 59–71. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.00344.x>
- Tiainen, K., Hurme, M., Hervonen, A., Luukkaala, T., & Jylhä, M. (2010). Inflammatory markers and physical performance among nonagenarians. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 65 A(6), 658–663. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq056>
- Tiainen, K., Sipilä, S., Alen, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., ... Rantanen, T. (2004). Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 96(1), 173–180. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00200.2003>
- Tootsi, K., Märtson, A., Kals, J., Paapstel, K., & Zilmer, M. (2017). Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case–control study. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 77(7), 520–526. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1354255>
- Trevisan, C., Veronese, N., Maggi, S., Baggio, G., Toffanello, E. D., Zambon, S., ... Sergi, G. (2017). Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(1), 179–184. <https://doi.org/10.1111/jgs.14515>
- Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J. N., Rovio, A. T., Bruder, C. E., ... Larsson, N.-G. (2004). Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 429(6990), 417–423. <https://doi.org/10.1038/nature02517>
- Tyynismaa, H., Mjosund, K. P., Wanrooij, S., Lappalainen, I., Ylikallio, E., Jalanko, A., ... Suomalainen, A. (2005). Mutant mitochondrial helicase Twinkle causes multiple mtDNA deletions and a late-onset mitochondrial disease in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(49), 17687–17692. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505551102>
- Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H., & Van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.STR.19.5.604>
- Vandenbroucke, J. P., Von Elm, E., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Mulrow, C. D.,

- Pocock, S. J., ... Egger, M. (2007). Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 4(10), 1628–1654. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>
- Varela-Moreiras, G., Escudero, J. M., & Alonso-Aperte, E. (2007). Homocysteine related vitamins and lifestyles in the elderly people: SENECA studio. *Nutricion Hospitalaria*. <https://doi.org/10.3305/nutr>
- Vergara, I., Bilbao, A., Orive, M., Garcia-Gutierrez, S., Navarro, G., & Quintana, J. M. (2012). Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-130>
- Vermeiren, S., Vella-Azzopardi, R., Beckw??e, D., Habbig, A. K., Scafoglieri, A., Jansen, B., ... Jansen, B. (2016). Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), 1163.e1-1163.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.010>
- Veronese, N., Cereda, E., Stubbs, B., Solmi, M., Luchini, C., Manzato, E., ... Correll, C. U. (2017). Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Research Reviews*, 35, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.003>
- Veronese, N., Sigeirsdottir, K., Eiriksdottir, G., Marques, E. A., Chalhoub, D., Phillips, C. L., ... Harris, T. B. (2017). Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Research*, 20(6), 517–524. <https://doi.org/10.1089/rej.2016.1905>
- Veronese, N., Stubbs, B., Fontana, L., Trevisan, C., Bolzetta, F., De Rui, M., ... Sergi, G. (2017). A comparison of objective physical performance tests and future mortality in the elderly people. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(3), 362–368. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw139>
- Viccaro, L. J., Perera, S., & Studenski, S. A. (2011). Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(5), 887–892. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03336.x>
- Vijg, J., & Suh, Y. (2013). Genome Instability and Aging. *Annual Review of Physiology*, 75(1), 645–668. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183715>
- Viña, J. (2019, February). The free radical theory of frailty: Mechanisms and opportunities for interventions to promote successful aging. *Free Radical Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.045>
- Viña, J., Borras, C., Abdelaziz, K. M., Garcia-Valles, R., & Gomez-Cabrera, M. C. (2013). The Free Radical Theory of Aging Revisited: The Cell Signaling Disruption Theory of Aging. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(8), 779–787. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5111>
- Viña, J., Borras, C., & Gomez-Cabrera, M. C. (2018). A free radical theory of frailty. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 358–363. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.028>
- Viña, J., Tarazona-Santabalbina, F. J., Pérez-Ros, P., Martínez-Arnau, F. M., Borras, C., Olaso-Gonzalez, G., ... Gomez-Cabrera, M. C. (2016). Biology of frailty:

- Modulation of ageing genes and its importance to prevent age-associated loss of function. *Molecular Aspects of Medicine*, 50, 88–108.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.04.005>
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., ... Harris, T. B. (2005). Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 60(3), 324–333. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860469>
- Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., ... Harris, T. B. (2002). Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(5), M326-32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983728>
- Vogt, S., Decke, S., Gala, T. de las H., Linkohr, B., Koenig, W., Ladwig, K. H., ... Thorand, B. (2015). Prospective association of vitamin D with frailty status and all-cause mortality in older adults: Results from the KORA-Age Study. *Preventive Medicine*, 73, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.01.010>
- Volkert, D., & Sieber, C. C. (2011). Protein Requirements in the Elderly. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 81(23), 109–119. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000061>
- Volpato, S., Bianchi, L., Cherubini, A., Landi, F., Maggio, M., Savino, E., ... Ferrucci, L. (2014). Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: Application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(4), 438–446. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt149>
- Walston, J., McBurnie, M. A., Newman, A., Tracy, R. P., Kop, W. J., Hirsch, C. H., ... Fried, L. P. (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 162(20), 2333–2341. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.20.2333>
- Weon, B. M., & Je, J. H. (2009). Theoretical estimation of maximum human lifespan. *Biogerontology*, 10(1), 65–71. <https://doi.org/10.1007/s10522-008-9156-4>
- Westendorp, R. G. J., Van Heemst, D., Rozing, M. P., Frölich, M., Mooijaart, S. P., Blauw, G. J., ... Slagboom, P. E. (2009). Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden longevity study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(9), 1634–1637. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02381.x>
- White, P. D., & Myers, M. M. (1921). The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*, 77, 1414–1415. <https://doi.org/10.1001/jama.1921.02630440034013>
- WHO. (2002). Active ageing: The concept and rationale. In *Active ageing: A policy framework* (pp. 12–18). Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://www.who.int/ageing/publications/active_ageing/en/
- Wijsman, C. A., Rozing, M. P., Streefland, T. C. M., Le Cessie, S., Mooijaart, S. P., Slagboom, P. E., ... Van Heemst, D. (2011). Familial longevity is marked by enhanced insulin sensitivity. *Aging Cell*, 10(1), 114–121. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2010.00650.x>

- Wijsman, C. A., Van Heemst, D., Rosing, M. P., Slagboom, P. E., Beekman, M., de Craen, A. J. M., ... Mooijaart, S. P. (2011). Homocysteine and familial longevity: The Leiden longevity study. *PLoS ONE*, 6(3), e17543. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017543>
- Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., Chen, R., Grove, J. S., Yano, K., ... Curb, J. D. (2008). FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(37), 13987–13992. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105>
- Willcox, B. J., He, Q., Chen, R., Yano, K., Masaki, K. H., Grove, J. S., ... Curb, J. D. (2006). Midlife risk factors and healthy survival in men. *JAMA*, 296(19), 2343–2350. <https://doi.org/10.1001/jama.296.19.2343>
- Willcox, B. J., Willcox, D. C., & Ferrucci, L. (2008). Secrets of Healthy Aging and Longevity From Exceptional Survivors Around the Globe: Lessons From Octogenarians to Supercentenarians. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(11), 1181–1185. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.11.1181>
- Willcox, D. C., Willcox, B. J., Hsueh, W. C., & Suzuki, M. (2006). Genetic determinants of exceptional human longevity: insights from the Okinawa Centenarian Study. *AGE*, 28(4), 313–332. <https://doi.org/10.1007/s11357-006-9020-x>
- Willcox, D. Craig, Willcox, B. J., Shimajiri, S., Kurechi, S., & Suzuki, M. (2007). Aging gracefully: A retrospective analysis of functional status in okinawan centenarians. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(3), 252–256. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31803190cc>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., ... Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Wilmoth, J. R. (2000). Demography of longevity: past, present, and future trends. *Experimental Gerontology*, 35(9–10), 1111–1129. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113596>
- Wilson, D., Jackson, T., Sapey, E., & Lord, J. M. (2017). Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.006>
- Wong, T. Y., Sofia Massa, M., O'Halloran, A. M., Kenny, R. A., & Clarke, R. (2018). Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: Implications for prevention. *Age and Ageing*, 47(5), 714–720. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy080>
- Woo, J. (2017). Sarcopenia. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.003>
- Yates, L., & Djoussé, L. (2008). Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Archives of Internal Medicine*, 168(3), 284–290. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.77>
- You, J. Y., Kim, Y. J., Shin, W. Y., Kim, N. Y., Cho, S. H., & Kim, J. H. (2018). Heritability of muscle mass in Korean parent–offspring pairs in the Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *Maturitas*, 114, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.06.001>
- Yu, R., Leung, J., & Woo, J. (2014). Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study. *Journal of the American Medical Directors*

- Association*, 15(8), 551–558. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.02.005>
- Yu, R., Wang, X., & Moazed, D. (2018). Epigenetic inheritance mediated by coupling of RNAi and histone H3K9 methylation. *Nature*, 558(7711), 615–619. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0239-3>
- Yu, R., Wong, M., Leung, J., Lee, J., Auyeung, T. W., & Woo, J. (2014). Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatrics & Gerontology International*, 14 Suppl 1, 15–28. <https://doi.org/10.1111/ggi.12220>
- Zeng, Y., Chen, H., Shi, X., Yin, Z., Yang, Z., Gu, J., & Blazer, D. (2013). Health consequences of familial longevity influence among the Chinese elderly. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(4), 473–482. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls203>
- Zhai, G., Ding, C., Stankovich, J., Cicuttini, F., & Jones, G. (2005). The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength: a sibpair study. *Arthritis and Rheumatism*, 52(9), 2830–2834. <https://doi.org/10.1002/art.21267>
- Zhai, G., Stankovich, J., Ding, C., Scott, F., Cicuttini, F., & Jones, G. (2004). The genetic contribution to muscle strength, knee pain, cartilage volume, bone size, and radiographic osteoarthritis: a sibpair study. *Arthritis and Rheumatism*, 50(3), 805–810. <https://doi.org/10.1002/art.20108>
- Zinellu, E., Zinellu, A., Fois, A. G., Carru, C., & Pirina, P. (2016). Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respiratory Research*, 17(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0471-z>
- Zunzunegui, M.-V., Alvarado, B.-E., Béland, F., & Vissandjee, B. (2009). Explaining health differences between men and women in later life: a cross-city comparison in Latin America and the Caribbean. *Social Science & Medicine* (1982), 68(2), 235–242. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.10.031>

7. ANEXOS.

7.1. ANEXO 1: Captura del formulario en-linea de recogida de datos.



Estudio:

Nº de registro: Tipo de registro: Nº de pareja:

Nº historia: Nº muestra: Fecha entrevista:

Acepta participar: No Sí Género: Hombre Mujer

Fecha nacimiento: Edad en la entrevista: Provincia: Municipio:

Residencia(marcar lo que proceda): Comunidad Institución

Nivel de formación(marcar lo que proceda): No sabe leer/escribir Sabe leer/escribir Estudios primarios Enseñanza superior Estudios universitarios Se desconoce

Aficiones: No Sí, especificar

Alergias medicamentosas: No Sí, especificar

Tóxicos

Tabaco: No Sí Exfumador

Alcohol: No Sí

Habitos

Ejercicio

Realiza algún tipo de ejercicio: No Sí Metros aproximados que camina al día:

NYHA:

I: La actividad habitual no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones o dolor anginoso. II: Ligera limitación de la actividad física, confortable en reposo.

III: Marcada limitación de la actividad física, confortable en reposo, fatiga con actividad mínima. IV: Fatiga en reposo que aumenta con cualquier actividad mínima.

Nutrición

Pregunta	Puntos
<input type="checkbox"/> ¿Ha cambiado su dieta por enfermedad?	2
<input type="checkbox"/> ¿Come menos de dos veces al día?	3
<input type="checkbox"/> ¿Toma poca fruta, vegetales o lácteos?	2
<input type="checkbox"/> ¿Bebe 3 o más dosis de alcohol al día?	2
<input type="checkbox"/> ¿Tiene problemas dentales que le hagan difícil comer?	2
<input type="checkbox"/> ¿Le falta alguna vez dinero para comprar comida?	4
<input type="checkbox"/> ¿Come solo la mayoría de las veces?	1
<input type="checkbox"/> ¿Toma tres o más medicamentos al día?	1
<input type="checkbox"/> ¿Ha ganado o perdido, sin quererlo, 5kg en los últimos 5 meses?	2
<input type="checkbox"/> ¿Tiene dificultad física para comprar, cocinar o comer?	2
Sistema de puntuación:	
0-2: Bueno.	
3-5: Riesgo moderado.	
6 o más: Riesgo alto.	
	Total: <input type="text"/>

Dieta

Consistencia: Normal Blanda Triturada Líquida

Específica: Basal Vegetariana DM Hiposódica Biliar Hepática/renal Otras

Enteral: No Standard DM Hiperproteica Renal

¿Intolerancia a algún alimento?: No Sí, especificar

Dificultad en la deglución: No Leve Atragantamiento diario Atragantamiento >1/sem Atragantamiento <1/sem

Estado de la boca: Normal Caries Déficit múltiples piezas, lleva dentadura Déficit múltiples piezas, NO lleva dentadura

Higiene bucal deficiente: No Sí

Piel

Lesiones cutáneas: Ca.Epidermoides UPP Melanoma Úlceras vasculares Otras. Especificar

Sueño

Horas de sueño diarias: Horas de sueño por la mañana: Horas de sueño por la tarde: Horas de sueño por la noche:

¿Se siente descansado/a por la mañana?: No Sí ¿Tiene insomnio?: No Sí

Medidas que precisa para dormir: Ninguna Fármacos Hierbas Otras. Especificar

INDEPENDIENTE. Capaz de usar cualquier instrumento. Come en un tiempo razonable.	<input type="radio"/>	10
AYUDA. Necesita ayuda para cortar, extender mantquilla...	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Baño		
INDEPENDIENTE. Se lava completo en ducha o baño. Entra y sale del baño sin una persona presente.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Vestido		
INDEPENDIENTE. Se viste, se desnuda y ajusta la ropa. Se ata los zapatos. Se pone braguero o corsé, si lo precisa.	<input type="radio"/>	10
AYUDA. Necesita ayuda, pero al menos la mitad de las tareas las realiza en un tiempo razonable.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Aseo Personal		
INDEPENDIENTE. Se lava la cara, manos y dientes. Se afeita y maneja del enchufe si usa máquina eléctrica.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Deposición		
CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita nemeas o supositorios, se arregla solo.	<input type="radio"/>	10
INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales o necesita ayuda para usar enemas o supositorios.	<input type="radio"/>	5
INCONTINENTE.	<input type="radio"/>	0
Micción		
CONTINENTE. No presenta episodios de incontinencia. Si necesita sonda o colector, atiende a su cuidado solo.	<input type="radio"/>	10
INCONTINENTE OCASIONAL. Episodios ocasionales. Necesita ayuda en el uso de sonda o colector.	<input type="radio"/>	5
INCONTINENTE.	<input type="radio"/>	0
Uso del retrete		
INDEPENDIENTE. Usa el retrete o cufa. Se siente, se levante solo o con barras. Se limpia y se pone la ropa solo.	<input type="radio"/>	10
AYUDA. Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse o ponerse y quitarse la ropa.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Traslado sillón-cama		
INDEPENDIENTE. No necesita ninguna ayuda. Si usa silla de ruedas, lo hace independientemente.	<input type="radio"/>	15
MINIMA AYUDA. Necesita una mínima ayuda o supervisión.	<input type="radio"/>	10
GRAN AYUDA. Es capaz de sentarse, pero necesita mucha asistencia para el traslado.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Deambulaci3n		
INDEPENDIENTE. Camina al menos 50 metros independientemente o con ayudas (bast3n, andador...).	<input type="radio"/>	15
AYUDA. Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda o supervisi3n.	<input type="radio"/>	10
INDEPENDIENTE SILLA DE RUEDAS. Propulsa su silla de ruedas al menos 50 metros.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Escaleras		
INDEPENDIENTE. Sube o baja escaleras sin supervisi3n aunque use barandilla o instrumentos de apoyo.	<input type="radio"/>	10
AYUDA. Necesita ayuda f3sica o supervisi3n para subir o bajar escaleras.	<input type="radio"/>	5
DEPENDIENTE.	<input type="radio"/>	0
Total: 0		
Escala de Rankin(modificada):		
<input type="radio"/> Sin s3ntomas. <input type="radio"/> Sin incapacidad importante. Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales. <input type="radio"/> Incapacidad leve. Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda. <input type="radio"/> Incapacidad moderada. S3ntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente aut3noma (p.ej. necesitando alguna ayuda). <input type="radio"/> Incapacidad moderadamente severa. S3ntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atenci3n continua (p.ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia). <input type="radio"/> Incapacidad severa. Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante d3a y noche. <input type="radio"/> Muerte.		
Subescala de ansiedad:		
<input type="checkbox"/> ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensi3n? <input type="checkbox"/> ¿Ha estado muy preocupado por algo? <input type="checkbox"/> ¿Se ha sentido muy irritable? <input type="checkbox"/> ¿Ha tenido dificultad para relajarse? (Si hay 2 o m3s respuestas afirmativas seguir preguntando) <input type="checkbox"/> ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir? <input type="checkbox"/> ¿Ha tenido dolores de cabeza o nuca? <input type="checkbox"/> ¿Ha tenido alguno de los siguientes s3ntomas: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea?(s3ntomas vegetativos) <input type="checkbox"/> ¿Ha estado preocupado por su salud? <input type="checkbox"/> ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?		
Total: 0		
Subescala de depresi3n:		
<input type="checkbox"/> ¿Se ha sentido con poca energ3a? <input type="checkbox"/> ¿Ha perdido usted su inter3s por las cosas? <input type="checkbox"/> ¿Ha perdido la confianza en s3 mismo? <input type="checkbox"/> ¿Se ha sentido usted desesperanzado, sin esperanzas?		

- Recursos sociales moderadamente deteriorados.** Las relaciones son insatisfactorias o de baja calidad y pocas, y solamente podría obtener una ayuda un espacio de tiempo corto o las relaciones sociales son más satisfactorias o adecuadas aunque sólo obtendría ayuda de vez en cuando.
- Recursos sociales bastante deteriorados.** Las relaciones sociales son insatisfactorias o de baja calidad y pocas; y la ayuda que obtendría sería momentánea o las relaciones sociales son más satisfactorias aunque ni siquiera obtendría ayuda momentánea.
- Recursos sociales totalmente deteriorados.** Las relaciones sociales son insatisfactorias o de baja calidad y no obtendría ningún tipo de ayuda.

Calidad de vida

QL-Index de Spitzer

OCUPACIÓN HABITUAL

En la última semana el paciente

- Ha estado trabajando o estudiando en jornada completa, o prácticamente completa, en su ocupación habitual o ha llevado la casa o participado en actividades no remuneradas o de voluntariado, tanto si está retirado como si no. 2
- Ha estado trabajando o estudiando en su ocupación habitual, o llevando su casa o participando en actividades no remuneradas o de voluntariado, pero ha precisado de mucha ayuda, ha tenido que reducir su horario de trabajo, ha necesitado ayuda o supervisión domiciliaria o ha estado de baja laboral. 1
- No ha trabajado o estudiado en nada, ni ha llevado la casa. 0

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

En la última semana el paciente

- Ha podido comer, lavarse, ir al retrete y vestirse sin ayuda; utilizar el transporte público o conducir su propio coche. 2
- Ha necesitado ayuda (otra persona o ayudas técnicas) para las actividades de la vida diaria o el transporte, pero ha podido realizar tareas sencillas. 1
- No ha podido realizar ni el autocuidado ni tareas sencillas y/o no ha salido de casa o de la residencia. 0

SALUD

En la última semana el paciente

- Ha parecido encontrarse bien, o referido encontrarse muy bien la mayor parte del tiempo. 2
- Ha perdido energía, o no se ha encontrado enteramente bien del todo con cierta frecuencia. 1
- Se ha sentido muy enfermo o con "mal cuerpo", pareciendo débil o agotado o ha estado inconsciente. 0

APOYO

En la última semana el paciente

- El paciente ha mantenido buenas relaciones con otras personas y ha recibido mucho apoyo de al menos un miembro de su familia y/o amigos. 2
- El apoyo recibido o percibido ha sido limitado por parte de familia y amigos y/o por la condición del paciente. 1
- El apoyo de la familia y amigos ha sido infrecuente o solo lo ha recibido cuando era absolutamente necesario, o el paciente estaba inconsciente. 0

ESTADO DE ÁNIMO

En la última semana el paciente

- Ha parecido tranquilo y optimista, aceptando y controlando sus circunstancias personales y ambientales. 2
- En alguna ocasión ha estado preocupado por no tener el control absoluto de sus circunstancias personales, o ha tenido periodos de ansiedad reconocible o depresión. 1
- Ha estado seriamente confundido o muy asustado o continuamente ansioso y deprimido o inconsciente. 0

QL-Index de Spitzer: 0

Escala subjetiva de bienestar

En general, si 0 es lo peor que usted podrá encontrarse y 10 lo mejor, ¿qué nota se pondría?

Cáidas:

En los últimos 3 meses: 6 meses: 12 meses:

Delirium:

- 1. Comienzo agudo y curso fluctuante**
 - ¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental?
 - Si la contestación es No, no seguir el cuestionario
- 2. Alteración de la atención**
 - ¿El paciente se distrae con facilidad o tiene dificultad para seguir una conversación?
 - Si la contestación es NO, no seguir el cuestionario
- 3. Pensamiento desorganizado**
 - ¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas?
- 4. Alteración del nivel de conciencia**
 - ¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente (vigilante, letárgico, estuporoso)?
 - Para el diagnóstico de delirium son necesarios los dos primeros criterios y por lo menos uno de los dos últimos.

FAC:

- Marcha nula.** No puede caminar o únicamente con barras paralelas o requiere supervisión o ayuda de más de 1 persona para caminar seguro.
- Marcha dependiente-Nivel II.** Precisa gran ayuda de 1 persona para no caer, tanto para soportar su peso como para mantener equilibrio.
- Marcha dependiente-Nivel I.** Precisa ayuda ligera de 1 persona para no caer, sólo para mantener equilibrio.
- Marcha dependiente con supervisión.** No requiere ayuda, sólo supervisión de 1 persona.
- Marcha independiente en llano.** Independiente en llano pero necesita supervisión o ayuda para escaleras y zonas inclinadas.

Actividad física:

- Ninguna Leve Moderada Alta

Dolor:

- No Sí

Consumo de recursos sanitarios

Atención primaria: Veces al año

Atención especializada: Veces al año

Ingresos hospitalarios: Veces al año

Consumo de recursos sociales

Residencia:

- No <3m/año 3-6m/año >6m/año

Consumo de recursos sociales:

- Centro de día
- Cuidador a domicilio
- Comida a domicilio
- Teleasistencia

Vive solo
 Ayudas económicas

Datos de exploración física

sO2 basal:	<input type="text"/>	Espirometría		VEMS:	<input type="text"/>		
Peso Referido:	<input type="text"/>	CVF:	<input type="text"/>	Talla:	<input type="text"/>	m	IMC calculado:
TA		Peso Medido:	<input type="text"/>				<input type="text"/>
Sistólica:	<input type="text"/>	Diastólica:	<input type="text"/>	F. cardíaca reposo:	<input type="text"/>	Frec. respiratoria:	<input type="text"/>
Sarcopenia						Temperatura:	<input type="text"/>
BIA (kg/m ²):	<input type="text"/>						
Fuerza de presión palmar							
Derecha:	<input type="text"/>	Izquierda:	<input type="text"/>	Mano dominante:	<input checked="" type="radio"/> Derecha <input type="radio"/> Izquierda		

Fragilidad Indefinida

Pérdida de peso: ¿Ha perdido más de 4.5 Kg de peso en el último año de manera involuntaria?

No Sí

Agotamiento: Durante la semana pasada, ¿Ha sentido que cualquier cosa que hacía le suponía un esfuerzo, o que no podía seguir adelante?

No Sí

Actividad física:
 Mujer: ¿Camina usted 2 horas a la semana o menos?
 Hombre: ¿Camina usted 2 horas y media a la semana o menos?

No Sí

Lentitud: Tiempo, en segundos, que tarda en recorrer 4.572 metros.
 (Realizar el ejercicio a la velocidad que camine normalmente, repetir 2 veces y tomar el mejor resultado):

segundos Indefinido

¿Pudo realizar la prueba? No Sí

Debilidad: Indefinido

U.A. 02/03/2015 12:00

7.2. ANEXO 2: Captura de la aprobación por el comité de ética del Hospital Universitario de La Ribera Alzira.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dra. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador principal D. Ángel Belenguer Varea para que se realice el proyecto de investigación titulado: **“Prefragilidad, sarcopenia y marcadores de estrés oxidativo en ancianos descendientes de centenarios; estudio de casos y controles”**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad de los investigadores.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro.

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por D. Ángel Belenguer Varea, Dr. Juan Antonio Avellana Zaragoza y Francisco Tarazona Santabalbina, como investigadores.

Lo que firmo en Alzira, 16 de diciembre de 2013

HOSPITAL UNIVERSITARIO
de LA RIBERA
Comisión de Investigación

Fdo.: Dra. María Cuenca Torres

7.3. ANEXO 3: Modelo de consentimiento informado.

Como posiblemente Ud. ya sepa, la proporción de personas mayores se ha incrementado mucho y se espera que siga haciéndolo en los próximos años. Es por las consecuencias que este fenómeno provoca por lo que resulta de especial interés el ampliar nuestros conocimientos respecto de todos los aspectos relacionados con el envejecimiento. En este contexto le proponemos participar en un estudio con el que pretendemos estudiar características relacionadas con la situación funcional y la longevidad de las personas mayores de 65 años de nuestra área de salud.

Si acepta usted participar en este estudio se le concertará una visita con un profesional sanitario del Hospital de La Ribera, en la que es conveniente que este acompañado por un familiar o cuidador y que podrá ser en su lugar de residencia o en el hospital, en esta entrevista se le realizara una historia clínica, unas pruebas y exploración física y una extracción de sangre. La participación en el estudio es voluntaria y no tiene ningún riesgo para usted, salvo los que puedan derivarse de tomar una muestra de sangre (24 ml) por el procedimiento habitual. Por otra parte al participar en el mismo podrá beneficiarse de que se le realice una Valoración Geriátrica Integral en la cual pueden detectarse problemas no conocidos previamente y que puedan por tanto tratarse adecuadamente, además junto con las determinaciones analíticas objeto de estudio, se le realizará una determinación analítica completa y si detectáramos algún dato alterado sobre el cual estuviera indicado intervenir, nos pondríamos de nuevo en contacto con usted. Por otra parte si decide no participar, o dejar el estudio en cualquier momento una vez iniciado, tenga la certeza de que no se va a modificar su relación con su médico ni con el resto del personal que le atiende.

Los datos de este estudio serán utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas. En la encuesta no habrá ningún dato que le identifique a Vd. personalmente, y los datos estarán protegidos por la Ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal. El estudio se llevará a cabo según la normativa ética (Declaración de Helsinki actualizada y normas de buena práctica clínica) y ha sido aceptado por los comités éticos correspondientes.

Se le solicita formalmente su autorización para que participe en este estudio cuyos objetivos son; describir la prevalencia de fragilidad y sarcopenia, y relacionar estas determinaciones con la presencia de antecedentes de familiares de longevidad extrema.

No de paciente:

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente o tutor:

Firma del investigador:

Fecha:

7.4. ANEXO 4: Captura del consentimiento para el Biobanco.



Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas para investigación al Biobanco

(1 de 6)



1. Identificación y descripción del procedimiento

El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente muestra/s biológica/s de .. Estas muestras biológicas se almacenarán en un biobanco y sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica que previamente sean aprobados por los comités externos, ético y científico, a los que está adscrito el biobanco.

Las muestras seguirán almacenadas en el biobanco hasta el fin de las existencias si no existe una revocación del presente consentimiento.

2. Objetivo

La finalidad del biobanco es recoger y almacenar muestras biológicas humanas para realizar proyectos de investigación biomédica o diagnósticos. Los resultados de dichos proyectos de investigación pueden derivar en el descubrimiento de nuevos métodos para el mejor diagnóstico de las enfermedades y de nuevas medicinas para tratarlas.

3. Condiciones de la donación

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por donar sus muestras. Sin embargo, si las investigaciones que se realicen tuvieran éxito, podrán ayudar en el futuro a pacientes que tienen su misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.

Las muestras de los tejidos y/o sangre que usted dona no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales, pero los costes de obtención, conservación y envío de las muestras se repercutirán, sin ánimo de lucro, a quienes las utilicen.

La donación de muestras no impedirá que usted o su familia puedan hacer uso de ellas siempre que estén disponibles, cuando así lo requieran.

En caso de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto de las muestras.

4. Consecuencias previsibles de su realización

Se podría dar la circunstancia de ser contactado/a con el fin de recabar nueva información sobre su situación o de tomar una nueva muestra que pudiera ser interesante en el desarrollo de la investigación biomédica, en cuyo caso volverá a ser informado/a de la situación y tendrá la libertad de participar o rechazar dicha participación. Por tal motivo, es importante que comunique al Servicio de Admisión del centro FUTUROS CAMBIOS DE DIRECCIÓN y números de TELÉFONO, ya que es la única vía para poder contactar con usted.

Es posible que se obtenga información relativa a su salud derivada del desarrollo de los proyectos de investigación y, en particular, datos genéticos con relevancia clínica. En este sentido, puede solicitar la información relativa a su salud derivada del estudio de las muestras donadas. Para ejercer este derecho, tiene a su disposición en el biobanco el correspondiente formulario de solicitud.

La información que se obtenga puede ser relevante también para sus familiares biológicos. Es decisión suya informarles – algo que nosotros le aconsejamos - con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cual es el riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

Cuando esta información, según criterio médico, sea necesaria para evitar un grave perjuicio a la salud de sus familiares biológicos, previa consulta del comité asistencial, se les informará de ello.

V01_2013

5. Derecho de revocación del consentimiento

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a donarlas e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Si revoca el consentimiento que ahora presta, la parte de las muestras que no se hayan utilizado en la investigación, podrá decidir que sean destruidas o anonimizadas. Tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo antes de la revocación de su consentimiento.

6. Riesgos

La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en las zonas de punción que desaparecen transcurridos 1 ó 2 días.

7. Protección de datos personales y confidencialidad

Los datos personales y de salud obtenidos de su historia clínica o equivalente serán incorporados y tratados en una base de datos que cumple con las garantías que establece la legislación sanitaria y sobre protección de datos de carácter personal.

La cesión a otros centros de investigación, públicos o privados, de sus muestras o de sus derivados, así como de la información contenida en las bases de datos vinculada a las mismas y a su estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación, esto es, suprimiendo la información personal que la identifica y sustituyéndola por un código.

Es posible que en el desarrollo de un proyecto de investigación se genere mucha información genética de sus muestras. Si los resultados fueran relevantes desde el punto de vista científico, la información obtenida, desligada de cualquier dato que pueda permitir su identificación por medios razonables, podría ser remitida para su inclusión en bases científicas y demás medios de difusión de contenido científico a los que tendrán acceso, con carácter restringido, investigadores científicos.

El biobanco en el que se custodiarán sus muestras forma parte de la Red Valenciana de Biobancos cuya coordinación es llevada a cabo por el Centro Superior de Investigación de Salud Pública de la Comunitat Valenciana.

Como consecuencia de lo anterior, el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos, esto es, el Centro Superior de Investigación en Salud Pública de la Comunitat Valenciana, tendrá acceso a sus datos personales y a la información clínica asociada a la muestra donada voluntariamente, con el único fin de cumplir con las labores atribuidas a la Red Valenciana de Biobancos en virtud de la legislación vigente. En particular, el eventual acceso a sus datos personales por parte de la Red Valenciana de Biobancos tendrá como finalidad poder coordinar de la manera más eficiente posible desde el punto de vista científico la información obtenida por los biobancos adscritos a la Red Valenciana de Biobancos, mediante la gestión y coordinación del Sistema de Gestión de la Información de la Red Valenciana de Biobancos, así como la coordinación de las actividades desarrolladas por los biobancos, todo ello de acuerdo con la normativa aplicable.

Podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, para lo cual tiene en el biobanco el correspondiente formulario de solicitud. En dicho escrito, deberá adjuntar copia de su DNI para que el Centro responsable de sus datos pueda comprobar su identidad.

8. Seguro

Los profesionales de enfermería que colaboran con el biobanco tienen un seguro de responsabilidad civil con _____, concertado con _____ Poliza N°: _____ que cubre el acto profesional, en este caso la extracción, y por tanto también las extracciones realizadas con fines de investigación.





Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas para investigación al Biobanco

(3 de 6)

Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL DONANTE

D./D^a de años de edad, con domicilio en.....

DNI..... y nº de SIP

D./D^a de años de edad, con domicilio en

DNI en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI y nº de SIP

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D^a

DNI:

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D^a

DNI:

Colegiado Nº:

En condición de:

En.....a de de 20.....



V01_2013

Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL BIOBANCO

D./D^a deaños de edad, con domicilio en.....

DNI..... y nº de SIP

D./D^a de años de edad, con domicilio en

DNI en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI y nº de SIP

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D^a

DNI:

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D^a

DNI:

Colegiado Nº:

En condición de:

Ena de de 20.....





Consentimiento informado para la donación voluntaria de muestras biológicas para investigación al Biobanco

(5 de 6)

Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL CENTRO

D./D^a deaños de edad, con domicilio en.....

DNI y nº de SIP

D./D^a de años de edad, con domicilio en

DNI en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI y nº de SIP

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D^a

DNI:

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D^a

DNI:

Colegiado Nº:

En condición de:

En a de de 20.....



V01_2013

Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha de de y no deseo proseguir la donación voluntaria que doy con esta fecha por finalizada.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D^a
DNI:

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D^a
DNI:
Colegiado N^o:

En condición de:

En a de de 20.....

