

Factores asociados a fragilidad en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca descompensada

FELIPE DÍAZ-TORO^{1,a}, CAROLINA NAZZAL NAZAL^{2,a,b},
HUGO VERDEJO³, VÍCTOR ROSSEL⁴, PABLO CASTRO³,
RICARDO LARREA⁵, ROBERTO CONCEPCIÓN⁶, LUIS SEPÚLVEDA⁷
en representación del grupo ICARO

Frailty in patients admitted to hospital with acute decompensated heart failure

Background: Frailty is a geriatric syndrome characterized by a progressive impairment in the subjects' ability to respond to environmental stress. Frailty is more commonly found in heart failure (HF) patients than in general population and it is an independent predictor of rehospitalization, emergency room visits and death. **Aim:** To estimate the prevalence of frailty in patients with decompensated HF admitted to four hospitals in Santiago, Chile. **Material and Methods:** Cross-sectional study. Subjects aged 60 or older consecutively admitted for decompensated HF to the study centers between August 2014 and March 2015 were included. Frailty was defined as the presence of three or more of the following criteria: unintended weight loss, muscular weakness, depression symptoms (exhaustion), reduced gait speed and low physical activity. Independent variables were tested for association using simple logistic regression. Variables associated with frailty ($p < 0.05$) were included in a multiple logistic regression model. **Results:** Seventy-nine subjects were included. The prevalence of frailty was 50.6%. Frail patients were mostly female (52.6%) and older than non-frail subjects (73.7 ± 7.9 vs 68.2 ± 7.1 ; $p < 0.003$). Independent predictors of frailty were age (Odds ratio (OR) 1.10; 95% confidence intervals (CI): 1.03-1.17), quality of life measured with the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (OR 1.07; IC95%: 1.03-1.11), previous hospitalizations (OR 2.56; 95%CI: 1.02-6.43) and number of medications (OR 4.46; 95%CI: 1.11-17.32). **Conclusions:** The prevalence of frailty in patients admitted to the hospital for decompensated heart failure is high. Age, quality of life, hospitalizations and polypharmacy were factors associated with frailty in this group of participants.

(Rev Med Chile 2017; 145: 164-171)

Key words: Geriatrics; Frail Elderly; Heart Failure.

¹Facultad de Enfermería, Escuela de Enfermería, Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.

²Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Departamento de Medicina Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

⁵Unidad Coronaria. Clínica Dávila. Santiago, Chile.

⁶Servicio de Cardiología. Hospital DIPRECA. Santiago, Chile.

⁷Unidad Coronaria. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aEnfermero. MPH.

^bEnfermera Matrona. Magíster en Salud Pública. Doctora en Salud Pública.

Apoyo Financiero: Grant Novartis.

Recibido el 26 de julio de 2016, aceptado el 10 de enero de 2017.

Correspondencia a: Carolina Nazzal Nazal MPH, PhD. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Teléfono: +56-2-9786142
Avenida Independencia 939,
Independencia. Santiago Chile.
cnazzal@med.uchile.cl

Fragilidad es un síndrome geriátrico que se emplea para definir a los adultos mayores que presentan una resistencia disminuida a factores estresantes (enfermedades, cirugías, entre otras) debido a una reserva fisiológica que también se encuentra reducida. En su definición

más conceptual, se describe como un fenómeno patológico multisistémico, caracterizado por un equilibrio precario entre componentes biomecánicos y psicosociales, que representan un alto riesgo de institucionalización o muerte^{1,2}.

Estudios internacionales muestran prevalen-

cias de fragilidad en población general entre 4% y 59%, dependientes de la población evaluada y los instrumentos que se hayan empleado para ello².

Aun cuando la fisiopatología del proceso de fragilidad no es totalmente conocida, se sabe que comparte numerosos elementos en común con la insuficiencia cardiaca (IC)³. Algunas condiciones asociadas al proceso de envejecimiento, como exposición a antígenos durante la vida, estrés oxidativo, obesidad o activación neuro-hormonal convergen en el desarrollo de un estado de inflamación crónica, constituyendo el sustrato para el desarrollo de IC, así como a la aparición de algunos elementos claves del síndrome de fragilidad, como son sarcopenia o deterioro cognitivo. Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en pacientes con IC que en población general y ambas entidades condicionan un mayor riesgo de morbilidad, hospitalización y muerte⁴⁻⁶.

En Chile no se conocen datos sobre fragilidad en pacientes con IC, por lo cual el objetivo del presente estudio es estimar su prevalencia y evaluar los factores que pudiesen estar asociados en la coexistencia de estas condiciones.

Material y Métodos

Diseño y población de estudio

Estudio transversal que incluyó a los pacientes mayores de 60 años ingresados, consecutivamente, con diagnóstico de IC descompensada en 4 hospitales de Santiago, durante el período comprendido entre agosto de 2014 y diciembre de 2015. Los hospitales participantes fueron seleccionados por conveniencia: Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Hospital del Salvador, Hospital DIPRECA y Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile. Se consideró como diagnóstico de IC la presencia de signos y síntomas característicos documentados por profesional médico: edema, disnea, disnea paroxística nocturna, evidencia de congestión pulmonar en la radiografía de tórax o evidencias de alteración estructural o funcional en el ecocardiograma (tamaño aurícula izquierda, diámetro ventrículo izquierdo, fracción de eyección, motilidad segmentaria y dimensiones de cavidades derechas). Se excluyeron los pacientes en los cuales el motivo principal de hospitalización no fue IC descompensada, aquellos que eran analfabetos, o quienes no consintieron participar.

Mediciones

La evaluación de los pacientes fue realizada por personal de enfermería dos días antes del alta hospitalaria, el que fue capacitado previamente en la recogida de datos. Esta evaluación incluyó una entrevista, aplicación de instrumentos y revisión de fichas clínicas.

Las variables incorporadas en la encuesta socio demográfica fueron: edad, sexo, estado civil, ocupación, nivel educacional y previsión. Se registró la capacidad funcional según NYHA (*New York Heart Association*; I, II, III o IV) y la presencia de comorbilidades medidas por autoreporte o antecedentes clínicos de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM II), dislipidemia (DLP), fibrilación auricular (FA), infarto agudo al miocardio previo (IAM), accidente cerebrovascular previo (ACV) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). También se registró el número de hospitalizaciones previas (hospitalización por cualquier causa durante el año previo al ingreso al estudio) y el uso de medicamentos. Se definió como polifarmacia el consumo mayor a seis fármacos al día. Las mediciones bioquímicas incluyeron péptido natriurético en sangre (ProBNP) y creatinemia (Cr). Se evaluó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI: disminuida < 45% y preservada > 45%) mediante ecocardiografía por el método de Simpson. La prueba de caminata de 4,5 metros fue realizada por un kinesiólogo.

Se determinó la calidad de vida mediante el cuestionario *Minnesota Living With Heart Failure* (MLWHF)¹¹, versión en español. Este es autoadministrado, contiene 21 ítems, y evalúa aspectos de la dimensión física y emocional del paciente respecto a cómo se ve afectado por su enfermedad. Las opciones de respuestas van de 0 puntos (no afecta nada) a 5 puntos (afecta la actividad diaria de manera importante). Los resultados se obtienen sumando los valores obtenidos para cada ítem, con un puntaje total de 105 puntos; a mayor puntuación, es peor la calidad de vida del paciente.

El cumplimiento terapéutico de los pacientes fue medido mediante la escala de Morisky Green Modificado¹². Este es un instrumento autoadministrado de cinco preguntas dicotómicas (si/no). Se cataloga como mal cumplimiento terapéutico si presenta, al menos, una respuesta negativa.

Medición de fragilidad

Para la determinación de fragilidad se utilizó

los criterios de Fried et al⁷. Se consideró como frágil a los pacientes que cumplían tres o más de los criterios (Tabla 1).

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado y el estudio contó con la aprobación de los comités de ética de los hospitales participantes.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en porcentajes para variables categóricas o en promedios y desviación estándar para las variables continuas. Se compararon las características de los pacientes frágiles y no frágiles mediante t de Student para las variables continuas o test de χ^2 para las categóricas. Para evaluar la asociación entre fragilidad y variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio se empleó regresión logística simple. Las variables que resultaron significativas, con un valor $p < 0,05$, se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariado. Se presentan los resultados en *Odds Ratio* (OR) e intervalos de confianza de 95% (IC95%). Se consideró un valor $p < 0,05$ a dos colas como significativo para todos los test de asociación. La calidad del modelo final fue evaluada mediante el Criterio de Información de Akaike (CIA)¹³. Para los análisis se utilizó el programa Stata V.13.

Resultados

Entre agosto 2014 y Diciembre 2015 ingresaron 397 pacientes con diagnóstico de IC. Ciento cinco pacientes cumplían con los criterios de inclusión, sin embargo, solo se obtuvo la información completa en 79 pacientes. Las causas de pérdida fueron: traslado a otra unidad (19 pacientes) y alta hospitalaria (7 pacientes) (Figura 1). Los pacientes no incluidos tenían un promedio de edad de 71 ± 8 años y 48,1% eran mujeres.

La prevalencia de fragilidad fue 50,6%. Los pacientes frágiles se caracterizaron por ser de mayor edad ($73,8 \pm 8,0$ vs $68,2 \pm 7,1$; $p < 0,003$) y mayoritariamente mujeres (52,6% vs 47,4%; $p = 0,732$), aunque esta última diferencia no resultó ser estadísticamente significativa. De los pacientes frágiles, 25% presentaron menos de 8 años de educación, 80% eran viudos y 62,5% se encontraba fuera de la fuerza laboral

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la presencia de DM II, HTA, ACV, IAM, EPOC y FA.

De los pacientes, frágiles 56% se encontraba en CF II o mayor. La polifarmacia fue significativamente mayor en los pacientes frágiles (60% vs 3%; $p = 0,001$). En relación a parámetros bioquímicos,

Tabla 1. Criterios de Fragilidad según Fried et al.

Criterio	Método de recolección de información	Criterio positivo para fragilidad
Pérdida de peso	Se preguntó: "¿Cuánto peso, de manera no intencionada, ha perdido desde el año anterior?"	Pérdida de peso superior a 5% en relación al peso basal
Fuerza muscular	Se midió la fuerza de prensión (utilizando un dinamómetro) en mano dominante. Se calculó promedio de tres valores	Promedio de medidas estaba en el 20% (ajustado por sexo y IMC) inferior propuesto por Fried et al ⁷
Nivel de actividad física	Se utilizó la versión reducida en español del cuestionario auto-administrado de actividad física en tiempo libre de Minnesota ⁸	Actividad semanal inferior a 2,5 h ⁹
Tiempo de caminata	Tiempo que demora el paciente en caminar 4,5 metros	Tiempo de caminata inferior a 10% (ajustado por sexo) propuesto por Fried et al ⁷
Presencia de síntomas depresivos (agotamiento emocional)	Cuestionario <i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i> (CES-D) ¹⁰ . Veinte preguntas que indagan la presencia de síntomas depresivos ocurridos durante la última semana previa a la hospitalización. Cada ítem puede tener 4 respuestas posibles (raramente, algunas veces, ocasionalmente, muchas veces) y toma un valor que va de 0 a 3 puntos	Puntaje fue igual o superior a 16 puntos

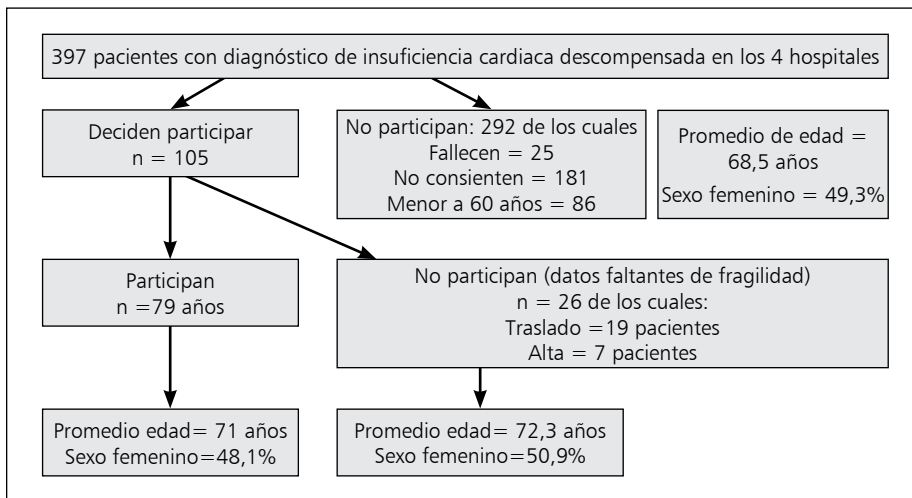


Figura 1. Estudio transversal. Población en estudio.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población con insuficiencia cardiaca según fragilidad

	Total (n = 79)	Frágil (n = 40)	No Frágil (n = 39)	p value
Edad (años) (media ± DS)	71,02 ± 7,99	73,75 ± 7,96	68,23 ± 7,09	0,003
Sexo Femenino (%)	48,10	52,63	47,37	0,732
< 8 años de educación (%)	29,11	25	33,33	0,415
Casado (%)	70,89	75	66,67	0,493
ISAPRE (%)	53,16	55	51,28	0,741
Hipertensión (%)	76,92	76,92	76,92	
Infarto agudo al miocardio (%)	32,05	30,77	33,33	0,808
Capacidad funcional mayor a II (NYHA) (%)	51,28	56,41	46,15	0,365
Fibrilación auricular (%)	41,03	38,46	43,59	0,645
Accidente cerebro-vascular (%)	15,38	10,26	20,51	0,209
Dislipidemia (%)	16,67	20,51	12,82	0,362
EPOC (%)	8,97	12,82	5,13	0,235
Diabetes mellitus (%)	41,03	43,59	38,46	0,645
Mayor a 3 ECV (%)	40,51	37,50	43,59	0,581
> 6 Número de medicamentos (%)	31,65	60	3	< 0,001
Cumplimiento terapéutico (Escala Morisky Green Modificado) (%)	27,85	27,50	28,21	0,944
Calidad de vida (MLWHF) (media ± DS)	66,78 ± 22,23	78,81 ± 13,09	54,41 ± 22,99	< 0,001
Número de síntomas depresivos (CESD, mayor a 16) (%)	55,70	75,00	35,90	< 0,001
Hospitalizaciones previas (%)	52,56	64,10	41,03	0,041
Fracción de eyección < 45% (%)	25,40	24,24	26,67	0,825
ProBNP mg/dl	7.608	5.419	8.786	0,455
Creatininemia mg/dl	1,21	1,42	1,08	0,152

Valores para variables cuantitativas en porcentajes (%). Para variables continuas son expresados en promedio ± desviación estándar. NYHA = *New York Association*; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV = Enfermedades cardiovasculares. MLWHF = *Minnesota Living With Heart Failure*. CESD = Escala CES-D, Síntomas depresivos. Diabetes mellitus, Hipertensión, Dislipidemia, EPOC, Fibrilación auricular, Accidente cerebrovascular e Infarto agudo al miocardio, según diagnóstico médico en ficha clínica.

Tabla 3. Fenotipo propuesto por Fried según fragilidad

Fenotipo		Diagnóstico de fragilidad		Valor p
		No Frágil (n = 39)	Frágil (n = 40)	
Pérdida de peso	(%)	25,9	46,2	0,125
Disminución fuerza de prensión	(%)	25,9	84,6	< 0,001
Baja actividad física	(%)	25,9	73,1	0,001
Síntomas depresivos (agotamiento)	(%)	81,5	76,9	0,682
Disminución velocidad de marcha	(%)	14,8	57,7	0,001

no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de Pro-BNP, creatinemia y tampoco diferencias en la función ventricular (FEVI <45%; 24,2% vs 26,7%; p = 0,825).

Al evaluar los ítems del fenotipo de fragilidad, se encontró que fuerza de prensión, actividad física y velocidad de marcha fueron las características más frecuentemente presentes en los pacientes catalogados como frágiles; la pérdida de peso y la presencia de síntomas depresivos (agotamiento) se encontraron más presentes en población frágil, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 3).

El análisis de regresión multivariado mostró asociación con mayor edad (OR 1,10; IC 95%: 1,03-1,17), polifarmacia (OR 4,46; IC95%: 1,11-17,32), peor calidad de vida (MLWHF) (OR 1,07; IC95%: 1,03-1,11) y hospitalizaciones previas (OR 2,56; IC95%: 1,02-6,45). El valor de Akaike fue 0,78 para el modelo final al compararlo con los otros modelos propuestos (Tabla 4).

Discusión

En este estudio, la prevalencia de fragilidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de IC descompensada se eleva sobre 50% de acuerdo al fenotipo propuesto por Fried et al⁷. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores en la literatura, los cuales han asociado fragilidad con insuficiencia cardiaca^{9,14-16}.

Pese a la escasez de estudios que evalúan la relación entre ambas entidades, se ha evidenciado que la disminución de la movilidad, la polifarmacia, la presencia de comorbilidades y el desequilibrio nutricional que existe en pacientes con IC favorece el desarrollo de fragilidad^{17,18}. Nuestros resultados

Tabla 4. Análisis multivariado, factores asociados con fragilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca

	OR (IC del 95%)	p
Edad	1,10 (1,03-1,17)	0,001
Número de medicamentos	4,46 (1,11-17,32)	0,004
Calidad de vida	1,07 (1,03-1,11)	0,001
Hospitalizaciones previas	2,56 (1,02-6,43)	0,030

*IC =Intervalo de confianza.

corroboran esta evidencia, ya que la edad avanzada, así como la polifarmacia, hospitalizaciones previas y calidad de vida son factores que presentaron asociación con fragilidad.

Diversos estudios han mostrado que la polifarmacia (habitualmente considerada como consumo promedio de seis o más medicamentos al día) incrementa la posibilidad de ser un sujeto frágil¹⁹⁻²¹. Muchos medicamentos de uso cardiovascular incrementan el riesgo de padecer síntomas y/o signos que se relacionan con esta condición. Por ejemplo, el uso de amiodarona se ha asociado con mayor inestabilidad en la marcha en pacientes mayores; el uso de fármacos antihipertensivos con hipotensión ortostática, lo que aumenta el riesgo de caídas y pacientes que consumen estatinas presentan con frecuencia mialgias, que pueden ser tan severas que en algunos casos limitan la actividad física diaria^{22,23}.

La asociación con hospitalizaciones anteriores también se ha discutido previamente. Esta relación suele ser circular: padecer fragilidad predispone a sufrir mayor un número de eventos adversos, lo que incrementa el riesgo de hospitalizaciones y éstas, a su vez, se asocian a deterioro cognitivo

y fisiológico, en particular en adultos mayores, lo que incrementa el riesgo de fragilidad²⁴⁻²⁷.

En nuestro estudio, los adultos mayores frágiles presentan un deterioro significativo de su calidad de vida, similar a lo comunicado por otros autores²⁸⁻³⁰. La disminución en las actividades de la vida diaria, la incapacidad de realizar labores domésticas y el aislamiento social son los elementos que más fuertemente impactan en el deterioro de la calidad de vida. En el futuro, se requiere indagar más en esta relación y realizar análisis por dimensión para comprender cuales son los determinantes que más severamente impactan el bienestar de estos pacientes.

Actualmente, una de las principales estrategias en el tratamiento y cuidado de los pacientes frágiles con insuficiencia cardiaca es el manejo de su patología mediante un equipo interdisciplinario. Este equipo debiese incluir cardiólogos, médicos de atención primaria, enfermeras especializadas, kinesiólogos, nutricionistas y psicólogos, todo con el fin de optimizar el manejo farmacológico y no farmacológico, proveer educación, ejercicio y realizar seguimiento para el manejo de signos y síntomas de descompensación de IC³¹.

Otra estrategia que se utiliza son los programas de ejercicios físicos controlados (ejercicios cardiopulmonares, caminata y bicicleta estática, tres veces por semana, una hora diaria), los cuales han mostrado tener beneficios importantes en la mejoría de la capacidad funcional y de la calidad de vida, disminución de las rehospitalizaciones y aumento en la sobrevida de los pacientes³²⁻³⁴.

En cuanto a los criterios diagnósticos de fragilidad, la disminución de la fuerza en la prueba de dinamómetro fue el signo que se presentó con mayor frecuencia, seguido por la presencia de síntomas depresivos y disminución de la actividad física. Hallazgos similares se han encontrado en estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica y Latinoamérica, en donde la prevalencia de depresión o síntomas depresivos en pacientes con IC, es superior en comparación a la población general^{35,36}. La pérdida de peso resultó ser el fenotipo menos característico en el diagnóstico de fragilidad (46,2%).

En relación a las limitaciones del estudio, en primer lugar hubo pacientes que no contaban con mediciones de fragilidad (26 pacientes), lo que podría introducir un sesgo de selección; sin embargo, la comparación entre ambos grupos en

relación a edad y sexo no mostró diferencias. Por otra parte, los centros elegidos no fueron seleccionados aleatoriamente, por lo cual, estos resultados son representativos solo de los pacientes incluidos en el estudio. Por último, los puntos de corte en las pruebas físicas no se encuentran estandarizados en población chilena, lo que podría determinar diferencias en la prevalencia de fragilidad.

Conclusión

La prevalencia de fragilidad en pacientes con IC descompensada en nuestra muestra es elevada. La edad avanzada, la polifarmacia, la calidad de vida deteriorada y las hospitalizaciones previas son factores que se asociaron a fragilidad.

Estos hallazgos pueden ser considerados para futuros trabajos y como evidencia preliminar en la planificación de intervenciones que tengan como objetivo la disminución, retardo o modificación de conductas asociadas al desarrollo de fragilidad.

Agradecimientos: Los autores agradecen a los enfermeros: Sergio Pino, María Luz Contreras (DIPRECA), Maximiliano Sanhueza (Hospital Clínico Universidad Católica), Diana Vilchez (Hospital Clínico Universidad de Chile) y Angie Bernal (Hospital del Salvador), kinesiólogos y médicos por su valiosísimo aporte en el desarrollo del presente estudio. Se agradece el aporte de Laboratorio Novartis.

Referencias

1. Afilalo J. Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011; 5 (5): 467-72.
2. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (8): 1487-92.
3. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Larbi A, Yap KB. Frailty in Older Persons: Multisystem Risk Factors and the Frailty Risk. *J Am Med Dir Assoc*. Elsevier Ltd; 2014; 1-8.
4. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart Journal* 2014; 35 (26): 1726-31.
5. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (8): 747-62.

6. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103 (11): 1616-21.
7. Fried LP, Tenggen CM, Waltson J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (3): M146-56.
8. Comellas A, Pera G, Baena JM, Mundet X, Alzamora M, Elosua R, et al. Validación de una versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM). *Rev Esp Salud Pública* 2012; 86(5): 495-508.
9. Lupón J, González B, Santa Eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (8): 835-42.
10. Ruiz-Grosso P, Loret de Mola C, Vega-Dienstmaier JM, Arevalo JM, Chavez K, Vilela A, et al. Validation of the Spanish Center for Epidemiological Studies Depression and Zung Self-Rating Depression Scales: A Comparative Validation Study. *PloS ONE* 2012; 7(10): e45413.
11. Garin O, Soriano N, Ribera A, Ferrer M, Pont A, Alonso J, et al. [Validation of the Spanish version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (3): 251-9.
12. Jiménez AV, Ballesteros GA. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992; 10: 767-70.
13. Posada D. *jModelTest: phylogenetic model averaging*. *Mol Biol Evol*. Oxford University Press; 2008; 25 (7): 1253-6.
14. Pureza V, Florea VG. Mechanisms for cachexia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. Springer US 2013; 10 (4): 307-14.
15. Fugate Woods N, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. Blackwell Science Inc 2005; 53 (8): 1321-30.
16. Altimir S, Lupón J, González B, Prats M, Parajón T, Urrutia A, et al. Sex and age differences in frailty in a heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2005; 7 (5): 798-802.
17. Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab*. Karger Publishers; 2008; 52 Suppl 1(1):6-11.
18. Weiss CO. Frailty and Chronic Diseases in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2011; 27 (1): 39-52.
19. Bennett A, Gnjidic D, Gillett M, Carroll P, Matthews S, Johnell K, et al. Prevalence and impact of fall-risk-increasing drugs, polypharmacy, and drug-drug interactions in robust versus frail hospitalised falls patients: a prospective cohort study. *Drugs Aging* 2014; 31(3): 225-32.
20. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65 (9): 989-95.
21. Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gérard S, Sourdet S, Rougé-Bugat M-E, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty. *J Am Med Dir Asso* 2015; 16 (3): 259-61.
22. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Di Muzio M, et al. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (6): 1007-14.
23. Lau DT, Mercaldo ND, Shega JW, Rademaker A, Weintraub S. Functional decline associated with polypharmacy and potentially inappropriate medications in community-dwelling older adults with dementia. *Am J Alzheimer* 2011; 26 (8): 606-15.
24. Takahashi PY, Haas LR, Quigg SM, Croghan IT, Naessens JM, Shah ND, et al. 30-day hospital readmission of older adults using care transitions after hospitalization: a pilot prospective cohort study. *Clin Intervent Ageing* 2013; 8: 729-36.
25. McAdams DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and Early Hospital Readmission After Kidney Transplantation. *Amer J Transp* 2013; 13 (8): 2091-5.
26. Morandi A, Bellelli G, Vasilevskis EE, Turco R, Guerini F, Torpilliesi T, et al. Predictors of Rehospitalization Among Elderly Patients Admitted to a Rehabilitation Hospital: The Role of Polypharmacy, Functional Status, and Length of Stay. *J Am Med Dir Asso* 2013; 14 (10): 761-7.
27. Robinson TN, Wu DS, Stieglmann GV, Moss M. Frailty predicts increased hospital and six-month healthcare cost following colorectal surgery in older adults. *Am J Surg* 2011; 202 (5): 511-4.
28. Rizzoli R, Reginster J-Y, Arnal J-F, Bautmans I, Beaudart C, Bischoff-Ferrari H, et al. Quality of Life in Sarcopenia and Frailty. *Calcif Tissue Int* 2013; 93 (2): 101-20.
29. Fougère B, Kelaiditi E, Hoogendijk EO, Demougeot L, Duboué M, Vellas B, et al. Frailty Index and Quality of Life in Nursing Home Residents: Results From INCUR Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; 71 (3): 420-4.
30. Masel MC, Graham JE, Reistetter TA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and health related quality of life in older Mexican Americans. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 1.

31. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Tarantini L, Cioffi G, Gregori D, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med* 2010; 11: 739-47.
32. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats Aj, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure. *BMJ* 2004; 328: 189.
33. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (7): 706-15.
34. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-50.
35. Do Carmo LV, Drummond LP, Arantes P. Avaliação do nível de fragilidade em idosos participantes de um grupo de convivência. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2011.
36. Xue Q-L, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63 (9): 984-90.