

## ***Fragility in a Public Health perspective: principles and tools for a "life course" approach prevention-oriented***

### ***La Fragilità in una prospettiva di Sanità Pubblica: principi e strumenti per un approccio "life course" orientato alla prevenzione***

Damiani G.<sup>1</sup>, Pascucci D.<sup>1</sup>, Sessa G.<sup>1</sup>, Morini M.<sup>2</sup>, Fantini M.P.<sup>3</sup>, Buja A.<sup>4</sup>, Lonati F.<sup>5</sup>, Expert Panel \*, Adja K. Y. C.<sup>3</sup>

#### **Affiliazioni**

<sup>1</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

<sup>2</sup> Coordinatore Gruppo di lavoro Assistenza Primaria Società Italiana Igiene e Medicina Preventiva

<sup>3</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Italia

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università di Padova, Italia

<sup>5</sup> Presidente Associazione APRIREnetwork-Salute a Km0

\* Expert Panel: Alberto Dal Molin, Lucia Galluzzo, Pietro Gareri, Paola Kruger, Francesco Landi, Pierangelo Lora Aprile, Luigi Memo, Graziano Onder, Leonardo Palombi, Gennaro Volpe

**Keyword:** *frailty, prevention, public health*

**Parole chiave:** *fragilità, prevenzione, sanità pubblica*

#### **Abstract**

The increased average life expectancy, not followed by an increase in healthy life years, results in a growing prevalence of frailty, with a significant change in the health needs of the population. Consequently, frailty can be considered an important threat to public health that can be labeled as the future cornerstone of public health. The purpose of this paper is to provide an overview of the concept of frailty that shows how public health language, logic and tools should intervene in the definition of frailty and the related health needs in order to promote a deeper knowledge of the considered condition, its prevention and its management at the individual and population level.

Social and environmental determinants of health get a relevant role according to the biopsychosocial definition of frailty. In fact following this approach this condition is reported as multidimensional syndrome. For this reason, different screening and evaluation tools have been developed to investigate the different domains and to allow an early identification of this condition which is essential to help patients in regaining functionality and in the prevention of associated negative outcomes.

In addition to these individual assessment systems, from a public health perspective, it is also necessary to have risk stratification tools that can read and evaluate the whole population in order to plan and organize services intended for a community. The characterization of the need for health of the "frail" people does not require a univocal definition that fits all health and social contexts, but rather a sharing among all professionals about the ways to define and recognize frailty according to a multidimensional approach. The training lever represents a qualifying element for Public Health to develop policies, programs and interventions intended for all professional actors involved in the treatment of frailty as well as for patients and their caregivers. The participation of the caregivers and of the community represents a key element for developing adequate responses in a perspective of participatory prevention. Therefore, it is essential that primary care and public health professionals as well organizations act synergically at fragile individual and population level according to a "life-course" and "patient-centered" approach.

## **Riassunto**

La popolazione mondiale sta invecchiando rapidamente e, dal momento che l'aumento della speranza di vita alla nascita non sempre corrisponde ad un aumento degli anni di vita in buona salute, in futuro si osserverà un incremento delle persone in condizione di fragilità. Considerando l'invecchiamento della popolazione, l'associazione tra età e fragilità e l'impatto di ciò sui bisogni di salute delle persone anziane e di converso sui sistemi sanitari, è possibile affermare che la fragilità sia una minaccia significativa per la salute pubblica, tanto da essere etichettata come il "futuro core business della sanità pubblica".

Lo scopo di questo documento è presentare una panoramica del concetto di fragilità che mostri come il linguaggio, le logiche e gli strumenti di sanità pubblica, possano contribuire alla definizione della fragilità e dei bisogni di salute ad essa correlati, al fine di favorire una migliore comprensione della condizione in esame, della sua prevenzione e della sua gestione a livello individuale e di popolazione. Seguendo l'approccio biopsicosociale, la fragilità viene identificata come una sindrome complessa e multidimensionale, influenzata tanto dalle caratteristiche cliniche quanto dai determinanti sociali e ambientali di salute. Per tale motivo sono stati sviluppati differenti strumenti di screening e di valutazione per indagare le diverse dimensioni della salute e per identificare precocemente questa condizione al fine di aiutare i pazienti a riacquistare funzionalità e prevenire gli esiti negativi associati. La caratterizzazione del bisogno di salute dei "fragili" non necessita di una definizione univoca che si adatti a tutti i contesti sanitari e sociali, bensì di una condivisione, tra tutti i professionisti, delle modalità per definire e riconoscere la fragilità secondo un approccio multidimensionale. La leva formativa rappresenta un elemento qualificante per la Sanità Pubblica per sviluppare politiche, programmi ed interventi destinati non solo a tutti gli attori professionali coinvolti nel trattamento della fragilità, ma anche agli assistiti, ai loro caregiver e alla comunità, il cui coinvolgimento rappresenta un elemento chiave per sviluppare risposte adeguate in un'ottica di prevenzione partecipata. È necessario, dunque, che i professionisti e le organizzazioni di assistenza primaria e quelle di sanità pubblica agiscano sinergicamente su individui e popolazioni fragili secondo un approccio "life-course" e "patient-centered".

## Premessa

L'età della popolazione mondiale sta rapidamente aumentando. Secondo le proiezioni del rapporto "World Population Ageing 2019" del Dipartimento per gli affari economici e sociali delle Nazioni Unite, entro la metà del secolo, si avrà una crescita superiore al doppio delle persone over 65 anni censite quest'anno (nel 2019 circa 703 milioni). Di questo passo, una persona su sei nel mondo avrà più di 65 anni (oggi il rapporto è di una su undici), mentre gli over 80 cresceranno ancora di più, triplicando entro lo stesso periodo. A questa data, l'aspettativa di vita globale media a 65 anni sarà aumentata di 19 anni rispetto ad oggi. Inoltre, anche se le donne vivono oggi 4,8 anni più degli uomini, questo divario di genere dovrebbe ridursi nei prossimi tre decenni<sup>1</sup>. L'aumento della speranza di vita alla nascita, tuttavia, non sempre corrisponde ad anni di vita in buona salute. Secondo le ultime rilevazioni Eurostat del 2020, nell'Unione Europea (UE), la percentuale di anni di vita vissuti in buona salute rappresenta, rispettivamente, il 76,7% e l'81,4% dell'aspettativa di vita per le donne e per gli uomini<sup>2</sup>. La riduzione degli anni di vita in buona salute è caratterizzata da un aumento della fragilità<sup>3</sup>, della multimorbidità e della non autosufficienza, con la presenza di limitazioni in almeno un'attività della vita quotidiana<sup>4</sup>, cui consegue un maggior utilizzo dei servizi sanitari da parte delle persone anziane<sup>5</sup>. Poiché tutto ciò, compromette i diversi domini della salute (fisico, psicologico, cognitivo, sociale), si rende necessario un approccio olistico per assistere tali bisogni complessi.

Lo scopo di questo documento è presentare una panoramica del concetto di fragilità che mostri come il linguaggio, le logiche e gli strumenti di sanità pubblica debbano intervenire nella definizione dei bisogni della fragilità al fine di favorire una migliore comprensione della condizione in esame, della sua prevenzione e della sua gestione a livello individuale e di popolazione.

## La Fragilità e la multidimensionalità

La fragilità è considerata una sindrome complessa correlata all'età, tuttavia ancora priva di una definizione globalmente accettata<sup>6-8</sup>. Si tratta di una condizione caratterizzata dalla riduzione multisistemica delle normali funzioni fisiologiche che porta una maggiore vulnerabilità ad eventi stressanti e ad una ridotta capacità di ristabilire l'omeostasi<sup>9-11</sup>. Di conseguenza, elementi come il peggioramento di una preesistente patologia cronica<sup>12</sup>, fattori ambientali<sup>13</sup>, cambio della terapia (es. introduzione nuovi farmaci o modifica posologia)<sup>4</sup> o eventi spiacevoli che possono verificarsi nel corso della vita (es. lutto)<sup>14</sup> possono fungere da fattori scatenanti che esitano in una manifestazione della fragilità. La popolazione anziana è normalmente caratterizzata da una progressiva perdita della riserva fisiologica, tuttavia nella fragilità questo meccanismo risulta ancora più evidente<sup>15</sup>. Inoltre la fragilità si associa ad un aumento di sequele negative<sup>4,16-18</sup>, come cadute<sup>19-20</sup>, depressione<sup>21</sup>, riduzione dell'autosufficienza<sup>19-20</sup>, delirio<sup>22</sup>, fratture<sup>23</sup>, deterioramento cognitivo<sup>22</sup>, ospedalizzazione<sup>19, 24-25</sup>, necessità di interventi di lungo assistenza<sup>20</sup>, riduzione dei livelli di qualità della vita<sup>26-28</sup>, aspettativa di vita limitata<sup>29</sup> e morte prematura<sup>30-31</sup>.

Nonostante la ricerca sulla fragilità sia in continuo sviluppo, sono stati già ben definiti alcuni capisaldi:

- si tratta di una condizione strettamente connessa all'età<sup>26, 32</sup>, sebbene da non considerarsi una conseguenza inevitabile del processo di invecchiamento<sup>4, 33-34</sup>;
- è multidimensionale, cioè influenza diversi aspetti della salute, in particolare i domini fisico, psicologico, cognitivo, sociale, emotivo, spirituale, economico<sup>33, 35-37</sup> e nutrizionale<sup>38</sup>;
- nei suoi stadi iniziali è una condizione dinamica e reversibile<sup>39</sup>, ossia le persone possono passare da uno stato di fragilità ad uno stato di benessere, fino a quando non si verifica una riduzione significativa della loro riserva fisiologica tale da impedire il recupero dello stato basale<sup>40</sup>.

L'evoluzione in livelli più gravi di fragilità, tuttavia, rappresenta una situazione molto più comune rispetto al recupero dello stato di benessere<sup>4</sup>.

La fragilità è una condizione che rispecchia l'età biologica e non cronologica<sup>41-42</sup> e per tale motivo potrebbe rilevarsi molto utile identificare biomarcatori, al momento non ancora disponibili<sup>43</sup>, in grado di riconoscere in modo oggettivo la fragilità e comprendere più approfonditamente la sua fisiopatologia.

### **Le caratteristiche epidemiologiche del fenomeno**

La prevalenza della fragilità è più alta (fino al doppio) nelle donne rispetto agli uomini<sup>19</sup>.

Secondo quanto riportato in letteratura scientifica internazionale, tra gli anziani che vivono in condizioni di indipendenza nella comunità ( $\geq 65$  anni) la prevalenza di questa condizione oscilla tra il 5% e il 23%<sup>41, 44-46</sup>, a seconda della definizione a cui si fa riferimento e della popolazione investigata. Tale percentuale risulta più alta nei contesti clinici<sup>39</sup>, raggiungendo l'85% tra i residenti nelle residenze sanitarie assistenziali<sup>41, 47-48</sup>. In Italia, dai risultati dell'indagine PASSI d'Argento 2016-2019, risultano fragili circa 18 persone over 65 anni su 100, con punte di 30 persone su 100 in alcune realtà e con un gradiente Nord-Sud della fragilità a sfavore delle Regioni del Sud (25% vs 16% nel Centro e 13% nel Nord)<sup>49</sup>.

L'età è fortemente associata alla fragilità; l'American Medical Association riporta che il 40% delle persone di età  $\geq 80$  anni è considerato fragile<sup>50</sup>.

Il grado di invecchiamento della popolazione, l'associazione tra fragilità ed età e l'impatto di questa sugli eventi avversi per le persone anziane portano a considerare la fragilità come una minaccia significativa per la salute pubblica<sup>7-8</sup>. Il concetto di fragilità, pur essendo nato e sviluppatosi principalmente in ambito geriatrico, è stato recentemente riportato anche nei giovani adulti  $< 65$  anni<sup>51-52</sup> e nella popolazione pediatrica<sup>53-54</sup>.

Se volessimo considerare solo le caratteristiche biologiche, bambini e anziani sono molto diversi tra loro. Nelle persone anziane, la salute e il benessere sono condizionati da una molteplicità di fattori che agiscono per tutta la vita, e negli anni determinano un impatto sulla massa muscolare e sulla funzionalità dell'organismo portando frequentemente comorbidità. Al contrario, nei bambini, le condizioni biomediche sono solitamente correlate a una singola patologia catastrofica o a un disturbo genetico<sup>55</sup>.

Tuttavia, osservando da un punto di vista assistenziale e di bisogni di salute, tra le due categorie si possono riscontrare numerosi punti in comune. Fattori ambientali, come lo stato socioeconomico, condizionano in entrambe le fasce d'età la qualità della alimentazione, dell'housing, dell'accesso ai servizi sanitari e di altri variabili che influenzano la

sopravvivenza. Inoltre, alcuni aspetti clinico-assistenziali sono simili in entrambe le fasce d'età e i pazienti condividono caratteristiche comuni: dipendenza, limitazione funzionale, ridotta omeostasi, ridotta capacità di esprimere i propri problemi e maggiore suscettibilità agli stress fisici ed ambientali o a deprivazioni socioeconomiche. Anche la valutazione clinica è simile: richiede l'interpretazione di sintomi aspecifici per formulare una diagnosi, la necessità di raccogliere una anamnesi collaterale e coinvolgere i membri della famiglia, i caregiver o i tutori. Infine, entrambe le categorie condividono anche scenari etici comuni, ad esempio l'assenza di autonomia quando si prendono in considerazione le discussioni sul fine vita <sup>55</sup>.

## **I modelli del fenomeno**

I due approcci più utilizzati per interpretare la fragilità sono il modello fenotipico e il modello di accumulo di deficit. Il modello fenotipico di fragilità è stato per la prima volta proposto da Fried e colleghi <sup>19</sup> che hanno utilizzato il Cardiovascular Health Study per definire il "fenotipo di fragilità", identificando cinque componenti fisiche, in particolare affaticamento, ridotta attività fisica, diminuzione della forza muscolare mediante la misurazione della presa (hand grip), lentezza nel cammino e perdita involontaria di peso ( $\geq 5\%$  nell'anno precedente). La presenza contemporanea di tre o più dei seguenti criteri determina un quadro di fragilità. Nel caso in cui siano presenti uno o due criteri, Fried e colleghi introducono, invece, il concetto di pre-fragilità per determinare un quadro clinico intermedio <sup>19</sup>. Nel secondo modello, elaborato da Rockwood e Mitnitski<sup>56-57</sup> gli autori hanno individuato, attraverso il Canadian Study on Health and Aging (CSHA), 70 item utili per costruire il "Frailty Index" (Indice di Fragilità) comprendenti segni, sintomi e test anormali che, a loro giudizio, possono caratterizzare la fragilità <sup>22</sup>. Il numero complessivo di disturbi presenti in una persona viene diviso per il totale degli item esplorati: più deficit sono presenti, maggiore è la probabilità che l'individuo sia fragile <sup>58</sup>. Nel calcolo dell'indice di fragilità, non tutti i deficit devono essere necessariamente considerati, bensì si può far riferimento anche solo ad alcuni di essi <sup>59</sup>. Sebbene questi due modelli operativi siano i più comunemente applicati, essi sono diversi e dovrebbero essere considerati complementari e non alternativi <sup>59</sup>. È importante evidenziare come nessuno dei due comprenda tutti gli aspetti della fragilità e, in modo particolare, il modello fenotipico valuta esclusivamente la fragilità fisica mentre il "Frailty Index" non distingue chiaramente la fragilità dalla disabilità <sup>59</sup>. Altri strumenti di screening e valutazione sono stati introdotti negli ultimi anni e tra questi ricordiamo il Comprehensive Frailty Assessment Instrument <sup>60</sup> e il Tilburg Frailty Index <sup>61</sup> che adottano un approccio biopsicosociale <sup>62</sup>. Questo approccio ci permette di caratterizzare la fragilità come una condizione dinamica conseguente ad uno o più deficit in uno qualsiasi dei domini fisico, psicologico e sociale che contribuiscono al corretto mantenimento dello stato di salute.

Ad oggi, appare necessario colmare la mancanza di una definizione operativa specifica di questo modello concettuale.

I sistemi di valutazione clinica sono utili per l'identificazione del rischio individuale di fragilità a fini prognostici e di pianificazione dell'assistenza sul singolo assistito. I sistemi di stratificazione del rischio di fragilità di popolazione, invece, sono utili per la sanità pubblica al fine di intercettare i bisogni della popolazione e quindi a pianificare ed organizzare interventi sanitari a livello di popolazione.

Inoltre, anche secondo il modello biopsicosociale può essere definita la condizione di "pre-fragilità", come uno stato multifattoriale, multidimensionale (es. dimensione fisica, sociale, cognitiva e nutrizionale) e dinamico, quindi potenzialmente reversibile, che si può individuare come prodromico della fragilità conclamata<sup>63</sup>. È necessario, in una prospettiva di sanità pubblica, facilitare l'identificazione precoce e tempestiva, attraverso dati di popolazione di questa condizione di pre-fragilità, per favorire l'avvio di adeguati interventi atti a prevenirne l'insorgenza.

Purtroppo, ad oggi, mancano strumenti validati col fine di identificare a livello di popolazione la pre-fragilità secondo un modello biopsicosociale.

### **La relazione tra fragilità e sindrome sarcopenica**

Molte delle diverse modifiche fisiopatologiche che portano alla fragilità rimangono tutt'oggi incerte<sup>33</sup>. Alla fine degli anni '80, Rosenberg inventò il termine sarcopenia per descrivere la perdita di massa magra che si verificava con l'invecchiamento<sup>64</sup>. Una delle prime teorie che collega fragilità e sarcopenia risale al 1994, quando Fiatarone e colleghi hanno ipotizzato una connessione tra fragilità e calo della massa muscolare, suggerendo che il miglioramento della massa muscolare potesse essere benefico per le persone fragili<sup>65</sup>. Sebbene sia stata evidenziata un'associazione tra sarcopenia e fragilità, la fisiopatologia della fragilità sembra essere molto più complessa<sup>66-68</sup>. Per questo, ancora non si riesce a comprendere se la sarcopenia causi fragilità o se ne sia una manifestazione. Come la fragilità, la sarcopenia è più frequente tra gli anziani, è associata a eventi avversi ed è potenzialmente reversibile<sup>69</sup>. Entrambe le condizioni si possono correlare a declino funzionale e disabilità; pertanto, per ciascuna, è fortemente indicata la diagnosi precoce<sup>69</sup>. Per approfondire questa connessione, lo studio di Calvani e colleghi, ancora in corso, "BIOmarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pErsons" (BIOSPHERE) propone di identificare dei marker biologici per la sarcopenia e per la fragilità attraverso l'analisi di campioni di sangue, così da evidenziare le connessioni tra fragilità e sarcopenia<sup>7, 70</sup>. Una migliore comprensione delle due condizioni e della loro interazione è auspicabile per un'azione di prevenzione e gestione comune.

### **I rapporti tra fragilità e multimorbosità**

La transizione epidemiologica ha portato a un prolungamento dell'aspettativa di vita con incremento delle patologie croniche rispetto a quelle acute<sup>71</sup>. Di conseguenza, più si diventa anziani più aumenta il rischio di sviluppare malattie croniche e situazioni di multimorbosità<sup>72</sup>. La multimorbosità è definita come la presenza di due o più malattie croniche<sup>73-74</sup>. La sua influenza sullo stato di salute è legata all'interazione tra malattie specifiche che affliggono contemporaneamente l'individuo<sup>75</sup> e risulta maggiore della somma dei singoli effetti di ciascuna malattia<sup>76</sup>.

Fragilità e multimorbidità sono due condizioni sovrapposte ma distinte<sup>20-66, 77</sup> e possono talora richiedere strategie di gestione e prevenzione differenti<sup>77-78</sup>. Sebbene la presenza di molteplici condizioni croniche sia associata allo sviluppo della fragilità<sup>7, 19</sup>, questa non è necessariamente la conseguenza di malattie croniche. Infatti, tale condizione può manifestarsi anche in assenza di cronicità, per via di diversi percorsi che portano al suo sviluppo<sup>79</sup>. Mancano ancora prove che dimostrino come la multimorbidità possa portare alla fragilità<sup>80-81</sup> e sono necessarie ulteriori ricerche su questo. La prevalenza di entrambe le condizioni aumenta con l'età, anche se non interessano solo gli anziani<sup>41, 82</sup>; tuttavia, la multimorbidità è più diffusa della fragilità, con più di tre persone su quattro di età  $\geq 75$  anni che soddisfano i criteri per la multimorbidità<sup>83-85</sup>. Per di più, le malattie croniche e la fragilità rappresentano fattori prognostici di disabilità<sup>17</sup>, sono associate a esiti clinici infausti e prognosi peggiore quando sono entrambe presenti<sup>86</sup>. Sia il National Institute for Health and Care Excellence che la British Geriatric Society hanno sottolineato l'importanza del riconoscimento precoce della fragilità in quanto questa può essere considerata un predittore di sequele negative per la salute più accurato della multimorbidità<sup>87-89</sup>.

Inoltre l'evidenza suggerisce che un trattamento intensivo o eccessivo delle malattie croniche può aumentare i risultati negativi sulla salute nelle persone fragili<sup>75,90</sup>. Altro aspetto da sottolineare è che nella cura di persone con fragilità e multimorbidità, è importante tenere in considerazione che la fragilità potrebbe ostacolare l'adesione alle terapie sia farmacologiche sia riabilitative<sup>91</sup>.

### Fragilità e declino cognitivo

Indagando le componenti cognitive e psicologiche della sindrome nel modello biopsicosociale è emersa la correlazione tra fragilità fisica e decadimento cognitivo, portando alla determinazione concettuale e operativa della fragilità cognitiva<sup>92,93</sup>. Esperti dell'International Academy of Nutrition and Aging hanno trovato consenso sulla definizione di fragilità cognitiva, affermando che è uno stato che richiede la presenza di pre-fragilità o fragilità fisica (secondo il Frailty Phenotype<sup>19</sup>) insieme a un lieve deterioramento cognitivo (Mild Cognitive Impairment - MCI), diagnosticato con il Clinical Dementia Rating (CDR) (punteggio 0,5) come demenza dubbia<sup>94</sup>. Attraverso l'utilizzo di questa definizione sono stati suggeriti due sottotipi principali di fragilità cognitiva: fragilità cognitiva reversibile, in cui vi è un deterioramento cognitivo soggettivo (cioè pre-MCI, un punteggio CDR = 0), e fragilità cognitiva potenzialmente reversibile, equivalente a MCI (un punteggio CDR = 0,5)<sup>95-97</sup>. Entrambi i sottotipi richiedono la coesistenza di pre/fragilità fisica; in aggiunta diversi lavori hanno evidenziato che la forza di presa e la velocità di andatura risultano essere le caratteristiche fisiche più comunemente connesse alla fragilità cognitiva<sup>98</sup>. Per il riconoscimento del decadimento cognitivo si utilizzano anche altri strumenti, diversi dal CDR<sup>99</sup>, contribuendo alla genesi di distinte definizioni di fragilità cognitiva<sup>92</sup>. Si necessita, quindi, di ulteriori studi per raggiungere un consenso definitivo sull'argomento. Anche per la fragilità cognitiva, così come per quella fisica, se da un lato la comparsa può essere ritardata o invertita almeno nelle fasi iniziali la sua presenza può portare ad un aumentato rischio di eventi che impattano negativamente sulla salute<sup>27, 100</sup>: aumento delle disabilità<sup>101</sup>, peggioramento della qualità della vita<sup>102</sup>, incremento dei ricoveri ospedalieri e della mortalità<sup>103</sup>.

Pertanto, alla luce di quanto esposto, i professionisti di sanità pubblica possono favorire un approccio life-course, intervenendo sin dalla giovane età con strategie di promozione della salute che includono avere una rete sociale soddisfacente, coltivare i propri hobbies, vivere la spiritualità<sup>104</sup>, svolgere attività fisica e adottare sani stili dietetici, come ad esempio la dieta mediterranea<sup>92</sup>. Questi possono aiutare a prevenire o ritardare l'insorgenza non soltanto di fragilità cognitiva<sup>105</sup> ma al contempo della sarcopenia e della fragilità fisica<sup>106</sup>, sebbene siano necessarie ulteriori ricerche per confermare tali risultati.

Più di recente, l'isolamento degli anziani imposto dalla situazione pandemica ha accelerato, soprattutto in quelli istituzionalizzati, processi che contribuiscono a sviluppare fragilità, perdita di autonomia, fino alla completa inedia e decesso<sup>107</sup>.

### **Ruolo dei determinanti sociali e ambientali**

Secondo una visione più ampia, oltre la dimensione biomedica, la salute riflette molteplici fattori quali quelli sociali, economici, politici e ambientali che di conseguenza influenzano gli individui e la loro salute<sup>108</sup> e contribuiscono alla vulnerabilità sociale<sup>109</sup>.

I determinanti sociali di salute, come lavoro, educazione, condizione abitativa, abitudini alimentari e ambiente di vita possono, infatti, diminuire la capacità intrinseca ed estrinseca di un individuo, rendendolo fragile. Inoltre, la capacità di gestire la fragilità da parte dell'individuo e della sua rete sociale, costituita dai caregiver e dalla comunità nella quale vive, influenza una vasta gamma di outcome, come l'istituzionalizzazione e la morte, in modo maggiore rispetto alle compromesse condizioni cliniche dell'individuo e alle ridotte capacità di svolgere le normali attività quotidiane<sup>110</sup>.

Molti pazienti sono consapevoli della propria condizione e imparano a convivere, senza necessariamente considerarsi fragili<sup>111</sup> o "malati", ma piuttosto considerandola come una condizione mentale o come un'espressione dei limiti che sperimentano nelle loro attività quotidiane<sup>6</sup> adattandosi in maniera resiliente in modo da rimanere socialmente attivi. Pertanto, poiché le manifestazioni della fragilità sono evidenti non solo in ambito fisico, ma anche da un punto di vista psicologico e sociale, è importante esplorare le conseguenze sociali della fragilità. Sebbene l'assistenza centrata sul paziente sia sempre il fulcro dell'erogazione dell'assistenza, sono necessarie ulteriori ricerche sulla relazione tra fragilità e vulnerabilità sociale in modo che l'ambiente sociale, le prospettive e i desideri di un individuo non vengano trascurati. Il lavoro di Azzopardi e colleghi evidenzia come anche all'interno dell'approccio biopsicosociale alla fragilità, gli aspetti sociali e soprattutto i fattori ambientali e personali (es. relazioni) di un individuo non siano sufficientemente considerati dagli operatori socio-sanitari<sup>109</sup>.

I professionisti di sanità pubblica presentano una visione ampia del concetto di salute, rispetto ai clinici, e assumono, pertanto, una posizione privilegiata per affrontare i determinanti sociali di salute e per intervenire sull'ambiente in cui vivono gli individui.

### **Gli strumenti per la valutazione del fenomeno**

Almeno nelle sue fasi iniziali, prima dell'inizio del deterioramento funzionale, la fragilità è spesso reversibile<sup>6,39</sup>.



Quindi, l'identificazione precoce, nella fase di pre-fragilità<sup>112</sup>, è importante per aiutare i pazienti a riacquistare la funzione e per prevenire gli esiti negativi associati alla sindrome. Nonostante l'importanza della diagnosi della fragilità, non vi sono evidenze né alcun consenso definitivo sul fatto che lo screening debba essere implementato di routine in setting diversi al di sopra di una certa età<sup>66, 113</sup>, o quali domini dovrebbero essere indagati<sup>37,114</sup>. Ci sono poche prove a sostegno dell'effettuazione di screening, sorveglianza o monitoraggio della fragilità a livello di popolazione<sup>115</sup>. Ciononostante, il Royal College of Physicians, la French Society of Geriatrics and Gerontology<sup>116,117</sup> e la British Geriatrics Society<sup>88</sup> raccomandano uno screening mirato per la fragilità. Esistono diversi strumenti brevi per lo screening e la valutazione di questa condizione, tuttavia, considerando che deve essere ancora concordato un approccio standard alla fragilità, sussistono difficoltà oggettive nella capacità di misurarla<sup>6,32,63</sup>. Date le caratteristiche multidimensionali della sindrome, vari strumenti con caratteristiche differenti sono stati validati e possono essere utilizzati a seconda del setting clinico, alcuni dei quali sono destinati solo a rilevare la fragilità fisica mentre altri presentano un approccio multidimensionale. La limitazione maggiore di questi strumenti è l'incapacità di proporre un intervento sulla base del loro punteggio.

Attualmente, il Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) è considerato il gold standard per valutare la fragilità<sup>4</sup>. Tuttavia, non essendo stato progettato per questo scopo, tale modalità di valutazione potrebbe non necessariamente individuare fedelmente la fragilità, poiché originariamente destinato a rilevare la disabilità<sup>77,79</sup>. Per tale motivo, sarebbe più opportuno, al fine di identificare la fragilità, l'utilizzo del CGA modificato<sup>88,118</sup>. L'uso del CGA rimane comunque importante per la creazione di interventi su misura, sebbene richieda molto più tempo e il contributo di specialisti. L'assistenza primaria potrebbe rappresentare il livello adeguato di assistenza per lo screening della fragilità<sup>88,119-120</sup> e, a tal fine, vale la pena sottolineare che sia i medici di medicina generale sia gli specialisti dovrebbero ricevere una formazione adeguata sulle modalità di rilevazione della fragilità<sup>77</sup> per effettuare uno screening appropriato<sup>66</sup>. A tal proposito, è disponibile un numero crescente di programmi formativi riguardanti la fragilità e destinati agli operatori sanitari<sup>121</sup>, che si basano su metodologie di apprendimento interprofessionale<sup>122</sup>. Ad esempio, in Irlanda, è stato implementato con successo il National Frailty Education Program, che mira ad educare un'ampia gamma di professionisti sanitari operante tutti i contesti sui concetti chiave della fragilità<sup>123</sup>. Un approccio simile è necessario anche in altri paesi per fornire le competenze necessarie agli operatori sanitari e socio-sanitari in modo da migliorare la loro comprensione in materia di fragilità e garantire quindi l'identificazione precoce e la gestione appropriata di questa condizione.

Oltre a questi sistemi di valutazione individuale, in una prospettiva di sanità pubblica, è necessario disporre anche di strumenti di stratificazione del rischio che possano leggere e valutare l'intera popolazione, al fine di pianificare l'assistenza ed organizzare i servizi destinati ad una comunità. Tuttavia, ad oggi, i sistemi informativi sanitari non tracciano un insieme adeguato di variabili utili per poter identificare la fragilità. La fonte informativa più ricca per poter ricostruire a livello di popolazione una valutazione della fragilità è rappresentata dagli archivi sanitari dei medici di medicina generale che registrano sia variabili cliniche che sociali<sup>124-126</sup>.

## Relazioni tra fragilità e COVID-19

Alla luce della pandemia causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, l'uso dei fattori prognostici come criterio per allocare le risorse mediche limitate è entrato al centro del dibattito mondiale. Molti studi dimostrano un'associazione tra l'aumentare dell'età e il verificarsi di eventi avversi nei pazienti COVID positivi<sup>127-128</sup>, tanto da considerare l'età come fattore prognostico. Tuttavia, prove recenti<sup>129</sup> suggeriscono che anche altri fattori possono influenzare il decorso della malattia, tra cui la condizione di fragilità. Pertanto, la sua valutazione permette di individuare anche nei pazienti ricoverati nelle terapie intensive la probabilità di risposta favorevole al trattamento<sup>130</sup>. Per questo motivo, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>131</sup> raccomanda di valutare la fragilità in tutti gli anziani (ad eccezione di quelli con disabilità da lungo termine, come per esempio quella conseguente ad un ictus cerebrale). La Clinical Frailty Scale (CFS) può essere usata con cautela per supportare il processo decisionale clinico per i pazienti anziani con COVID-19<sup>130</sup>. Lo studio COVID-19 in Older PEople (COPE) ha valutato l'utilità della CFS e ha mostrato che la fragilità è un fattore predittivo di morte precoce e di maggiore durata del ricovero<sup>132</sup>. Questa nuova evidenza indica il ruolo centrale che assume la fragilità nel caso di assistenza a persone anziane in corso di malattie acute. Nonostante ciò, sono disponibili solo dati limitati per supportare l'uso del concetto di fragilità o di qualsiasi strumento di screening specifico a livello di popolazione per predire la severità delle manifestazioni cliniche dovute a COVID-19 nelle persone anziane. Sulla base dell'evoluzione pandemica, sono necessari ulteriori dati che potrebbero permettere di comprendere se la fragilità sia fortemente associata ad outcome negativi, così da giustificare la valutazione della fragilità in un setting di cure primarie per i pazienti anziani

## Discussione

Questo articolo esamina alcuni degli aspetti della fragilità in ottica di sanità pubblica. La necessità di comprendere questo concetto da una prospettiva di public health è sempre più riconosciuta, tanto che la fragilità è stata etichettata come il "futuro core business della sanità pubblica"<sup>133</sup>. Sebbene numerose, le diverse definizioni di fragilità non aiutano ancora a rendere il concetto identificabile dal punto di vista operativo<sup>6</sup>. Ciò ha limitato la diffusione della fragilità come area di ricerca tra i professionisti della sanità pubblica che finora si sono concentrati su quei fattori di rischio che influenzano il fisiologico invecchiamento, come le malattie croniche e le disuguaglianze socioeconomiche. Il coinvolgimento di esperti internazionali provenienti da contesti diversi, selezionati tra i professionisti sanitari e del sociale, accademici e gli stessi anziani, potrebbe essere il primo passo per raggiungere un accordo generale sulla definizione di fragilità. Tra l'altro, non è stato ancora raggiunto neanche il consenso sulle dimensioni che devono essere esaminate per una definizione operativa<sup>114</sup>.

Data l'eterogeneità tra le definizioni utilizzate per classificare la fragilità e le varie caratteristiche di quest'ultima, una stessa persona potrebbe essere inquadrata sia come fragile che non fragile, a seconda dei diversi domini indagati. Auspichiamo, quindi, che si possa raggiungere il consenso su una definizione operativa di fragilità. A tal proposito sono, pertanto, degne di pregio e di nota le attività dei gruppi di lavoro (Work Package – WP5) della Joint Action (JA) ADVANTAGE<sup>134-135</sup>. Questo non significa necessariamente trovare una definizione univoca che si adatti a tutti i contesti sanitari e sociali, bensì che ci sia un'intesa comune e un approccio multidimensionale sui modi per definire e riconoscere la fragilità, il più possibile condiviso tra tutti i professionisti, incluso quelli di sanità pubblica. Termini contestuali come fragilità sociale, fragilità nutrizionale, fragilità fisica e fragilità cognitiva possono anche essere utili per migliorare la diffusione del concetto di vulnerabilità agli eventi avversi, che rappresenta un elemento centrale della fragilità<sup>35,92</sup>.

Al momento, a livello di popolazione, ci sono dati limitati a supporto dello screening e della valutazione della fragilità<sup>115</sup>. Identificare e classificare gli individui come fragili senza un chiaro beneficio potrebbe addirittura essere dannoso. Infatti, definire un concetto condiziona il modo in cui lo identifichiamo<sup>35</sup> e gli conferisce un significato chiaro, con ripercussioni nella vita di tutti i giorni. Identificare le persone come fragili potrebbe ripercuotersi sul modo in cui la società si relaziona e interagisce con loro<sup>136</sup>. Ciò potrebbe anche influenzare il modo in cui le persone percepiscono se stesse e il proprio ruolo nella società e nel contesto familiare. Inoltre, è importante che, anche se riconosciute come fragili, le persone possano sentirsi importanti ed apprezzate e riescano ad essere partecipanti attivi delle proprie vite. A tal fine, è compito della società favorire la creazione di ambienti che consentano alle persone fragili di sentirsi socialmente coinvolte, riducendo al minimo lo stigma sociale. La fragilità, quindi, non riguarda solo i servizi sanitari, ma anche quelli sociali e le comunità nella loro interezza. Una chiarezza comunicativa nell'esprimere agli individui e ai loro cari che, anche se fragile, una persona può e deve contribuire nei limiti delle sue possibilità alle attività della vita quotidiana, è un obiettivo al quale tutti i professionisti coinvolti nella sanità pubblica e nelle cure primarie devono aspirare.

A fronte di un numero molto ridotto di studi identificati, la revisione della letteratura ha evidenziato un'elevata variabilità dei risultati<sup>137</sup> in termini di incidenza della fragilità nella popolazione generale. Essendo importante identificare la fragilità in una fase iniziale, bisogna porre maggiore attenzione anche a strati della popolazione di età inferiore ai 65 anni. Inoltre, nella prospettiva di sanità pubblica, la promozione della salute può essere migliorata identificando la fragilità nella sua fase prodromica solitamente indicata come pre-fragilità<sup>63,138</sup>. In questa fase, visto che le riserve fisiologiche sono sufficienti per recuperare tutte le capacità funzionali, gli interventi possono essere più efficaci<sup>139</sup>. A livello di popolazione l'intervento educativo risulta essere di maggiore impatto se si applica il modello biopsicosociale nel rispetto di un approccio olistico al paziente.

Sapere quali domini (fisico, cognitivo, nutrizionale, psicologico, sociale, economico) contribuiscono alla perdita di funzione servirebbe come proxy per l'utilizzo dei servizi sanitari e migliorerebbe la qualità del modello di assistenza centrata sul paziente<sup>140</sup>, facilitando strategie finalizzate alla prevenzione e alla gestione a livello di popolazione.

La formazione è fondamentale per garantire che gli operatori e le stesse persone anziane siano nella posizione ideale per trarre vantaggio da questi approcci. Le prove suggeriscono che le conoscenze sulla prevenzione e la reversibilità, "malleabilità", della fragilità sono scarse<sup>140</sup>; per tali motivi in un contesto di invecchiamento della popolazione mondiale e di alta prevalenza di fragilità in tutti i paesi<sup>141</sup> è necessario aumentarne la consapevolezza a tutti i livelli (cioè micro, meso, macro). In tal senso, la fragilità non dovrebbe più essere limitata esclusivamente al setting geriatrico. Ad esempio, la maggior parte degli specialisti gestisce persone anziane con bisogni di salute complessi che richiedono una più ampia valutazione dello stato di salute generale del paziente <sup>76</sup> rispetto ad un approccio malattia-specifico. Inoltre, anche se il problema viene rilevato in un particolare dominio, la maggiore vulnerabilità associata alla fragilità pone gli individui a maggior rischio di rapido deterioramento anche in altri domini. Per evitare che ciò accada è richiesta proattività più che reattività e l'adozione di un modello di sanità pubblica incentrato sulla persona e sulla comunità. A tal fine, è necessario un approccio olistico nel trattamento di persone anziane e fragili. I professionisti di sanità pubblica dovrebbero essere formati per trattare la fragilità non solo da una prospettiva clinica ma anche da quella sociale che è correlata all'ambiente in cui si vive e alle relazioni che si instaurano nella comunità. I professionisti della sanità pubblica possono contribuire all'istruzione e alla formazione sulla fragilità a livello di comunità, promuovendo interventi per supportare pazienti fragili e i loro caregiver a prevenire e gestire la fragilità. Allo stesso modo, i policy maker devono acquisire maggiore consapevolezza del concetto di fragilità e definire politiche che aiutino a promuovere un'assistenza continua per coloro che hanno esigenze complesse e ad aumentare la capacità di autogestione dei pazienti <sup>142</sup>. Infatti, è particolarmente importante fornire assistenza integrata a livello di popolazione<sup>143</sup> in quanto la frammentazione dell'assistenza ostacola la possibilità di affrontare adeguatamente ogni aspetto dei bisogni complessi delle persone fragili.

L'influenza delle disuguaglianze socioeconomiche sullo sviluppo della fragilità e sugli outcome degli individui fragili non può essere sottovalutata. La fragilità è solitamente associata a uno status socioeconomico inferiore e gli individui fragili sono generalmente meno istruiti e hanno redditi più bassi<sup>19,41</sup>. Ciò evidenzia come i fattori sociali influenzino fortemente la salute. Inoltre, la mancanza di una valutazione condivisa dei fattori ambientali e sociali, che sono scarsamente riportati negli strumenti multidominio attualmente usati per la fragilità, potrebbe determinare un approccio fuorviante per intercettare i bisogni reali di individui e popolazioni fragili <sup>109</sup>.

I vari attori coinvolti devono poter intervenire per gestire i determinanti sociali della salute, che troppo spesso, soprattutto in ambito sanitario, non sono considerati parte integrante del benessere della persona. I sistemi sanitari tradizionali con la loro struttura a silos e una forte cultura incentrata sull'ospedale e sulla cura, devono essere riorganizzati per adattarsi ai nuovi bisogni di salute delle popolazioni caratterizzati da complessità e cronicità. È necessario riprogettare un'assistenza sanitaria incentrata sulla Primary Health Care come enunciato dall'OMS nel 1978 con la dichiarazione di Alma-Ata e riconfermato nel 2018 nella dichiarazione di Astana<sup>144</sup>. La sanità pubblica, l'assistenza primaria e i servizi sociali devono essere al centro della gestione dell'assistenza agli anziani fragili, promuovendo l'assistenza integrata e un approccio alla salute lungo tutto l'arco della vita. Le cure intermedie, che sono state sviluppate per favorire l'integrazione tra ospedale e territorio, forniscono un'ampia gamma di servizi sia sanitari che sociali per collegare l'assistenza alle persone anziane e fragili con bisogni complessi<sup>145</sup>.

È stato dimostrato che le cure intermedie incidono prevalentemente su alcuni outcome, come i ricoveri, ciononostante sono necessari ulteriori studi, in particolare a livello di popolazione, per capire il reale impatto di questo modello di assistenza<sup>146</sup>. Quindi, se in passato si era soliti affermare che "problemi complessi richiedono soluzioni complesse"<sup>147</sup>, oggi giorno siamo ben consci che bisogni complessi richiedono cure olistiche e integrate.

## Conclusioni

Gli autori intendono, per quanto scritto, riportare le seguenti posizioni.

1. La fragilità è una sindrome complessa e multidimensionale influenzata anche dai determinanti sociali e ambientali di salute.
2. La caratterizzazione del bisogno di salute dei "fragili" non necessita di una definizione univoca che si adatti a tutti i contesti sanitari e sociali, bensì di una condivisione tra tutti i professionisti sui modi per definire e riconoscere la fragilità secondo un approccio multidimensionale.
3. La sanità pubblica offre, a livello di politiche, programmi ed interventi su individui e popolazioni fragili, attività di formazione qualificante ed integrata per i professionisti, gli assistiti ed i loro caregiver in una prospettiva life-course.
4. L'engagement degli assistiti, dei caregiver e della comunità rappresenta un elemento chiave per favorire l'aumento di risorse necessarie ad affrontare le condizioni di fragilità e la riduzione delle complicità legate al suo sviluppo in una prospettiva di prevenzione partecipata.
5. L'offerta di servizi di assistenza primaria rivolta alla fragilità si rafforza nella sinergia con gli interventi di sanità pubblica secondo una prospettiva di primary health care.

## References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).
2. Eurostat Statistics Explained. Published April 6, 2020. Disponibile su: [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Healthy\\_life\\_years\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Healthy_life_years_statistics) [Ultimo accesso il 03 Dicembre 2020]
3. Liotta G, Canhao H, Cenko F, Cutini R, Vellone E, Illario M, Kardas P, Poscia A, Sousa RD, Palombi L, Marazzi MC. Active ageing in Europe: adding healthy life to years. *Frontiers in medicine*. 2018 Apr 30;5:123.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-762. doi:10.1016/S0140-6736(12)62167-9
5. Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it. *Lancet* 2012; 380: 7-9.
6. Sezgin D, Liew A, O'Donovan M, O'Caoimh R. Defining frailty for healthcare practice and research: A qualitative systematic review with thematic analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019;92:16-26.

7. Palmer K, Onder G, Cesari M (2018) The geriatric condition of frailty. *Eur J Intern Med* 56:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.011>
8. Abete P, Basile C, Bulli G, et al. The Italian version of the “frailty index” based on deficits in health: a validation study. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(5):913-926. doi:10.1007/s40520-017-0793-9
9. Fretwell M. Acute hospital care for frail older patients. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger WHJ, Halter JB, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3rd Ed. New York: McGraw- Hill; 1993:241-248
10. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med.* 1992;8:1-17.
11. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of “complexity” and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA.* 1992; 267:1806-1809
12. Canevelli M, Cesari M, Remiddi F, Trebbastoni A, Quarat F, et al. Promoting the assessment of frailty in the clinical approach to cognitive disorders. *Front Aging Neurosci* 2017;9:36.
13. Tocchi C. Frailty in older adults: An evolutionary concept analysis. *Res Theory Nurs Pract* 2015;29:66-84.
14. Andrew MK. Frailty and social vulnerability. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* 2015;41:186-95.
15. Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest* 2002; 25 (10 suppl): 10-15.
16. Eeles EM, White SV, O’Mahony SM, Bayer AJ, Hubbard RE. The impact of frailty and delirium on mortality in older inpatients. *Age Ageing* 2012; 41: 412-16.
17. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 382-89
18. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women’s health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 262-66.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-56.
20. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(3):255-63.
21. Soysal P, Veronese N, Thompson T, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 36: 78-87.
22. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173:489-495. [PubMed: 16129869]
23. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 744-51.
24. Milte R, Crotty M. Musculoskeletal health, frailty and functional decline. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014;28:395-410.

25. Vaughan L, Corbin AL, Goveas J. Depression and frailty in later life: A systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1947-58.
26. Onder G, Vetrano DL, Marengoni A, et al. Accounting for frailty when treating chronic diseases. *Eur J Intern Med* 2018.
27. Fitten LJ. Psychological frailty in the aging patient. *Nestle Nutr Inst Work Ser* 2015;83:45-53.
28. Rizzoli R, Reginster JY, Arnal JF, Bautmans I, Beudart C, Bischoff-Ferrari H, et al. Quality of life in sarcopenia and frailty. *Calcif Tissue Int* 2013;93:101-20.
29. Cardona-Morrell M, Lewis E, Suman S, Haywood C, Williams M, Brousseau AA, et al. Recognising older frail patients near the end of life: what next? *Eur J Intern Med* 2017 Nov;45:84-90.
30. Bandinelli S, Corsi AM, Milaneschi Y, Vazzana R. Frailty and the homeostatic network. *Acta Biomed* 2010;81(Suppl. 1):15-8.
31. Buckinx F, Rolland Y, Reginster JY, Ricour C, Petermans J, Bruyère O. Burden of frailty in the elderly population: Perspectives for a public health challenge. *Arch Pub Health* 2015;73:19.
32. Giri S, Williams G, Rosko A, et al. Simplified frailty assessment tools: are we really capturing frailty or something else?. *Leukemia* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0712-5>
33. E.O. Hoogendijk, J. Afilalo, K.E. Ensrud, et al. Frailty: Implications for clinical practice and public health *Lancet*, 394 (2019), pp. 1365-1375
34. Wallington SL. Frailty: A term with many meanings and a growing priority for community nurses. *Br J Community Nurs* 2016;21:385-9.
35. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et al. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med*. 2018;
36. Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. *Maturitas* 2017;95:31-5.
37. Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zaiko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62-7.
38. Canevelli M, Cesari M, van Kan GA. Frailty and cognitive decline: How do they relate? *Curr Opin Nutr Metabol Care* 2015;18:43-50.
39. Leocadio Rodriguez-Mañas, Linda P Fried Frailty in the clinical scenario *The Lancet*, Volume 385, Issue 9968, 14-20 February 2015, Pages e7-e9
40. Markle-Reid M, Browne G. Conceptualizations of frailty in relation to older adults. *J Adv Nurs* 2003; 44: 58-68.
41. O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso Á, Van der Heyden J, Ranhoff AH, Lamprini-Koula M, Ciutan M, Samaniego LL, Carcaillon-Bentata L, Kennelly S, Liew A. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Annali dell’Istituto superiore di sanita*. 2018 Oct 1;54(3):226-38.

42. Mitnitski A, Rockwood K. The rate of aging: the rate of deficit accumulation does not change over the adult life span. *Biogerontology* 2016; 17: 199–204.
43. Kusumastuti S, Gerds TA, Lund R, Mortensen EL, Westendorp RGJ. Discrimination ability of comorbidity, frailty, and subjective health to predict mortality in community-dwelling older people: population based prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2017 Jul;42:29–38.
44. 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.
45. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(6):675–81.
46. Battaglia A, Scalisi A, Novelletto BF, Fusello M, Michieli R, Cancian M. Prevalence of frailty in older people in Veneto (Italy). *Journal of drug assessment*. 2019 Jan 1;8(1):1-2.
47. Gabrel CS. An overview of nursing home facilities: data from the 1997 National Nursing Home Survey. *Advance data from vital and health statistics*; no. 311. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000.
48. Theou O, Tan EC, Bell JS, Emery T, Robson L, Morley JE, et al. Frailty levels in residential aged care facilities measured using the frailty index and FRAIL-NH scale. *J Am Geriatr Soc* 2016 Nov;64(11):e207–12.
49. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi d'Argento: i dati italiani su disabilità e fragilità. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/fragili>. [Ultimo accesso il 05 Ottobre 2020]
50. Council on Scientific Affairs. American Medical Association white paper on elderly health. Report of the Council on Scientific Affairs. *Arch Intern Med*. 1990;150:2459–2472.
51. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. 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*. 2018 Jul 1;3(7):e323-32.
52. Pérez-Zepeda MU, Godin J, Armstrong JJ, Andrew MK, Mitnitski A, Kirkland S, Rockwood K, Theou O. Frailty among middle-aged and older Canadians: population norms for the frailty index using the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Age and Ageing*. 2020 Aug 13.
53. Lurz E, Quammie C, Englesbe M, Alonso EM, Lin HC, Hsu EK, Furuya KN, Gupta NA, Venkat VL, Daniel JF, Leonis MA. Frailty in children with liver disease: a prospective multicenter study. *The Journal of pediatrics*. 2018 Mar 1;194:109-15.
54. Panchangam C, White DA, Goudar S, Birnbaum B, Malloy-Walton L, Gross-Toalson J, Reid KJ, Shirali G, Parthiban A. Translation of the Frailty Paradigm from Older Adults to Children with Cardiac Disease. *Pediatric Cardiology*. 2020 May 6:1-1.
55. Conroy S. Frailty in the young and old – shared mechanisms?. *European Geriatric Medicine*. 1. 171-171. 10.1016/j.eurger.2010.05.009.
56. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722–27.



57. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxymeasure of aging. *Sci World J* 2001; 1: 323–36.
58. Rockwood K, Mitnitski A, MacKnight C. Some mathematical models of frailty and their clinical implications. *Rev Clin Gerontol* 2002;12:109-17.
59. Cesari M, Gambassi G, Abellan van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes *Age Ageing*, 43 (2014), pp. 10-12
60. De Witte N, Gobbens R, De Donder L, et al. The comprehensive frailty assessment instrument: development, validity and reliability. *Geriatr Nurs.* 2013;34(4):274–81.
61. Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG et al (2010) The Tilburg frailty indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 11:344–355
62. Gobbens RJ, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. Towards an integral conceptual model of frailty. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(3):175-181. doi:10.1007/s12603-010-0045-6
63. Sezgin, D., Liew, A., O'Donovan, M., and O'Caoimh, R. (2019b). Pre-frailty as a multi-dimensional construct: a systematic review of definitions in the medical literature. *Geriatr. Nurs.* [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.gerinurse.2019.08.004
64. Rosenberg, I. H. (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J. Nutr.* 127, 990S–991S.
65. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330:1769–1775.
66. Morley JE, Vellas B, van Kan GA (2013) Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 14:392–397
67. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011; 12:249–256. [PubMed: 21527165]
68. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39:412–423. [PubMed: 20392703]
69. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin *Front. Aging Neurosci.*, 6 (2014), p. 192
70. Calvani R, Picca A, Marini F, et al. The "BIOmarkers associated with Sarcopenia and PHysical frailty in EldeRly pErsons" (BIOSPHERE) study: rationale, design and methods. *Eur J Intern Med* 2018.
71. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392:2052–90.
72. Rechel B, Grundy E, Robine JM, et al. Ageing in the European Union. *Lancet.* 2013; 381(9874):1312-22.

73. Pianori D., Avaldi V.M., Rosa S., Lenzi J., Ialonardi M., Pieri G., Rossi A., Fantini M.P. How do Community Hospitals respond to the healthcare needs of elderly patients? A population-based observational study in the Emilia-Romagna Region. *Ann Ig* 2018; 30: 317-329
74. Banerjee, S. Multimorbidity-older adults need health care that can count past one. *Lancet* 2015; 385: 587-9
75. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy*. 2018;122(1):4-11. doi:10.1016/j.healthpol.2017.09.006
76. Cesari M, Marzetti E, Thiem U, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of “The end of the disease era”. *Eur J Intern Med*. 2016; 31: 11-14
77. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodriguez-Manas L, Fried LP, Woo J, et al. Physical frailty: ICFSR international clinical practice guidelines for identification and management. *J Nutr Health Aging* 2019;23:771-87.
78. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):731-7.
79. Zucchelli A, Vetrano DL, Marengoni A, et al. Frailty predicts short-term survival even in older adults without multimorbidity. *Eur J Intern Med* 2018.
80. Villani ER, Tummolo AM, Palmer K, et al. Special issue frailty - frailty and atrial fibrillation: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2018.
81. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Di Rosa M, et al. Estimated glomerular filtration rate and functional status among older people: a systematic review. *Eur J Intern Med* 2018.
82. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O’Dowd T, Watt GC. Multimorbidity in primary care: Developing the research agenda. *Fam. Pract*. 2009; 26: 79-80.
83. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition— multimorbidity. *JAMA*. 2012; 307:2493-2494. [PubMed: 22797447]
84. K Barnett, SW Mercer, M Norbury, G Watt, S Wyke, B Guthrie Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study *Lancet*, 380 (2012), pp. 37-43
85. Lenzi, J.; Avaldi, V.M.; Rucci, P.; Pieri, G.; Fantini, M.P. Burden of multimorbidity in relation to age; gender and immigrant status: A cross-sectional study based on administrative data. *BMJ Open* 2016, 6, e012812.
86. Roschelle A, Heuberger RD. The frailty syndrome: A comprehensive review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2011;30:315-68.
87. Sourial N, Bergman H, Karunanathan S, et al. Implementing frailty into clinical practice: a cautionary tale. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 1505-11.
88. Turner G, Clegg A, British Geriatrics S, Age UK, Royal College of General P. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014;43(6):744-7.

89. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management (NICE Guideline 56), 2016.
90. Palmer K, Marengoni A, Russo P, Mammarella F, Onder G. Frailty and drug use. *J Frailty Aging* 2016;5(2):100-3.
91. Elliott RA, Goeman D, Beanland C, Koch S. Ability of older people with dementia or cognitive impairment to manage medicine regimens: a narrative review. *Curr Clin Pharmacol* 2015;10(3):213-21.
92. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, et al. Cognitive frailty: a systematic review of epidemiological and neurobiological evidence of an age-related clinical condition. *Rejuvenation Res* 2015; 18: 389-412.
93. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, Seripa D, Schilardi A, Custodero C, Sardone R, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Giannelli G, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Biopsychosocial frailty and the risk of incident dementia: The Italian longitudinal study on aging. *Alzheimers Dement*. 2019 Aug;15(8):1019-1028. doi: 10.1016/j.jalz.2019.04.013
94. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, van Kan GA, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet S, Ritz P, Dubeau F, Soto ME, Provencher V, Nourhashemi F, Salvá A, Robert P, Andrieu S, Rolland Y, Touchon J, Fitten JL, Vellas B, IANA/IAGG (2013) Cognitive frailty: Rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. *J Nutr Health Aging* 17, 726-734.
95. Ruan Q, Yu Z, Chen M, Bao Z, Li J, He W (2015) Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. *Ageing Res Rev* 20, 1-10.
96. Panza F, Seripa D, Solfrizzi V, Tortelli R, Greco A, Pilotto A, Logroscino G (2015) Targeting cognitive frailty: Clinical and neurobiological roadmap for a single complex phenotype. *J Alzheimers Dis* 47, 793-813.
97. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chélat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M, Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group (2014) A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 10, 844-852.
98. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA: Frailty and cognitive impairment: a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013;12:840-851.
99. Xu Y, Lin Y, Yi L, Li Z, Li X, Yu Y, Guo Y, Wang Y, Jiang H, Chen Z, Svendrovski A. Screening for Cognitive Frailty Using Short Cognitive Screening Instruments: Comparison of the Chinese Versions of the MoCA and Qmci Screen. *Frontiers in Psychology*. 2020 Apr 3;11:558
100. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Sancarolo D, Seripa D, Logroscino G, Baldereschi M, Crepaldi G, Di Carlo A, Galluzzo L, Gandin C, Inzitari D, Maggi S, Pilotto A, Panza F for the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Frailty syndrome and all-cause mortality in demented patients. *The Italian Longitudinal study on Aging*. *Age* 2012;34(2):507-17

101. Roppolo M, Mulasso A, Rabaglietti E (2017) Cognitive frailty in Italian community dwelling older adults: Prevalence rate and its association with disability. *J Nutr Health Aging* 21, 631-636.
102. Shimada H, Makizako H, Lee S, Doi T, Lee S, Tsutsumimoto K, Harada K, Hotta R, Bae S, Nakakubo S, Harada K, Suzuki T (2016) Impact of cognitive frailty on daily activities in older persons. *J Nutr Health Aging* 20, 729-735.
103. Feng L, Zin Nyunt MS, Gao Q, Feng L, Yap KB, Ng TP (2017) Cognitive frailty and adverse health outcomes: Findings from the Singapore Longitudinal Ageing Studies (SLAS). *J Am Med Dir Assoc* 18, 252-258.
104. Kirby SE, Coleman PG, Daley D. Spirituality and well-being in frail and nonfrail older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2004 May 1;59(3):P123-9.
105. Solfrizzi V, Scafato E, Seripa D, Lozupone M, Imbimbo BP, D'Amato A, Tortelli R, Schilardi A, Galluzzo L, Gandin C, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Daniele A, Sabbà C, Logroscino G, Panza F; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Reversible Cognitive Frailty, Dementia, and All-Cause Mortality. *The Italian Longitudinal Study on Aging. J Am Med Dir Assoc* 2017 Jan;18(1):89.e1-89.e8. doi: 10.1016/j.jamda.2016.10
106. Ntanasi E, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Anastasiou CA, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Sakka P, Scarmeas N. Adherence to mediterranean diet and frailty. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2018 Apr 1;19(4):315-22.
107. Maltese G, Corsonello A, Di Rosa M, Soraci L, Vitale C, Corica F, Lattanzio F. Frailty and COVID-19: a systematic scoping review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jul;9(7):2106.
108. Manning E, Gagnon M. The complex patient: A concept clarification. *Nurs Health Sci*. 2017;19(1):13-21.
109. Azzopardi RV, Vermeiren S, Gorus E et al. Linking Frailty Instruments to the International Classification of Functioning, Disability, and Health: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Nov 1;17(11):1066.e1-1066.e11
110. O'Caomh R, Cornally N, Svendrovski A, Weathers E, FitzGerald C, Healy E, O'Connell E, O'Keefe G, O'Herlihy E, Gao Y, O'Donnell R. Measuring the Effect of Carers on Patients' Risk of Adverse Healthcare Outcomes Using the Caregiver Network Score. *The Journal of Frailty & Aging*. 2016 Jan 1;5(2):104-10.
111. Hamilton W, Round J. Identifying frailty in primary care. *BMJ* 2017; 358:j4478. 10.1136/bmj.j4478 28954723
112. Jansen-Kosterink S, Van Velsen L, Frazer S, Dekker-van Weering M, O'Caomh R, Vollenbroek-Hutten M. Identification of community-dwelling older adults at risk of frailty using the PERSSILAA screening pathway: a methodological guide and results of a large-scale deployment in the Netherlands. *BMC public health*. 2019 Dec;19(1):1-9.
113. Ambagtsheer RC, Beilby JJ, Visvanathan R, Dent E, Yu S, Braunack-Mayer AJ. Should we screen for frailty in primary care settings? A fresh perspective on the frailty evidence base: A narrative review. *Prev Med*. 2019;119:63-9.
114. Soong JT, Poots AJ, Bell D. Finding consensus on frailty assessment in acute care through Delphi method. *BMJ Open*. 2016;6:e012904.

115. Rodríguez-Laso Á, O’Caoimh R, Galluzzo L, Carcaillon-Bentata L, Beltzer N, Macijauskiene J, Bacaicoa OA, Ciutan M, Hendry A, López-Samaniego L, Liew A. Population screening, monitoring and surveillance for frailty: three systematic reviews and a grey literature review. *Annali dell’Istituto superiore di sanita*. 2018 Oct 1;54(3):253-62.
116. Royal College of Physicians. Acute Care Toolkit 3: Acute Medical Care for Frail Older people. Mar. 2012 Disponibile su: <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/acute-care-toolkit-3.pdf> [Ultimo accesso il 20 Dicembre 2020]
117. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, et al. Frailty in older population: A brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011; 9:387- 390. [PubMed: 22182814]
118. Ekdahl AW, Sjostrand F, Ehrenberg A, et al. Frailty and comprehensive geriatric assessment organized as CGA-ward or CGA-consult for older adult patients in the acute care setting: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2015. doi.10.1016/j.eurger.2015.10.007.
119. Theou O, Rockwood K (eds): Frailty in Aging. Biological, Clinical and Social Implications. *Interdiscipl Top Gerontol Geriatr*. Basel, Karger, 2015, vol 41, pp 85-94
120. Abbasi M, Rolfson D, Khera AS, Dabravolskaj J, Dent E, Xia L. Identification and management of frailty in the primary care setting. *CMAJ*. 2018;190(38):E1134-e40.
121. Windhaber T, Koula ML, Ntzani E, Velivasi A, Rizos E, Doumas MT, Pappas EE, Onder G, Vetrano DL, Laso AR, Manjas LR et al. Educational strategies to train health care professionals across the education continuum on the process of frailty prevention and frailty management: a systematic review. *Aging clinical and experimental research*. 2018 Dec 1;30(12):1409-15.
122. Roller-Wirnsberger R, Lindner S, Liew A, O’Caoimh R, Koula ML, Moody D, Espinosa JM, van Durme T, Dimitrov P, Benjak T, Nicolaidou E. European Collaborative and Interprofessional Capability Framework for Prevention and Management of Frailty—a consensus process supported by the Joint Action for Frailty Prevention (ADVANTAGE) and the European Geriatric Medicine Society (EuGMS). *Aging Clinical and Experimental Research*. 2020 Jan 1:1-0.
123. Lang D, Hoey C, O’Shea D, Whitty H. National Clinical Programme for Older People: National Frailty Education Programme \"Fundamentals of Frailty\". *International Journal of Integrated Care*. 2018;18(s2):44. DOI: <http://doi.org/10.5334/ijic.s2044>
124. Development of an instrument for the identification of frail older people as a target population for integrated care. *Br J Gen Pract*. 2013;63(608):225-31. DOI:10.3399/bjgp13x664289
125. DL Vetrano. Anno 2020 Stress-Test della Long-Term Care: riflettori accesi su malattie croniche e fragilità. 1-2 Dicembre 2020. Italia longeva per l’invecchiamento e la longevità attiva. Disponibile online su: <https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2020/12/D.-Vetrano.pdf> [Ultimo accesso il 05 Marzo 2021]
126. National Health Service (NHS). Identifying frailty. Disponibile online su: <https://www.england.nhs.uk/ourwork/clinical-policy/older-people/frailty/frailty-risk-identification/> [Ultimo accesso il 05 ottobre 2020]

127. Ruan, S., 2020. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect. Dis.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7)
128. Onder, G., Rezza, G., Brusaferro, S., 2020. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
129. Hewitt J, Carter B, McCarthy K, et al. Frailty predicts mortality in all emergency surgical admissions regardless of age. An observational study. *Age Ageing* 2019; 48: 388–94.
130. O’Caoimh R, Kennelly S, Ahern E, O’Keeffe S, Ortuño RR. COVID-19 and the Challenges of Frailty Screening in Older Adults. *The Journal of Frailty & Aging.* 2020 Jun 11:1-2.
131. National Institute for Health and Care Excellence. NICE updates rapid COVID-19 guideline on critical care. March 25, 2020. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-updates-rapid-covid-19-guideline-on-critical-care> (accessed May 1, 2020).
132. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al. 2020. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicenter, European, observational cohort study. *Lancet Public Health.* [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8)
133. Liotta G, Ussai S, Illario M, O’Caoimh R, Cano A, Holland C, Roller-Winsberger R, Capanna A, Grecuccio C, Ferraro M, Paradiso F. Frailty as the future core business of public health: Report of the activities of the A3 action group of the European innovation partnership on active and healthy ageing (EIP on AHA). *International journal of environmental research and public health.* 2018 Dec;15(12):2843.
134. Rodríguez-Mañas L, García-Sánchez I, Hendry A, Bernabei R, Roller-Wirnsberger R, Gabrovec B, Liew A, Carriazo AM, Redon J, Galluzzo L, Viña J, Antoniadou E, Targowski T, Di Furia L, Lattanzio F, Bozdog E, Telo M. Key messages for a frailty prevention and management policy in Europe from the ADVANTAGE Joint Action Consortium. *J Nutr Health Aging* 2018;22(8):892-897 doi: 10.1007/s12603-018-1064-y.
135. Galluzzo L, Feraldi A, Gruppo di lavoro WP5 della Joint Action ADVANTAGE. Il quadro epidemiologico della fragilità dell’anziano dai risultati della Joint Action europea ADVANTAGE. *Boll Epidemiol Naz* 2020;1(1):19-23 <https://www.epicentro.iss.it/ben/2020/3/ja-advantage>
136. Reeves D, Pye S, Ashcroft DM, et al. The challenge of ageing populations and patient frailty: can primary care adapt? *BMJ.* 2018;362:k3349.
137. Galluzzo L, O’Caoimh R, Rodríguez-Laso Á, Beltzer N, Ranhoff AH, Van der Heyden J, Lamprini-Koula M, Ciutan M, Lopez-Samaniego L, Liew A. Incidence of frailty: a systematic review of scientific literature from a public health perspective. *Ann I Super Sanita* 2018;54(3):239-245 doi: 10.4415/ANN\_18\_03
138. Walters K, Frost R, Kharicha K, et al. Home-based health promotion for older people with mild frailty: the HomeHealth intervention development and feasibility RCT. *Health Technol Assess.* 2017;21:1–128. <https://doi.org/10.3310/hta21730>.
139. Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 2009;55:539e549.

140. Gwyther, H, Shaw, R, Jaime Dauden, E-A, D'Avanzo, B, Kurpas, D, Bujnowska-Fedak, M, Kujawa, T, Marcucci, M, Cano, A and Holland, C (2018) Understanding frailty: a qualitative study of European healthcare policy-makers' approaches to frailty screening and management. *BMJ Open* 8, e018653.
141. O'Caoimh R, Sezgin D, O'Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age and Ageing* 2020, in press.
142. Mair FS, May CR. Thinking about the burden of treatment. *BMJ* 2014; 349: g6680.
143. Hendry A, Vanhecke E, Carriazo AM, López-Samaniego L, Espinosa JM, Sezgin D, O'Donovan M, Hammar T, Ferry P, Vella A, Bacaicoa OA. Integrated care models for managing and preventing frailty: a systematic review for the European Joint Action on Frailty Prevention (ADVANTAGE JA). *Translational Medicine@ UniSa*. 2019 Jan;19:5.
144. The Lancet. The Astana Declaration: the future of primary health care? *Lancet*. 2018; 392:1369. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32478-4
145. Sezgin D, O'Caoimh R, O'Donovan MR, Salem MA, Kennelly S, Samaniego LL, Carda CA, Rodriguez-Acuña R, Inzitari M, Hammar T, Holditch C et al. Defining the characteristics of intermediate care models including transitional care: an international Delphi study. *Aging clinical and experimental research*. 2020 May 19:1-2.
146. Sezgin D, O'Caoimh R, Liew A, O'Donovan MR, Illario M, Salem MA, Kennelly S, Carriazo AM, Lopez-Samaniego L, Carda CA, Rodriguez-Acuña R. The effectiveness of intermediate care including transitional care interventions on function, healthcare utilisation and costs: a scoping review. *European Geriatric Medicine*. 2020 Aug 4:1-4.
147. Hersen, M. (1981). Complex problems require complex solutions. *Behavior Therapy*, 12, 15-29.

## CORRESPONDING AUTHOR

Dr. Domenico Pascucci

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Largo F. Vito 1, 00168 Roma

Email: domenico.pascucci@outlook.it

+39 3884904193