



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA

EVALUACIÓN FISIOLÓGICA DE LA FRAGILIDAD BASADO EN
ALTERACIONES CARDÍACAS EN LA MARCHA Y EN EL EQUILIBRIO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:
LESLI AIDE ALVAREZ MILLÁN

DIRECTOR DE TESIS
DR. RUBÉN FOSSIÓN
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES
COMITÉ TUTOR
DRA. CLAUDIA LERMA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
DR. MARKUS MÜLLER
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

CD. MX. JUNIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

,

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal

Secretario: Dr. Ruben Yvan Maarten Fossion

Vocal: Dra. Susana Angélica Castro Chavira

Vocal: Dr. Jesús Gerardo Hernández Falcón

Vocal: Dra. Isabel Arrieta Cruz

La tesis se realizó en Centro de Ciencias de la Complejidad (C3), UNAM.

TUTOR DE TESIS:

Dr. Rubén Fossión
Instituto de Ciencias Nucleares

Reconocimientos

Agradezco y dedico esta tesis a mi familia, por todo su amor, cariño y por estar conmigo y apoyarme siempre.

Agradezco a mi tutor por guiarme durante todo mi doctorado, por estar siempre disponible para ayudarme y especialmente por enseñarme su propia visión de hacer ciencia. También por encaminarme a afrontar nuevos retos.

Al Dr Jesús Rivera, por enseñarme geriatría desde una perspectiva clínica y muy orientada al paciente, por aceptarme como oyente en sus consultas de geriatría, por sus consejos y gran ayuda en general, y por guiar y contribuir al proyecto con sus ideas.

A mis co-tutores: Dra Clauida Lerma y Dr Markus por retomar mi proyecto, por el tiempo que me dedicaron y contribuir con sus ideas. A la Dra Claudia Lerma por confiar en mí, por darme claridad sobre los puntos a mejorar sobre mi aprendizaje y el desarrollo de mi proyecto. Y por su interés genuino en mi desarrollo, lo valoro mucho.

A la Dra Rosa, Dra Argelia, Daniel y Catalina, por su gran ayuda durante la recolección de datos, por las reuniones y momentos compartidos y por su interés en el proyecto.

A mis sinodales: Dr Pedro Miramonte, Dr Rubén Fossion, Dra Susana Castro, Dr Jesús Hernández y Dra Isabel Arrieta, por leer mi tesis y darme valiosos consejos sobre mi trabajo escrito y el proyecto en general.

A los pacientes, por su aceptar participar en el estudio y haberse tomado el tiempo de asistir. Sin ellos este proyecto sería imposible.

A Adriana Robles por su amistad y siempre disposición a ayudarme a despejar mis dudas de medicina.

A mis compañeros y amigos: Eli, Moni, Lou, Rafa, Adri, Norberto, Esther por el apoyo moral, por escucharme, aconsejarme en todo lo que implica estudiar un doctorado.

Resumen

La fragilidad es un síndrome asociado a la edad, en el cual las reservas fisiológicas se encuentran disminuidas y existe una menor resistencia ante eventos estresores (como una gripe, una enfermedad o una intervención quirúrgica). Esto se puede interpretar como vulnerabilidad ante ciertos eventos, la cual es resultado de la acumulación de alteraciones en múltiples sistemas fisiológicos y a diferentes niveles (celular, molecular, órgano, sistema).

Se han propuesto diversos índices, escalas y biomarcadores para evaluar la fragilidad (fenotipo de fragilidad, índice de fragilidad, escala clínica de fragilidad, escala de Edmonton, entre otras), sin embargo, no existe un estándar de oro que sea utilizado de manera general tanto en los consultorios clínicos como en la investigación científica. Esto se debe a que la fragilidad es un síndrome multisistémico, multifactorial y que se da a diferentes niveles. Además, la fragilidad es un espectro, lo que significa que hay diferentes grados: tempranos, intermedios y avanzados. Algunas escalas son muy buenas para detectar la fragilidad en estados avanzados (cuando ya se presentan los síntomas), sin embargo, son incapaces de detectar la fragilidad temprana. Siendo que en este punto la fragilidad puede ser reversible o se puede intervenir para ralentizar su avance. Adicionalmente, uno de los conceptos clave de la fragilidad es la presencia de un evento estresor. Ya que si la fragilidad es temprana y la persona no se ve en la necesidad de superar algún evento estresor, es decir, si no se reta a sus mecanismos homeostáticos, la fragilidad puede permanecer imperceptible e indetectable. Todas estas características hacen que la fragilidad sea un síndrome complejo de estudiar y cuantificar.

En este proyecto se analizaron alteraciones fisiológicas y biomecánicas y se exploró una manera de evaluar la fragilidad a través del análisis de regulación de mecanismos homeostáticos. El objetivo principal fue analizar las alteraciones en el sistema nervioso autónomo (que representa uno de los sistemas fisiológicos del cuerpo que se adaptan ante eventos estresores) y la biomecánica de la marcha (que da información sobre la funcionalidad de las personas). También se analizó el perímetro de pantorrilla (que da información anatómica de la masa muscular).

Se levantó una base de datos de 89 personas donde se midieron de manera simultánea electrocardiograma, onda respiratoria y aceleración triaxial durante tres fases experimentales: la primera fue permanecer 5 minutos de pie en reposo (fase basal), luego se les pidió recorrer una distancia de 160m (fase de caminata) y nuevamente 5

minutos de pie en reposo (fase de recuperación). Este tipo de protocolo de estímulo respuesta permitió estudiar la adaptación y recuperación ante un evento estresor. Se estudiaron 4 grupos C1 (adultos jóvenes), C2 (adultos de mediana edad), nF (adultos mayores no frágiles) y F (adultos mayores frágiles), lo cual nos permitió analizar un efecto de cambios con la edad y con la fragilidad.

Algunos de los resultados más importantes fueron: los adultos mayores frágiles tuvieron una caminata notablemente más lenta con respecto a todos los grupos. Adicionalmente, mostraron una respuesta autonómica disminuida ante el estresor de caminar, es importante notar que tal estresor representa una actividad cotidiana en el adulto mayor (caminar 1-2 cuadras). Algunos de los parámetros de evaluación del sistema nervioso autónomo (parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca como frecuencias bajas, frecuencias altas, balance simpátovagal, desviaciones estándar de gráficas de Poincaré, entropía muestral y α_1) mostraron una regulación disminuida con la edad y aún más con la fragilidad. Además, los adultos mayores frágiles tuvieron una tasa respiratoria aumentada en comparación con los otros grupos (C1, C2 y nF). Esos parámetros de variabilidad también mostraron ser potenciales biomarcadores no invasivos de fragilidad. En cuanto a la biomecánica de la marcha, se encontró que los adultos mayores frágiles, tienen una marcha poco eficiente y funcional, con velocidades bajas y alto riesgo de caída. Los adultos mayores no frágiles, tuvieron una velocidad comparable con los grupos más jóvenes. Además, una diferencia importante fue que ellos preservan mecanismos compensatorios que les dan la posibilidad de emplearlos para compensar por alteraciones debidas al envejecimiento, por ejemplo, caminan con longitud de paso menor pero compensan aumentando la cadencia. Los frágiles no fueron capaces de emplear estos mecanismos ya que no cuentan con suficientes reservas fisiológicas y energía. El análisis de regresión lineal de velocidad y perímetro de pantorrilla y grupos, mostró que los cambios en la velocidad podrían no depender del volumen muscular sino de la contracción muscular, para la población de este estudio.

Las estrategias utilizadas para analizar la biomecánica de la marcha así como los resultados obtenidos, nos permitieron proponer una alternativa para evaluar la fragilidad, la cual consiste en examinar la capacidad compensatoria de mecanismos regulatorios tanto biomecánicos como fisiológicos. Esta aproximación tiene la ventaja de permitir una evaluación multisistémica y dinámica de la fragilidad que se puede evaluar bajo un protocolo de estímulo respuesta.

Abstract

Frailty is an age-associated syndrome characterized by diminished physiological reserves and reduced resistance to stressors (such as the flu, illness, or surgery). This can be interpreted as vulnerability to certain events resulting from the accumulation of alterations in multiple physiological systems at various levels (cellular, molecular, organ, and system).

Various indices, scales, and biomarkers have been proposed to assess frailty (frailty phenotype, frailty index, clinical frailty scale, Edmonton scale, among others). However,

there is no gold standard that is widely used in clinical settings or scientific research. This is because frailty is a multisystemic and multifactorial syndrome that occurs at different levels. Additionally, frailty is a spectrum, meaning there are different degrees: early, intermediate, and advanced. Some scales are effective in detecting frailty in advanced stages (when symptoms are already present), but they are unable to detect early-stage frailty, which may be reversible or amenable to interventions to slow its progression. Furthermore, a key concept of frailty is the presence of a stressor event. If frailty is in its early stages and the person does not face any stressor events that challenge their homeostatic mechanisms, frailty may remain imperceptible and undetectable. All these characteristics make frailty a complex syndrome to study and quantify.

In this project, physiological and biomechanical alterations were analyzed, and an approach to evaluating frailty through the analysis of homeostatic mechanism regulation was explored. The main objective was to analyze alterations in the autonomic nervous system (which represents one of the body's physiological systems that adapt to stressors) and gait biomechanics (which provides information about functional capacity). Additionally, calf circumference (providing anatomical information on muscle mass) was also analyzed.

A database of 89 individuals was created, and simultaneous measurements of electrocardiogram, respiratory waveform, and triaxial acceleration were taken during three experimental phases: 5 minutes of standing at rest (baseline phase), walking a distance of 160m (walking phase), and 5 minutes of standing at rest again (recovery phase). This type of stimulus-response protocol allowed for studying adaptation and recovery in response to a stressor event. Four groups were studied: C1 (young adults), C2 (middle-aged adults), nF (non-frail older adults), and F (frail older adults), enabling the analysis of age and frailty-related changes.

Some of the most important findings were as follows: frail older adults showed significantly slower walking speed compared to all other groups. Additionally, they exhibited a decreased autonomic response to the walking stressor, noteworthy since walking represents a daily activity for older adults (e.g., walking 1-2 blocks). Parameters related to autonomic nervous system evaluation (such as low frequencies, high frequencies, sympathovagal balance, standard deviations of Poincaré plots, sample entropy, and α_1) demonstrated decreased regulation with age and even more so with frailty. Frail older adults also exhibited an increased respiratory rate compared to the other groups (C1, C2, and nF). These variability parameters also showed potential as non-invasive biomarkers of frailty. Regarding gait biomechanics, frail older adults demonstrated less efficient and functional gait, characterized by lower walking speeds and a higher risk of falls. Non-frail older adults had comparable walking speed to the younger groups. Additionally, an important difference was that non-frail individuals preserved compensatory mechanisms, allowing them to compensate for age-related alterations (e.g., walking with a shorter stride length but increasing cadence). Frail individuals were unable to employ these mechanisms due to insufficient physiological reserves and energy. Linear regression analysis of walking speed and calf circumference and groups indicated that changes.

Índice general

1. Antecedentes	1
1.1. Envejecimiento	1
1.2. Síndrome de fragilidad	2
1.2.1. Conceptualización	2
1.2.2. Conceptos clave	2
1.2.2.1. Reservas fisiológicas	2
1.2.2.2. Energía disponible y enlentecimiento	3
1.2.2.3. El espectro de fragilidad	4
1.2.2.4. Vulnerabilidad ante estresores (fragilidad invisible)	4
1.2.3. Características	5
1.2.3.1. Multicausal y multifactorial	5
1.2.3.2. Multinivel	5
1.2.3.3. Multiorgánica y multisistémica	6
1.2.4. Evaluación cuantitativa	6
1.2.4.1. Índices y escalas clínicas empíricas	6
1.2.4.2. Biomarcadores moleculares	7
1.2.4.3. Paradigmas estímulo - respuesta	7
1.2.5. ¿Qué no es la fragilidad?	8
1.2.6. ¿Porqué estudiar la fragilidad?	8
1.2.7. ¿Cómo estudiar la fragilidad?	9
1.2.7.1. Perspectiva reduccionista	9
1.2.7.2. Sistema complejo	10
1.2.7.3. Perspectiva sistémica	11
1.2.7.4. Cibernética y teoría de control	11
1.2.7.5. Homeostasis	11
1.2.7.6. Regulación de sistemas	12
1.2.8. Reduccionismo vs complejidad	13
1.2.9. Medicina traslacional	13
1.3. Subsistemas del cuerpo humano	14
1.3.0.1. Perímetro de pantorrilla	14
1.3.0.2. Marcha	14
1.3.0.3. Sistema nervioso autónomo (SNA)	15

2. Proyecto doctoral	29
2.1. Planteamiento del problema	29
2.2. Pregunta de investigación	29
2.3. Hipótesis	29
2.4. Objetivo general	30
2.5. Objetivos específicos	30
3. Materiales y métodos	31
3.1. Participantes del estudio	31
3.1.1. Descripción de la escala FRAIL	32
3.1.2. Descripción de la escala clínica de fragilidad	32
3.2. Descripción de los participantes	32
3.3. Diseño experimental	33
3.4. Materiales	35
3.5. Cálculo de parámetros	35
3.5.1. Parámetros de la marcha	35
3.5.2. Parámetros de respuesta de la frecuencia cardíaca	36
3.5.3. Parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca	36
3.6. Análisis estadístico	37
4. Resultados	41
4.1. Descripción de participantes del estudio	41
4.2. Relación entre la velocidad de la marcha y perímetro de la pantorrilla	42
4.3. Análisis de la marcha	44
4.4. Sistema Nervioso Autónomo	44
4.4.1. Frecuencia cardíaca promedio	44
4.4.2. Respuesta de la frecuencia cardíaca	45
4.4.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca	46
4.4.4. Posibles biomarcadores cardíacos de fragilidad	48
5. Discusión	51
5.1. Relación entre la velocidad de la marcha y perímetro de la pantorrilla	51
5.2. Análisis de la marcha	52
5.2.1. Interpretación de compensación	52
5.2.2. Regulación de variables	53
5.3. Sistema Nervioso Autónomo	53
5.3.1. Frecuencia cardíaca promedio	53
5.3.2. Respuesta de la frecuencia cardíaca	54
5.3.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca	54
5.3.4. Posibles biomarcadores cardíacos de fragilidad	55
5.4. Propuesta de metodología multisistémica y dinámica para evaluar la fragilidad	55
6. Conclusiones	57

Bibliografía	59
A. Artículo 1	67
B. Artículo 2	97

Antecedentes

1.1. Envejecimiento

El envejecimiento es un fenómeno natural que afecta a todas las personas en el mundo. Se da de manera progresiva empezando por la acumulación de daños a nivel molecular que provienen de daños genéticos o ambientales (ver Figura 1.1). Dichas alteraciones se dan de manera aleatoria pero son reguladas por mecanismos genéticos, de reparación y de mantenimiento. Estos daños a su vez llevan a la acumulación de defectos a nivel celular. La cantidad de estos defectos puede ser mayor o menor dependiendo de la alimentación y la calidad de vida de la persona. Finalmente, la acumulación de daños a distintos niveles se expresa en el organismo mediante fragilidad, discapacidad y/o enfermedades asociadas a la edad (Kirkwood, 2005).

El envejecimiento se puede definir como una disminución progresiva en la funcionalidad de la persona, junto con un aumento en la mortalidad con el tiempo. Muchos de los sistemas y procesos que funcionaban eficientemente en la juventud continúan operando en la vejez, sin embargo, disminuyen su efectividad. Dos de las capacidades importantes que disminuyen son la adaptación y la resistencia al estrés (Deisboeck and Kresh, 2007).

Interesantemente, el envejecimiento comparte el mismo camino causal con algunas enfermedades relacionadas a éste. Lo cual no es sorprendente, ya que las enfermedades son una de las consecuencias más destacadas del envejecimiento, sin embargo en el envejecimiento se producen muchos otros cambios no catalogados como enfermedades. A su vez, muchas enfermedades crónicas que suelen ser asociadas al envejecimiento, afectan también a los jóvenes (Halter, 2009). Por lo que el envejecimiento es algo más complejo y no es sinónimo de estas enfermedades. De hecho, si se lograra curar dichas enfermedades, las personas no dejarían de envejecer (Mossman, 2014).

A nivel fisiológico o sistémico, se pueden mencionar diferentes cambios relacionados a la edad, por ejemplo: pérdida de peso y masa muscular, aumento y redistribución de la grasa, adelgazamiento de la piel, debilitamiento de huesos, pérdida de funciones sensoriales, motoras, cognitivas, capacidad autonómica (Shiogai et al., 2010), pulmonares

y capacidad de ejercitarse. En menor grado también se pierden funciones endócrinas (Boulpaep et al., 2009). Sin embargo, no todos los adultos mayores presentan todos los síntomas mencionados y principalmente, no les ocurre al mismo tiempo. Por lo que a este nivel sería complicado definir el envejecimiento por edad y por síntomas.

El envejecimiento es heterogéneo. Aunque hay una lista específica de deficiencias y alteraciones que se dan en adultos mayores a 60 o 65 años, ésta puede cambiar de persona a persona. Aún así, es extremadamente raro encontrar a una persona de 80 años que haya evitado todos estos problemas (Halter, 2009).

Dicho de otro modo, aunque existen ciertas regularidades en el proceso de envejecimiento, éste no es uniforme, por lo que no es predecible cuáles serán las principales alteraciones que tendrá el adulto mayor de manera individual, así que el envejecimiento no puede ser simplemente caracterizado. Tal complejidad proviene de diversas fuentes, por un lado, están los factores aleatorios que se mencionan en la figura 1.1 y, por otro lado, el envejecimiento se da a varios niveles: molecular, celular y fisiológico los cuales están interconectados y además interactúan entre sí de maneras complejas y a menudo interdependientes, lo cual genera diferentes maneras de envejecer.

1.2. Síndrome de fragilidad

1.2.1. Conceptualización

La fragilidad se conceptualiza teóricamente como un síndrome predominantemente biológico de disminución de reservas fisiológicas y resistencia a estresores, las cuales son resultado de declives acumulativos en múltiples sistemas fisiológicos, y que causan resultados adversos (Fried et al., 2001). Como se mencionó en la sección de envejecimiento y en la Figura 1.1, la acumulación de daños a nivel celular y molecular llevan a un declive funcional que muchas veces se expresa mediante el síndrome de fragilidad (Kirkwood, 2005).

Las personas que presentan este síndrome son particularmente vulnerables a presentar desenlaces negativos como: discapacidad, dependencia, institucionalización, caídas, lesiones, enfermedades agudas, hospitalizaciones, recuperación lenta o incompleta ante enfermedades y hospitalizaciones (Kirkwood, 2005).

1.2.2. Conceptos clave

1.2.2.1. Reservas fisiológicas

Como se mencionó en la sección de envejecimiento, con la edad, ocurren cambios en el organismo a varios niveles: fisiológico, en órganos, bioquímicos y moleculares. Además, las reservas fisiológicas y la capacidad funcional disminuyen (Kirkwood, 2005), lo cual tiene como consecuencia que los adultos mayores son más vulnerables ante estresores que los jóvenes. A este proceso se le llama *homeostenosis* y se detalla en

la Figura 1.2, donde se representa un modelo en el cual un organismo tiene dos tipos de reservas fisiológicas (las disponibles y las que están en uso). Ambas sirven para ayudar al organismo a mantener su equilibrio interno (*homeostasis*), sin embargo, las segundas (que están en uso) son aquellas que se consumen cuando el organismo presenta daños en órganos o sistemas, que pueden ser debidos al envejecimiento natural o a enfermedades. Las reservas fisiológicas disponibles, se usan cuando ocurren eventos estresores internos o externos adicionales como un accidente o enfermedades nuevas. De manera que mantener la homeostasis es un proceso dinámico que tiene que ver con la edad pero también con la disponibilidad de reservas fisiológicas (Taffett, 2003; Taffett, 2020).

Cuando una persona presenta varias alteraciones simultáneamente, hace uso de una buena parte de sus reservas fisiológicas, por lo que las que quedan disponibles se reducen todavía más que en el envejecimiento “normal”. En este punto la persona se considera frágil, y ya no es capaz de *compensar* por los cambios debidos al envejecimiento natural, pues no tiene suficientes reservas fisiológicas (Ferrucci and Fabbri, 2018; Ferrucci et al., 2020).

Es importante notar que esto se puede dar en diferentes edades, si por ejemplo una persona de 60 años ya presenta varias alteraciones, a pesar de ser relativamente joven, ya podría ser frágil, por lo que la fragilidad no se da únicamente con el envejecimiento, e inclusive puede haber casos exitosos donde el adulto mayor a una edad avanzada no sea todavía frágil.

1.2.2.2. Energía disponible y enlentecimiento

No sólo los procesos homeostáticos disminuyen con la edad, también la energía disponible es menor en los adultos mayores (Schrack et al., 2010). En la Figura 1.3 se muestra un modelo de la energía total disponible que tiene una persona durante 24 horas. La energía se representa con una caja que está dividida en diferentes secciones, cada una mostrando los diferentes procesos en los cuales se utiliza.

La sección 1 se ocupa para mantener la homeostasis, la 2 para combatir enfermedades o llevar a cabo una caminata eficiente, la 3 para actividades físicas y cognitivas y la 4 se destina a la absorción de alimentos y regulación de la temperatura corporal (Schrack et al., 2010).

Las cajas suelen ser más pequeñas para los adultos mayores que para los jóvenes, representando esto que los últimos tienen mayor energía disponible. Adicionalmente, los adultos mayores suelen gastar más energía para realizar sus actividades diarias ya que, debido al envejecimiento, han perdido eficiencia en procesos biomecánicos, fisiológicos y metabólicos, por lo que llegan más fácilmente al punto de fatiga que se muestra en el punto 5 de la figura. Cuando la persona ha llegado a ese punto, se manda una señal al cerebro que indica que están cerca de ocupar toda su energía disponible, y como consecuencia, empiezan a caminar más lento para ocupar menos energía (Schrack et al., 2010).

1.2.2.3. El espectro de fragilidad

El síndrome de fragilidad abarca una amplia gama de estados de salud, que inicia con la pérdida de reservas fisiológicas (Dapp et al., 2014; Mulla and Montgomery, 2020). En la figura 1.4 podemos ver un espectro que va desde un estado robusto (muy saludable, donde todavía no hay fragilidad) hasta el último estadio, que es lamentablemente la muerte. Entre estos dos, hay muchos otros estados intermedios. La fragilidad no ocurre de manera binaria, sino que se va generando gradualmente. La persona que era robusta va perdiendo reservas fisiológicas, hasta que llega a un punto en el que entra en el espectro de fragilidad, si no tiene todavía un grado avanzado, puede aparentar no serlo (Dapp et al., 2014). Si las reservas fisiológicas siguen disminuyendo, la persona empieza a ser cada vez más vulnerable ante eventos estresores y tiene mayor riesgo de empezar a perder capacidades funcionales. En grados avanzados de fragilidad, la persona tiene muy pocos recursos y presenta grandes riesgos de ser discapacitada o dependiente. En este punto es muy probable que la persona sufra de complicaciones clínicas que lo lleven a una recuperación lenta o nula.

1.2.2.4. Vulnerabilidad ante estresores (fragilidad invisible)

Uno de los conceptos clave de la definición de fragilidad es la vulnerabilidad aumentada ante estresores (infección aguda, enfermedad, intervención quirúrgica). Se hipotetiza que esta vulnerabilidad es resultado de la desregulación de interacciones de múltiples funciones fisiológicas de un sistema complejo adaptativo (Varadhan et al., 2008; Lipsitz, 2002; Fried et al., 2005). De manera que ante un evento estresor, el organismo busca adaptarse y dependiendo del estado del organismo, sus capacidades y el tamaño del estresor, logrará o no adaptarse a este. Por lo que, para evaluar esto, es necesario poner a prueba al sistema ante un evento estresor y analizar cómo se regula, lo cual implica evaluar de manera dinámica. La mayoría de evaluaciones de fragilidad se llevan a cabo en condiciones de reposo, y en estos casos la desregulación fisiológica podría ser muy sutil e indetectable.

De acuerdo a la Figura 1.4, si vemos el espectro de fragilidad, podemos observar que en estados tempranos, la persona todavía muestra funcionalidad y tiene reservas fisiológicas que lo ayudan a mantener su homeostasis, sin embargo la persona ya es frágil. Esto quiere decir que si se le presenta un estresor “simple o pequeño” como una gripe, sus reservas fisiológicas le permitirán recuperarse adecuadamente, sin embargo, ante un estresor más “grande” como una intervención quirúrgica, la persona ya podría evidenciarse como frágil. Sin evento estresor importante, la fragilidad de esta persona podría permanecer “invisible” (Lang et al., 2009; Dapp et al., 2014).

Si ahora nos vamos al otro extremo del espectro (antes de que la persona sea completamente discapacitada), la persona ya presenta un grado avanzado de fragilidad, por lo que mostrará síntomas claros y detectables en un consultorio clínico, además, un pequeño estresor como una gripe podría llevarle a una recuperación lenta y complicada (Dapp et al., 2014).

1.2.3. Características

Hasta la fecha no existe una evaluación cuantitativa universalmente usada para detectar la fragilidad. Se han propuesto múltiples índices y escalas (el fenotipo de fragilidad, el índice de fragilidad, la escala clínica de fragilidad, la escala de Edmonton, entre otras) (Fried et al., 2001; Rockwood et al., 2005; Chang et al., 2000), algunas de ellas muy exitosas para reconocer la fragilidad en su estado clínico, es decir, cuando ya el adulto mayor presenta síntomas claros de fragilidad, sin embargo, dichos índices y escalas no son capaces de reconocer pacientes frágiles en estados tempranos (Lang et al., 2009). Esto podría deberse a que en las propuestas para evaluar la fragilidad, no siempre se toman en cuenta algunas de las características clave de este síndrome como la multifactorialidad asociada, la naturaleza multisistémica y multinivel así como la vulnerabilidad aumentada ante eventos estresores. En las siguientes secciones se explicarán estas características.

1.2.3.1. Multicausal y multifactorial

Hasta la fecha no se conoce él o los mecanismos que desencadenan la fragilidad. Históricamente la investigación de este síndrome se ha enfocado principalmente en mecanismos biológicos (Hale et al., 2019), sin embargo, se sabe también que hay factores de riesgo no biológicos que han sido asociados al desarrollo del síndrome, por ejemplo: fumar, ser mujer, obesidad, etnia, bajo nivel socioeconómico y menor nivel de educación (ver figura 1.5) (Feng et al., 2017; Taylor et al., 2023).

1.2.3.2. Multinivel

La fragilidad se da a varios niveles (Fried et al., 2005; Angulo et al., 2020), iniciando con alteraciones a nivel celular y molecular como la disfunción mitocondrial, fallas en la comunicación entre células y la senescencia celular. Las cuales a su vez llevan a la *emergencia* de nuevas alteraciones a un nivel superior (sistémico), con alteraciones en el sistema músculo esquelético, en el sistema metabólico y en los sistemas que responden al estrés como el eje hipotalámico pituitario adrenal, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune innato. Finalmente, las interacciones que se dan entre estos sistemas que ya no funcionan adecuadamente, llevan a la *emergencia* de síntomas clínicos reconocibles en personas frágiles, como son: caminar lento, debilidad, pérdida de peso involuntario, fatiga y poca actividad física (ver Figura 1.6) (Fried et al., 2021). Esta imagen muestra una similitud con el camino causal del envejecimiento (Figura 1.1), donde a partir de la acumulación de daños aleatorios moleculares, *emergen* alteraciones a nivel celular y de tejido, las cuales llevan al envejecimiento, enfermedades asociadas a este y discapacidad.

1.2.3.3. Multiorgánica y multisistémica

La fragilidad es multiorgánica y multisistémica, pues quien la presenta suele tener fallas en más de 2 órganos y sistemas (Walston, 2004; Clegg and Young, 2011; Morley et al., 2013; Angulo et al., 2020). En la figura 1.7, del lado izquierdo se muestran dos enfermedades “uni sistémicas”, una cardiopatía y una falla renal, en éstas, aunque pueda haber fallas en otros órganos, domina notablemente la falla en el corazón y en el riñón. En enfermedades uni sistémicas puede ocurrir que, al haber una sola falla dominante, otro órgano compense y ayude al sistema a salir adelante. En cambio en una enfermedad multiorgánica, son varios los órganos que presentan fallas y no necesariamente hay alguno dominante, inclusive, puede ocurrir que ninguna de estas fallas sea suficientemente grande como para manifestarse mediante síntomas clínicos o presente la necesidad de una intervención quirúrgica, sin embargo, puede ocurrir que, ante alguna situación de estrés interno o externo, el sistema completo se encuentre vulnerable y no haya más órganos que puedan ayudar a compensar, ya que son varios los que ya presentan alteraciones.

1.2.4. Evaluación cuantitativa

La fragilidad se da en múltiples niveles (Figura 1.6), iniciando por daños celulares y moleculares que llevan a la emergencia de nuevas alteraciones a nivel órgano y sistema. En etapas avanzadas, la acumulación de tales alteraciones más las fallas en los mecanismos homeostáticos se manifestarán en síntomas clínicos reconocibles (Fried et al., 2021).

Esto hace que la fragilidad sea un síndrome complejo de estudiar y de cuantificar, a pesar de esto, se han propuesto múltiples índices, escalas y biomarcadores. Principalmente se utilizan tres estrategias para evaluar la fragilidad: 1) índices y escalas clínicas empíricas, 2) biomarcadores moleculares y 3) estrategias basadas en paradigmas de estímulo-respuesta. La primera estrategia se enfoca en medir el resultado final de la acumulación de alteraciones, es decir, síntomas clínicos. La segunda, también mide acumulación de daños pero a nivel molecular. Finalmente, la tercera estrategia tiene un enfoque distinto, ya no mide daños sino analiza alteraciones en los procesos homeostáticos (Ferrucci et al., 2020). En las siguientes secciones se discutirán los tres caminos.

1.2.4.1. Índices y escalas clínicas empíricas

Históricamente, estas fueron las primeras propuestas para cuantificar el síndrome de fragilidad. Se usan ampliamente tanto en investigación como en los consultorios clínicos. Los dos principales son el fenotipo de fragilidad (Fried et al., 2001) y el índice de fragilidad (Rockwood et al., 2005). Ambos son muy buenos para detectar la fragilidad en un estado donde ya es clínicamente reconocible (fragilidad avanzada), sin embargo, cada uno tiene su propio enfoque acerca de lo que es la fragilidad (Rockwood et al.,

2007). Por un lado, el fenotipo de fragilidad, se basa únicamente en la pérdida de funcionalidad. Toma en cuenta 5 aspectos: enlentecimiento, pérdida de peso involuntario, fatiga, debilidad y poca actividad física. Si la persona presenta 3 o más aspectos, es considerada como frágil.

Por otro lado, el índice de fragilidad no sólo incorpora la pérdida de funcionalidad, sino que se basa en la acumulación de déficits que incluyen una amplia variedad de comorbilidades y discapacidades, como enfermedades crónicas, limitaciones funcionales, déficits cognitivos, síntomas psiquiátricos, problemas sensoriales, entre otros. Al final se suman los puntos obtenidos y se divide entre el total para situar al paciente en una escala de 0 a 1 donde 1 representa a un paciente muy frágil y 0 quien no presentó síntoma alguno. La desventaja de estos índices está por un lado en que el fenotipo de fragilidad sólo se enfoca en un aspecto (funcional), cuando la fragilidad es multifactorial y por otro lado el índice de fragilidad incorpora mucha más información, sin embargo es una lista de 70 aspectos que incluye estudios médicos, por lo que puede resultar costoso y poco práctico para llevar a cabo durante una consulta regular de geriatría.

Se han propuesto otras escalas e índices para tratar de superar los déficits antes mencionados, algunas de las más conocidas son: la escala clínica de fragilidad (Rockwood et al., 2005), la escala Frail (Lopez et al., 2012) o la escala de Edmonton (Rolfson et al., 2006). Estas escalas, sin embargo, tienen ítems que pueden ser subjetivos al evaluador y no toman en cuenta información fisiológica.

1.2.4.2. Biomarcadores moleculares

Una segunda aproximación para evaluar cuantitativamente la fragilidad ha sido mediante biomarcadores moleculares. El objetivo de éstos es analizar daños o alteraciones, es decir, se miden los valores de algunas biomoléculas y se analiza si están en rangos normales o presentan alguna desviación, lo cual suele indicar desregulación en el cuerpo humano (Saedi et al., 2019). Los biomarcadores moleculares son muy útiles para detectar alteraciones tempranas (pues se dan a nivel microscópico) que han sido correlacionadas con la fragilidad, sin embargo, éstas medidas suelen llevarse a cabo en condiciones de reposo, sin la presencia de un evento estresor, que como se mencionó anteriormente, es un aspecto clave en el síndrome de fragilidad. Otra desventaja de este tipo de medición es que se trata de una medida estática, que no da información completa sobre la dinámica subyacente del proceso regulatorio que representa (Fossion et al., 2019).

1.2.4.3. Paradigmas estímulo - respuesta

Hasta ahora, ninguna de las dos aproximaciones anteriores da información acerca de los mecanismos que subyacen la vulnerabilidad del organismo ante un evento estresor (Varadhan et al., 2008). Adicionalmente, no se entiende cómo *emergen* los síntomas de fragilidad a partir de la acumulación de daños moleculares o celulares. Es por esto que se ha propuesto una tercera aproximación a la evaluación cuantitativa de la fragilidad. Ésta

consiste en estudiar cómo se recupera el organismo ante un evento estresor, para esto se propone evaluar el tiempo de recuperación ante dicho evento. La primera aproximación propuesta fue un modelo teórico matemático (Varadhan et al., 2008). Posteriormente, otros grupos de investigación han propuesto estudiar la recuperación de personas ante eventos agudos como una arritmia o una convulsión (Olde Rikkert and Melis, 2019). Este protocolo ya incorpora el concepto central de evento estresor, sin embargo, tiene como desventaja la necesidad de que la persona tenga alguna enfermedad crónica que lo lleve a presentar ese evento agudo, por lo que habría una parte de la población que no pueda ser evaluada mediante esta propuesta, también sería complicado rastrear el momento en que se dará el evento o provocarlo. Finalmente, esta evaluación no sería multisistémica, ya que estaría enfocada en un evento específico de alguna enfermedad en particular.

1.2.5. ¿Qué no es la fragilidad?

El concepto de fragilidad, a pesar de ser muy común en nuestra vida cotidiana, no siempre ha sido bien aceptado. Esto se debe a varias razones, por un lado, al estar tan relacionado con la edad de las personas, suele confundirse con envejecimiento, ya que comparten características en común, sin embargo, aunque es menos común, hay jóvenes que presentan fragilidad, por ejemplo jóvenes en situación de calle, adictos a las drogas o sobrevivientes de cáncer en la niñez (Salem, 2013; Piggott et al., 2013; Ness et al., 2015). También existen casos de envejecimiento exitoso, donde adultos mayores de 80 años o más no son frágiles.

La fragilidad en su estado final afecta principalmente la funcionalidad de quien la presenta. Por lo que la fragilidad también suele ser confundida con personas con discapacidad. Sin embargo, no son completamente sinónimos. Esto se puede ver en la imagen 1.8 donde se muestran los resultados del estudio cardiovascular de salud (Fried et al., 2001). Donde se evaluó la fragilidad en 2762 sujetos y se estudiaron quiénes de ellos presentaban discapacidad y comorbilidad. Sólo 100 de los sujetos del estudio (3.6%) eran frágiles y discapacitados.

Finalmente, dada la naturaleza multiorgánica y multisistémica de la fragilidad, normalmente los adultos mayores frágiles presentan múltiples enfermedades, por lo que también podría confundirse con comorbilidad, y en este caso, de acuerdo al estudio, sólo 249 fueron frágiles y presentaban comorbilidades (el 9%) (ver figura 1.8). Por lo que tampoco pueden considerarse sinónimos.

1.2.6. ¿Porqué estudiar la fragilidad?

El síndrome de fragilidad cobra importancia en el consultorio clínico ya que ayuda al médico geriatra a tomar mejores decisiones sobre el pronóstico de un paciente ante alguna intervención complicada, ya que en ocasiones, si la persona tiene un grado avanzado de fragilidad, la cirugía a la que se sometería podría resultar más perjudicial que beneficiosa. Es por esto que existe un gran interés en evaluar de manera completa

y cuantitativa este síndrome. Hasta ahora, aunque hay más de un índice y escala que se usan ampliamente para evaluar la fragilidad, no se ha propuesto uno que logre incorporar las características más importantes de este síndrome.

Adicionalmente, la fragilidad lleva a la pérdida de funcionalidad y a su vez a la dependencia, afectando notablemente la calidad de vida del adulto mayor y volviéndolo particularmente propenso a hospitalizaciones, caídas y mortalidad (Fang et al., 2012). Por lo que la detección temprana de este síndrome puede llevar a la implementación de medidas de prevención primaria y secundaria (Fried et al., 2005) o hasta en algunos casos, la reversión o enlentecimiento del estado de fragilidad (Theou et al., 2011; Kim et al., 2015; Serra-Prat et al., 2017; Travers et al., 2019; Chen et al., 2020). La fragilidad también ha sido propuesta como un predictor de mortalidad (Kojima et al., 2018; Hao et al., 2019).

1.2.7. ¿Cómo estudiar la fragilidad?

1.2.7.1. Perspectiva reduccionista

Durante los siglos XVII y XVIII hubo una gran predominancia por una metodología filosófica y científica llamada reduccionismo. La cual tiene como objetivo estudiar un sistema o fenómeno complicado dividiéndolo en tantas partes como fuera posible, esta metodología también incluye conducir los pensamientos en un orden de empezar con los objetos más simples y fáciles de entender y gradualmente ascender como si fuera paso a paso al conocimiento de lo más complejo [Mitchell, 2009].

El envejecimiento y la fragilidad se han estudiado bajo esta perspectiva. En las secciones anteriores se ha mencionado que ambos se dan en varios niveles (Figuras 1.1, 1.6), con alteraciones que empiezan a nivel microscópico, luego a nivel órgano y sistema, hasta las manifestaciones físicas de la edad y/o fragilidad que son signos y síntomas macroscópicos. De manera que el pensamiento reduccionista lleva a estudiar detalladamente los niveles por separado, en especial, enfocándose en lo celular y molecular. Como resultado se tienen diversos biomarcadores moleculares de fragilidad y envejecimiento [Saedi et al., 2019; López-Otín et al., 2023]. Los cuales pueden ser útiles en la prevención, diagnóstico o evaluación de tratamientos, sin embargo, no dan una visión general de qué son la fragilidad y el envejecimiento, tampoco permiten entender los procesos que ocurren y cómo es que “emergen” síntomas a partir de alteraciones en niveles inferiores (celular y molecular).

El pensamiento reduccionista ha permitido un gran número de avances científicos valiosos, sin embargo, tiene sus limitaciones y ha sido poco exitoso al estudiar cierto tipo de sistemas como el clima, algunas enfermedades o el comportamiento económico, político y cultural de las sociedades. Este tipo de sistemas son llamados sistemas complejos.

1.2.7.2. Sistema complejo

Un sistema complejo se caracteriza por tener un conjunto de componentes simples, las cuales se organizan de manera autónoma, sin un control centralizado, para formar un colectivo que genera patrones, utiliza información, y en algunos casos, evoluciona y aprende (Mitchell, 2009). En un sistema complejo suelen haber varios niveles de organización que van desde lo microscópico hasta lo macroscópico (ver figura 1.9). En cada uno de estos niveles se van dando interacciones entre componentes (subsistemas).

Los sistemas complejos no pertenecen a un área específica del conocimiento, los podemos encontrar en la economía, la biología o sociología. A pesar de esto, presentan características generales como la robustez, resiliencia, adaptabilidad, autoorganización y emergencia.

La emergencia es una propiedad que se da como consecuencia de interacciones no lineales en un nivel de organización y que como resultado de las interrelaciones, surge (*emerge*) un patrón o comportamiento a un nivel de organización superior (Deisboeck and Kresh, 2007).

Un ejemplo de esto ocurre en el cerebro, donde tenemos componentes relativamente sencillas llamadas neuronas, entre las cuales existe una comunicación limitada (interacción), sin embargo, de manera colectiva se dan comportamientos globales sofisticados como la percepción, los pensamientos, sentimientos o la conciencia (Mitchell, 2009).

Estos comportamientos emergentes no se pueden explicar fácil o directamente de la interacción “limitada o sencilla” de neuronas. La conciencia, por ejemplo, emergió de la interacción y no era parte del sistema, por lo que si hubiésemos estudiado al cerebro desde una perspectiva reduccionista, no habríamos logrado descifrar esto.

En la fragilidad, también podemos encontrar el fenómeno de *emergencia*. Retomando la Figura 1.6, podemos observar que de la interacción de acumulación de daños a nivel celular y molecular, *emergen* nuevas alteraciones a niveles superiores. Al final, los síntomas clínicos también *emergen* como resultado de interacciones en los niveles inferiores (Fried et al., 2021).

En este tipo de sistemas se suele decir que “el todo es más que la suma de sus partes”. Ya que las componentes son tan importantes como las contribuciones de las interacciones que surgen de las interacciones entre ellas. Por lo cual, dividir el sistema en partes más simples no logra explicar el sistema completo. Además, los sistemas complejos, como lo dice su origen latino “plectere” (entrelazado) suelen ser sistemas entrelazados, difíciles de separar (Mitchell, 2009).

Por lo tanto, han surgido nuevas propuestas para estudiar este tipo de sistemas, ejemplos de ellas son el caos, la biología de sistemas, la economía evolutiva, la teoría de redes, la cibernética, la sinergia y la ciencia de sistemas. Todas éstas buscan explicar cómo puede surgir un comportamiento complejo a partir de grandes colecciones de componentes más simples y las interacciones entre ellos (Mitchell, 2009; Deisboeck and Kresh, 2007).

1.2.7.3. Perspectiva sistémica

La gran cantidad de datos nuevos cuantitativos (genoma, proteoma, physioma, conductoma) ha renovado el interés en nuevas perspectivas que permitan estudiar esta información de manera integrativa para así proponer nuevos modelos más completos y ricos en información (Deisboeck and Kresh, 2007).

Se han utilizado diversas teorías para el estudio de sistemas complejos, incluyendo la teoría general de sistemas, la cibernética (teoría de control) y la teoría de sistemas dinámicos (que abarca conceptos como la no linealidad y el caos). Estas teorías tienen como objetivo reformular un marco coherente que permita elucidar las propiedades de fenómenos biológicos, tales como la organización estructural y funcional, los mecanismos de control regulatorio, así como la robustez y fragilidad del sistema (Deisboeck and Kresh, 2007). La ciencia de sistemas no está restringida a un nivel biológico en particular o a un conjunto de relaciones. Esta perspectiva incluye todo. Permite estudiar una red genética o a una célula como un sistema integrado o al órgano, organismo, unidad familiar, comunidad, nación y biosfera como un sistema integrado. El concepto de totalidad se utiliza para explicar la cohesión y unidad de un propósito mayor (Deisboeck and Kresh, 2007).

1.2.7.4. Cibernética y teoría de control

La cibernética, también conocida como teoría de comunicación y control de retroalimentación regulatorio, es una rama de la teoría general de sistemas que estudia sistemas que pueden ser mapeados usando bucles de retroalimentación negativa o mapeando su estructura. Proviene del término griego *kybernetes*, que significa gobernador o piloto. Esta teoría se enfoca en los mecanismos y relaciones entre diferentes partes de un sistema. La premisa básica es la transferencia de información y relación circular que define la retroalimentación, autoregulación y autopoiesis.

La cibernética también se enfoca en el estudio de cómo los sistemas o subsistemas vivos se autoregulan, controlan y reproducen, y cómo pueden generar otros subsistemas con objetivos y autorregulación propia. La cibernética busca entender la autoorganización en seres humanos, sistemas artificiales y naturales, incluyendo su propio funcionamiento.

La teoría de control es otra herramienta de la teoría de sistemas que se enfoca en el diseño, análisis y optimización de sistemas de control. Se basa en los principios y conceptos de la cibernética, pero se enfoca más específicamente en el diseño y análisis de sistemas de control para regular el comportamiento de sistemas.

1.2.7.5. Homeostasis

Una manera de estudiar la regulación en el cuerpo humano es mediante la homeostasis, es decir, mediante el equilibrio interno. Este equilibrio en una variable fisiológica se da gracias a mecanismos (llamados *homeostáticos*) que ayudan a mantener la es-

tabilidad de dicha variable. Existen dos tipos de variables, las *variables reguladas* y las *efectoras* (o variables controladas). Una variable regulada tiene un sensor que la mantiene en un rango ilimitado de valores, aquellos que son compatibles con la vida. Un ejemplo es la presión sanguínea, la cual no puede tomar cualquier valor y se debe mantener aproximadamente constante. Las variables efectoras modulan a la variable regulada. Por ejemplo el ritmo cardíaco que modula a la presión sanguínea (Modell et al., 2015; Fossion et al., 2019).

Estudiar la regulación entre estos dos tipos de variables permite estudiar la regulación o desregulación de un sistema, si se realiza mediante series de tiempo, permite estudiar la homeostasis de una manera dinámica (Fossion et al., 2019).

1.2.7.6. Regulación de sistemas

Se plantea entonces estudiar la regulación y desregulación de algunos sistemas del cuerpo humano, para seguir entendiendo que ocurre en las personas frágiles que las lleva a ser vulnerables ante estresores (Fossion et al., 2019).

Una manera de estudiar la regulación es a través de los mecanismo de compensación, ya que en etapas iniciales de desregulación, una variable efectora puede ayudar a otras variables efectoras de bajo rendimiento con el objetivo de mantener la variable regulada en su valor óptimo (Álvarez-Millán et al., 2023).

En los primeros años de vida, el ser humano experimenta un desarrollo masivo, luego viene un periodo de estabilidad relativa, donde empieza a haber cambios cognitivos y funcionales, pero en mucha menor medida, en ocasiones parecen imperceptibles. En este periodo, las personas permanecen libres de enfermedades (Blekhman et al., 2008; Olshansky, 2016). Sin embargo, esta estabilidad en realidad es consecuencia de múltiples mecanismos homeostáticos y compensatorios que están activos y ayudan a mantener balances bioquímicos y evitan la pérdida de funcionalidad. En sus múltiples conceptualizaciones, la fragilidad ha sido definida como una compensación fisiológica reducida. La mayoría de las propuestas para evaluar la fragilidad están basadas en medir daños o alteraciones, siendo que esos daños *emergen* clínicamente cuando los mecanismos compensatorios ya no funcionan adecuadamente (Ferrucci and Fabbri, 2018; Ferrucci et al., 2020).

La compensación es un proceso que requiere de energía adicional y reservas fisiológicas (Schrack et al., 2010), por lo que puede ser insostenible de mantener durante largos intervalos de años o décadas. Cuando a la larga el sistema se descompensa, la variable regulada se desvía de su rango normal. Estos patrones de compensación entre variables efectoras y/o variables reguladas que se desvían de un rango normal, pueden ser universales y aplicables a cualquier mecanismo de regulación (Álvarez-Millán et al., 2023).

1.2.8. Reduccionismo vs complejidad

La medicina tradicionalmente se divide en áreas, existe una especialidad para varios de los órganos del cuerpo humano, por ejemplo la cardiología, gastroenterología, neurología, etc., sin embargo, existen enfermedades con varias alteraciones en diferentes órganos y sistemas que no siempre pueden ser abordadas por una única especialidad, un ejemplo de esto es la diabetes. En la Figura 1.10, se muestra cómo en la vida real los organismos suelen tener síntomas variados, que no necesariamente encajan en una sola especialidad, además, los órganos y sistemas suelen interactuar entre sí, por lo que se pueden generar nuevos síntomas que sean resultado de tales interacciones. Las ciencias de la complejidad, se enfocan en estudiar las interacciones entre componentes, así como las propiedades nuevas que *emergen* de las interacciones (Fossion et al., 2019). La fragilidad también es un caso donde las interacciones entre componentes son relevantes, así como la *emergencia* de nuevos patrones, que en este caso son los síntomas. Dentro de las preguntas sin resolver de este síndrome, no se entiende el porqué de la *emergencia* de síntomas. Adicionalmente, se ha explicado en las secciones anteriores que la fragilidad es multisistémica, multiorgánica y multinivel, por lo que un enfoque de complejidad podría aportar al entendimiento de este síndrome y a las preguntas no resueltas.

1.2.9. Medicina traslacional

La fragilidad se ha abordado desde una perspectiva microscópica basándose en biomoléculas que están fuera de un rango previamente definido como “normal”. También se ha abordado mediante una perspectiva macroscópica enfocándose en los signos y síntomas que presenta un paciente cuando asiste a una consulta médica. Sin embargo, no se entiende cómo desde los cambios celulares se llega a las alteraciones sistémicas y luego de esto, a la *emergencia* de los síntomas de fragilidad.

Este proyecto doctoral se centra en estudiar esa fase intermedia, la cual pertenece a lo que se conoce como medicina traslacional. En la medicina existe por un lado la ciencia básica que suele ser reduccionista, se enfoca en estudiar lo microscópico como células o moléculas. Su objetivo es estudiar y entender las causas subyacentes de un fenómeno. Por otro lado está la medicina clínica que se enfoca en atender lo macroscópico, es decir, a los pacientes y sus enfermedades. Sus objetivos son diferentes a la ciencia básica, la medicina clínica se enfoca en el diagnóstico y tratamiento del paciente. En medio de ellas está la medicina traslacional, que es un paso intermedio entre la ciencia básica y la clínica. Se puede interpretar como un puente que conecta lo básico con lo clínico. En la imagen se muestra cómo puede haber un ciclo entre la ciencia básica y la clínica, la primera provee información y la medicina traslacional busca la manera de interpretarla y ocuparla para que sea de utilidad para la vida del paciente, por ejemplo mediante un tratamiento. Como parte de sus objetivos, está el realizar medicina preventiva, y con esto detectar o prevenir de manera temprana las enfermedades.

En la figura 1.11 se muestra un modelo del camino causal de la fragilidad. Como se ha

mencionado anteriormente, no se conoce el mecanismo que desencadena la fragilidad, sin embargo se sabe que hay alteraciones a nivel celular y molecular, las cuales llevan a alteraciones en los mecanismos regulatorios, estos a su vez llevan a la *emergencia* de síntomas y finalmente ocurren los desenlaces negativos (caídas, discapacidad, dependencia y la muerte) (Halter, 2009; Fossion et al., 2019).

Este proyecto doctoral se centró en estudiar el vínculo entre alteraciones a nivel sistémico y la emergencia de síntomas de fragilidad. Esto se realizó estudiando cómo se alteran algunos de los sistemas regulatorios del cuerpo humano, pues la desregulación a nivel sistémico podría llevar a la emergencia de síntomas en personas frágiles.

1.3. Subsistemas del cuerpo humano

Con la finalidad de hacer una aproximación al síndrome de fragilidad de manera sistémica, en este proyecto se propuso estudiar tres subsistemas del cuerpo humano: un aspecto anatómico (tamaño de pantorrilla), un aspecto fisiológico (sistema nervioso autónomo) y un aspecto funcional (biomecánica de la marcha).

1.3.0.1. Perímetro de pantorrilla

La pérdida acelerada de masa (sarcopenia) y fuerza (dinapenia) muscular (Clark and Manini, 2008) son características asociadas al síndrome de fragilidad, pues ambas, llevan a la pérdida de funcionalidad. Una aproximación para medir la masa muscular es mediante el tamaño de la pantorrilla.

1.3.0.2. Marcha

La marcha es un aspecto ampliamente estudiado en la fragilidad, envejecimiento y algunas enfermedades, esto se debe a que nos puede dar una aproximación cuantitativa de la pérdida de funcionalidad, la cual está estrechamente relacionada con el síndrome de fragilidad. Se suelen analizar diversos parámetros como la frecuencia, simetría, regularidad, fase, rotación, velocidad, entre otros. Siendo este último el más común, pues ha mostrado ser una medida confiable, validada, sensible y específica que correlaciona con la habilidad funcional. Ésta refleja tanto cambios funcionales como psicológicos y fisiológicos (Fritz and Lusardi, 2009). Existen diversos estudios que evalúan la velocidad de adultos mayores de poblaciones específicas, sin embargo, se considera que en personas frágiles, la velocidad de la marcha es menor a 0.8 m/s en personas frágiles (Montero-Odasso et al., 2011; Shimada et al., 2010; Abellan Van Kan et al., 2009).

Se ha estudiado qué ocurre con otros parámetros de la marcha con el envejecimiento y la fragilidad (Schwenk et al., 2013). Se ha encontrado que la longitud de paso o zancada disminuyen con la edad y aún más con la fragilidad (McGibbon, 2003; Thaler-Kall et al., 2015). En cuanto a la cadencia, ésta se reduce en las personas frágiles, sin embargo, con el envejecimiento hay estudios que sugieren que se mantiene (Shimada et al.,

2010), mientras que otros sugieren que se aumenta (Shkuratova et al., 2004).

En la literatura se han estudiado diversos parámetros de la marcha, por un lado existen artículos donde se comparan los parámetros por diferentes rangos de edad y comparando con adultos mayores, por otro lado, otros artículos comparan diferentes estatus de fragilidad (no-frágil, pre-fragil y frágil) pero no comparan con adultos jóvenes, con lo cual se pierde de vista una evolución más completa de cómo cambian los parámetros de la marcha con la edad, pero también con la fragilidad. En este proyecto se presentarán los resultados obtenidos para una población que abarca desde los 19 hasta 92 años y toma en cuenta la presencia o ausencia de fragilidad en los adultos mayores.

1.3.0.3. Sistema nervioso autónomo (SNA)

Uno de los sistemas regulatorios que responden ante eventos estresores es el sistema nervioso autónomo. Éste controla diferentes procesos (digestión, metabolismo, presión arterial, etc.), entre ellos la actividad cardíaca a la cual modula induciendo fluctuaciones espontáneas de latido-latido de la frecuencia cardíaca (HR), a esto se le conoce como variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV).

La regulación que ejerce el SNA sobre la actividad cardíaca se puede medir mediante tres estrategias, i) la frecuencia cardíaca promedio, la cual en condiciones normales se mantiene en un rango de 60 a 100 latidos por minuto (bpm, beats per minutes por sus siglas en inglés). El valor promedio es un indicador del estado de salud, ya que si ésta se encuentra fuera de ese rango, el paciente presenta alteraciones conocidas como bradicardia (si $HR < 60$ bpm) o taquicardia (si $HR > 100$ bpm). La frecuencia cardíaca suele cambiar dependiendo de la actividad que se esté realizando, ya que se adapta al requerimiento de sangre en los diferentes órganos, por lo que la siguiente estrategia para evaluar el SNA es mediante ii) la respuesta de la frecuencia cardíaca ante diferentes estímulos (respiración rítmica, caminata, correr, etc.). Esta evaluación permite analizar la frecuencia cardíaca antes, durante y después del estímulo. Finalmente, la tercera estrategia, iii) es mediante la HRV, la cual permite tener una medida aproximada de la regulación del sistema nervioso autónomo (of the European Society of Cardiology et al., 1996).

La HRV se puede calcular mediante diferentes medidas que provienen de diferentes dominios (temporal, frecuencial y no lineal) (of the European Society of Cardiology et al., 1996). La baja HRV medida en el dominio temporal, indica que las fluctuaciones de latido a latido son pequeñas, mostrando poca adaptabilidad cardíaca ante diferentes situaciones. Las medidas de HRV del dominio frecuencial permiten analizar la predominancia del sistema simpático o parasimpático mediante las frecuencias obtenidas. Las frecuencias bajas reflejan tanto al sistema simpático como parasimpático y las frecuencias altas reflejan el sistema parasimpático. Finalmente, las medidas de HRV del dominio no lineal indican qué tan regular es una serie de tiempo y con esto también muestran la adaptabilidad o rigidez del sistema.

La HRV ya se ha estudiado en personas con fragilidad (Chaves et al., 2008; Katayama et al., 2015; Toosizadeh et al., 2021; Romero-Ortuno et al., 2011; Weiss et al., 2010;

[Varadhan et al., 2008](#)). Los artículos muestran que los adultos mayores frágiles presentan fallas autonómicas, es decir, menor HRV con respecto a adultos mayores tanto pre-frágiles como no-frágiles. También se ha reportado pérdida de complejidad en las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca de los adultos mayores frágiles ([Lipsitz, 2002](#)). En cuanto al dominio de la frecuencia, se han reportado resultados contradictorios, por un lado se mostró que las frecuencias altas estaban aumentadas en los adultos mayores frágiles ([Chaves et al., 2008](#)), mientras que otro grupo de investigación ([Katayama et al., 2015](#)) encontró predominancia de frecuencias bajas. Sin embargo, estos estudios se llevaron a cabo en condiciones experimentales distintas, por lo que no son directamente comparables.

La mayoría de los estudios de HRV en adultos mayores se han realizado en condiciones de reposo. Sin embargo, se ha planteado que en personas con fragilidad temprana, los cambios en los sistemas regulatorios podrían ser pequeños e indetectables en condiciones basales ([Varadhan et al., 2008](#)) (es decir, en reposo y/o sin presencia de un estresor).

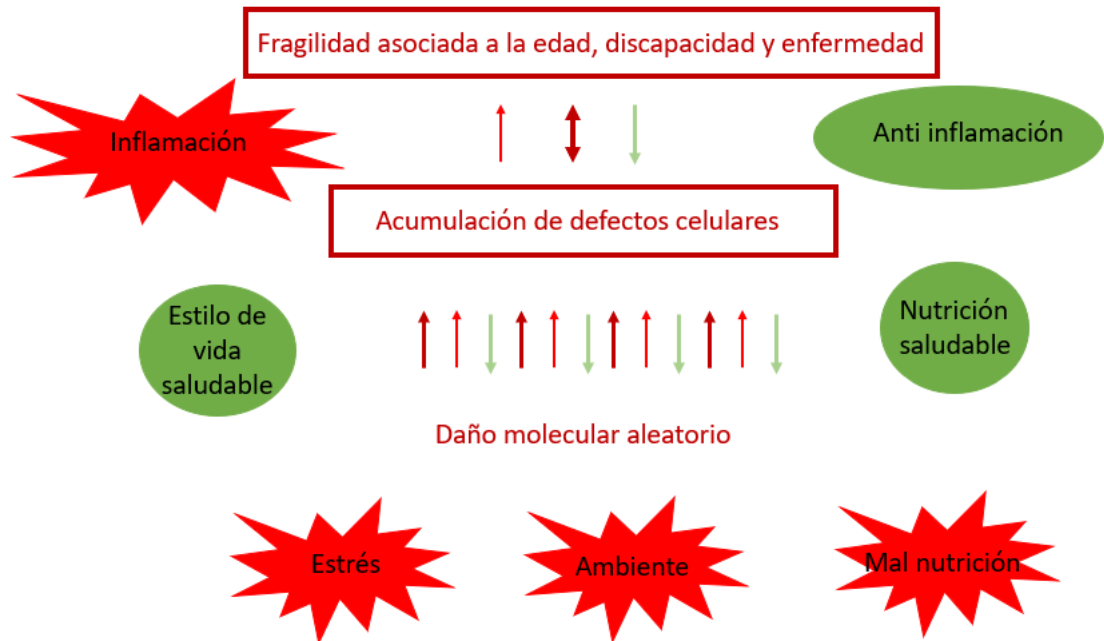


Figura 1.1: Daño y Envejecimiento. En el proceso de envejecimiento ocurre una acumulación a nivel molecular que se da a lo largo de toda la vida. Este daño es intrínsecamente aleatorio, pero la velocidad en que se da la acumulación de daños está regulada por mecanismos genéticos de mantenimiento y reparación. A medida que los defectos celulares se acumulan, los efectos en el cuerpo en su conjunto finalmente se manifiestan como fragilidad, discapacidad y enfermedad relacionadas con la edad. Este modelo tiene en cuenta los efectos genéticos, ambientales y de azar intrínseco en el proceso de envejecimiento. Los efectos genéticos se expresan principalmente a través de las funciones de mantenimiento, mientras que el ambiente (incluyendo la nutrición y el estilo de vida) puede tanto aumentar como ayudar a disminuir la acumulación de daño molecular. Los defectos celulares a menudo causan reacciones inflamatorias, las cuales pueden a su vez exacerbar el daño existente; por lo tanto, los factores inflamatorios y antiinflamatorios pueden desempeñar un papel en la configuración de los resultados del proceso de envejecimiento. Las flechas indican efectos en la acumulación de daño: el color verde refleja efectos positivos que ayudan a contrarrestar los daños y su acumulación; las flechas color rojo indican efectos contrarios. Las flechas en color vino indican el daño que surge como subproducto de reacciones bioquímicas intrínsecas, errores y ruido térmico. Imagen modificada de (Kirkwood, 2005).

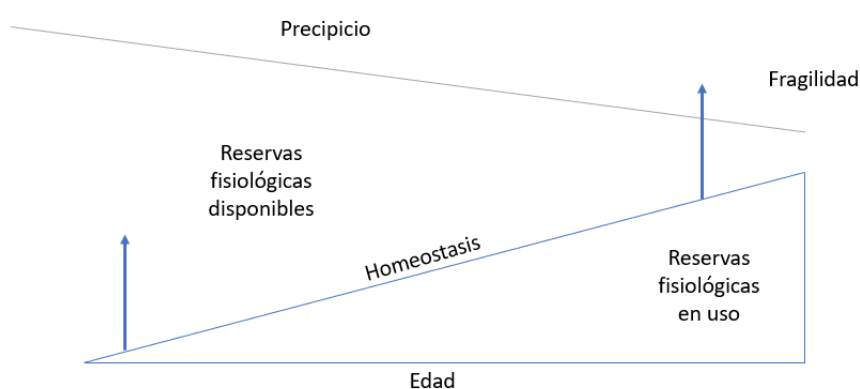


Figura 1.2: Modelo de homeostenosis. Mantener la homeostasis es un proceso dinámico que requiere del uso de reservas fisiológicas. A medida que aumenta la edad, aumentan las reservas empleadas para lograr la homeostasis. Con el envejecimiento, las reservas disponibles parecen haber desaparecido porque ya están siendo utilizadas por el corazón envejecido (u otro órgano o sistema) para compensar los cambios relacionados con la edad o de otro tipo. Como consecuencia el adulto mayor tiene pocas reservas disponibles para emplear ante desafíos posteriores. Imagen modificada de (Taffet, 2020).

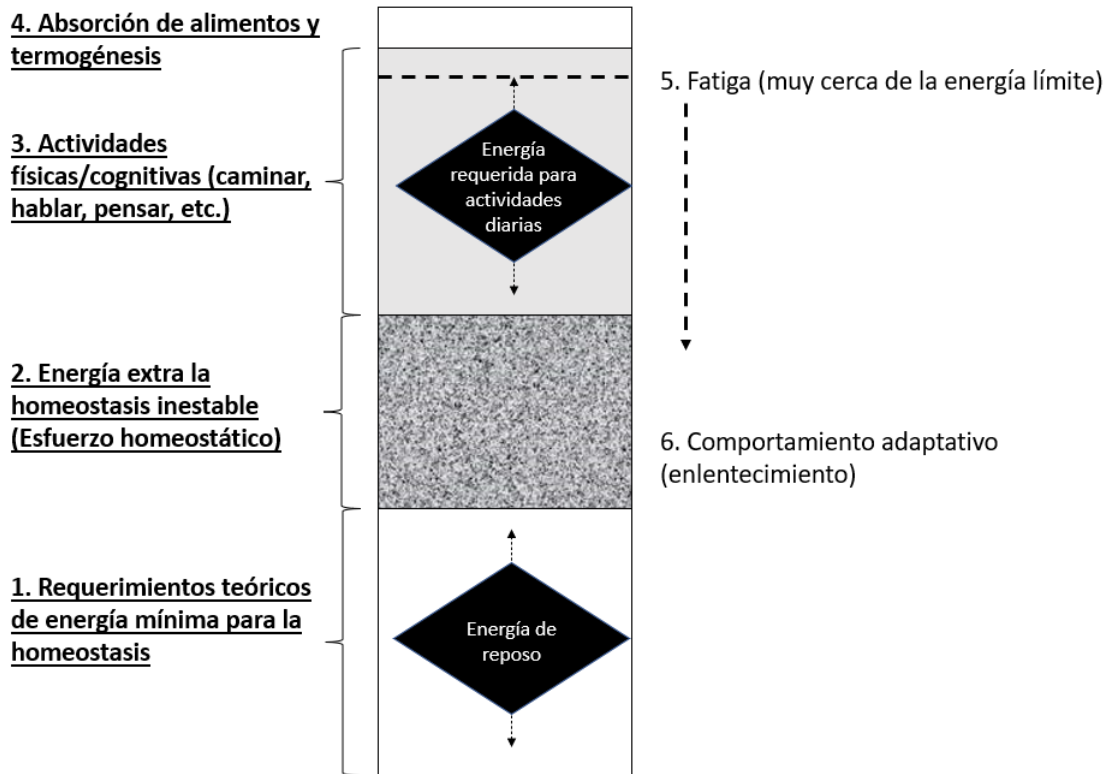


Figura 1.3: Diagrama de energía disponible en un individuo durante 24 horas. La altura de la caja está determinada por el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx), que es la máxima cantidad de energía que un individuo puede gastar durante la actividad física. La caja se divide en secciones. La sección (1) representa la energía mínima teórica requerida para mantener la vida, es decir, la tasa metabólica en reposo (TMR). La sección (2) representa la energía adicional necesaria para mantener la homeostasis inestable. En personas mayores, esto puede reflejar la energía necesaria para combatir múltiples comorbilidades a medida que el cuerpo intenta sanarse a sí mismo, y/o la energía adicional necesaria para realizar tareas físicas debido a una menor eficiencia biomecánica. La sección (3) representa la energía utilizada para las actividades diarias, que van desde las actividades de la vida diaria hasta el ejercicio voluntario. La sección (4) representa la energía necesaria para la digestión de los alimentos y mantener la temperatura corporal. Los adultos mayores tienen menor energía total disponible. Además, se requiere más energía para mantener la homeostasis y realizar tareas diarias debido a una menor eficiencia metabólica y biomecánica, lo que resulta en una menor energía disponible para tareas esenciales relacionadas con la vida independiente y una mayor sensación de fatiga (5). Luego se manda una señal al cerebro de que los recursos energéticos son limitados y que hay necesidad de disminuir el ritmo (6). Imagen modificada de (Schrack et al., 2010).

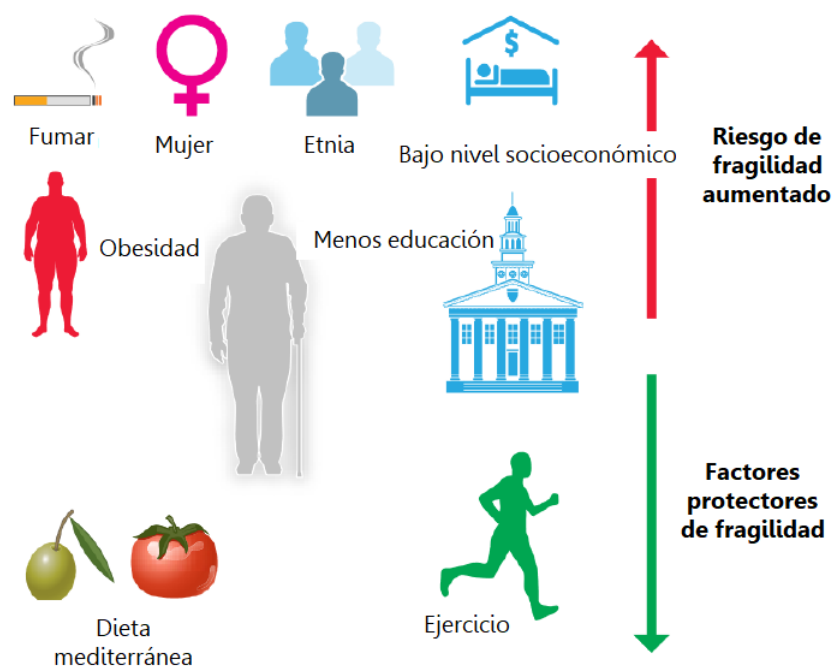


Figura 1.5: Factores de riesgo para el desarrollo de fragilidad. Existen varios factores de riesgo importantes que aumentan la probabilidad de que una persona desarrolle fragilidad. Estos incluyen el sexo (femenino), la etnicidad no blanca, el nivel de educación, el estatus socioeconómico, la obesidad y el tabaquismo. Los factores protectores incluyen seguir una dieta mediterránea y mantener la actividad física en la vejez. Imagen modificada de (Taylor et al., 2023).

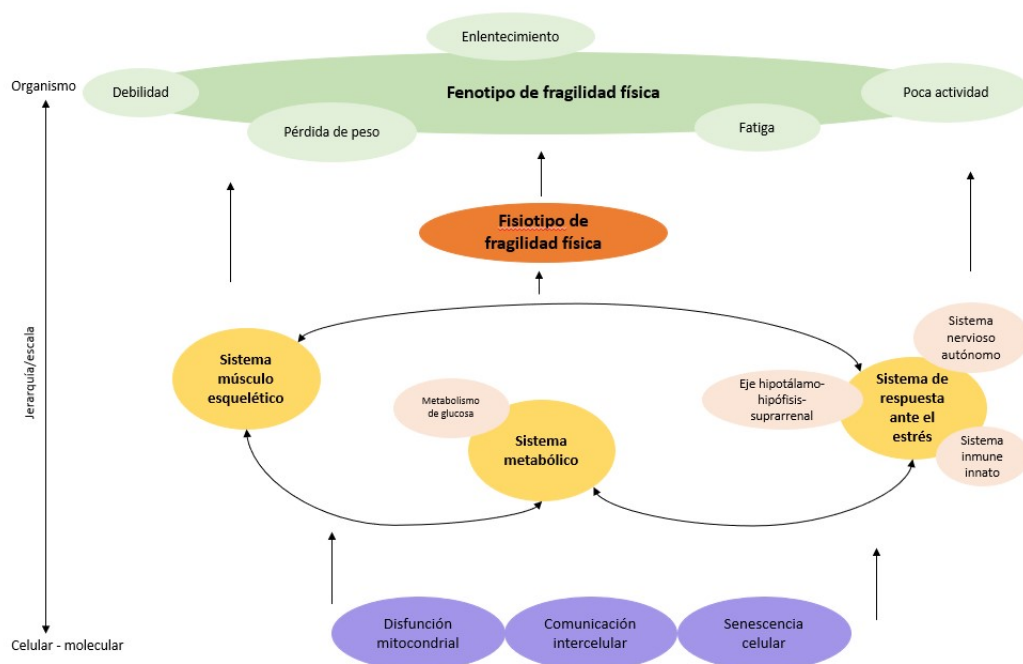


Figura 1.6: Representación jerárquica y multiscala de la desregulación fisiológica y los posibles impulsores biológicos de la fragilidad física. Se muestra cómo la desregulación fisiológica y los impulsores biológicos interactúan en diferentes niveles, desde sistemas fisiológicos hasta niveles celulares y moleculares. Los factores de estrés derivados de cambios biológicos relacionados con la edad contribuyen a esta desregulación. Imagen modificada de (Fried et al., 2021).

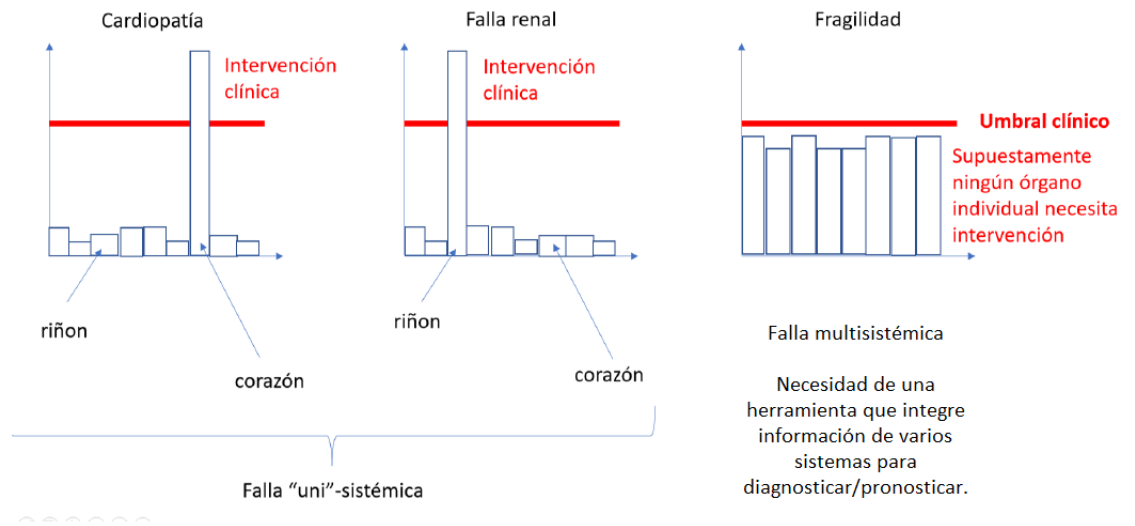


Figura 1.7: La fragilidad es multisistémica, es decir, se presenta en varios órganos o sistemas. Cuando un organismo presenta una falla uni sistémica, puede compensarla con ayuda de otro órgano, en cambio si el organismo presenta múltiples fallas, no habrá suficientes órganos o sistemas que sean capaces de compensar.

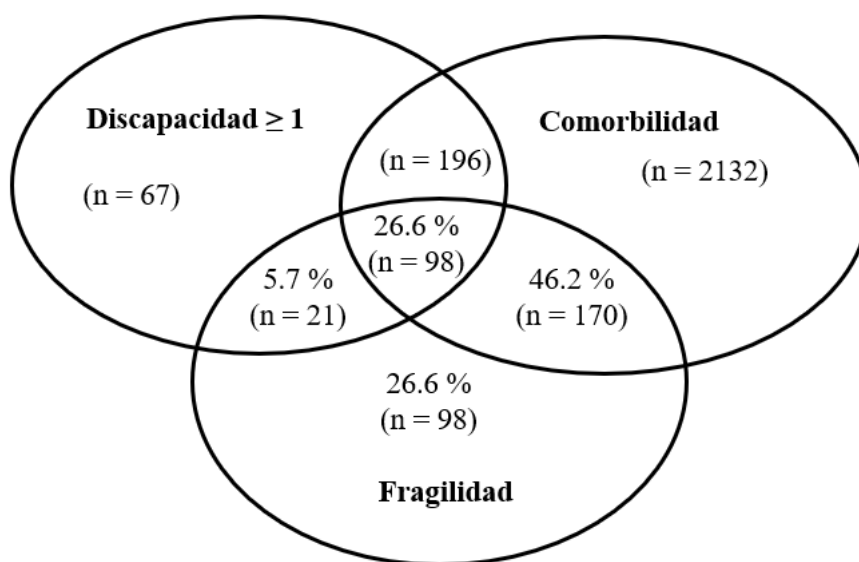


Figura 1.8: El diagrama de Venn muestra 3 conceptos estrechamente relacionados. En un estudio de 2762 sujetos, se clasificaron de acuerdo a si presentaban discapacidad, fragilidad y/o comorbilidad con la finalidad de mostrar que no son sinónimos entre sí. Sin embargo, puede haber traslapes en algunos casos. Imagen modificada de (Fried et al., 2001).

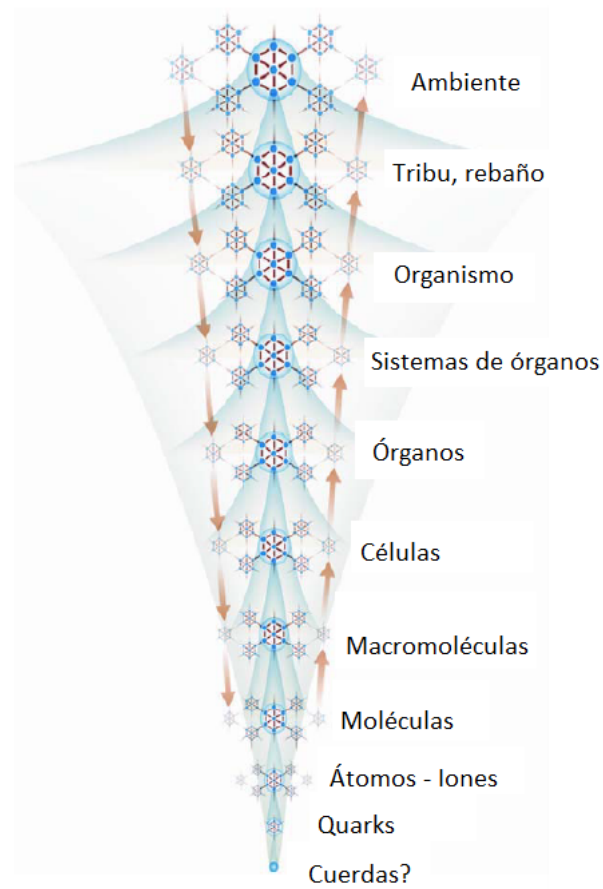


Figura 1.9: Se muestra el orden jerárquico en la naturaleza, donde hay partes independientes que se integran en totalidades dependientes formando sistemas complejos. Imagen modificada de (Deisboeck and Kresh, 2007).

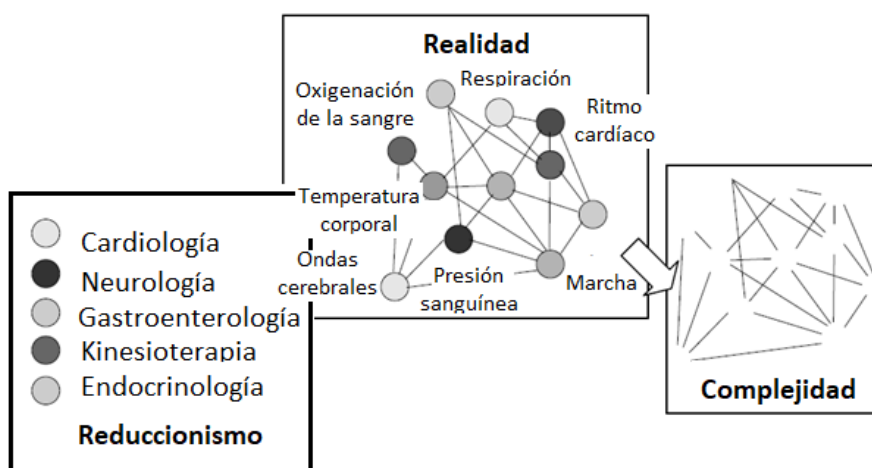


Figura 1.10: Perspectivas alternativas de pensamiento: reduccionismo y complejidad. El enfoque estándar en la literatura médica es el reduccionismo, donde un sistema se descompone en sus componentes constituyentes que se analizan por separado y en detalle. En la complejidad, el enfoque se centra en las interacciones entre los diferentes componentes. Imagen modificada de (Fossion et al., 2019).

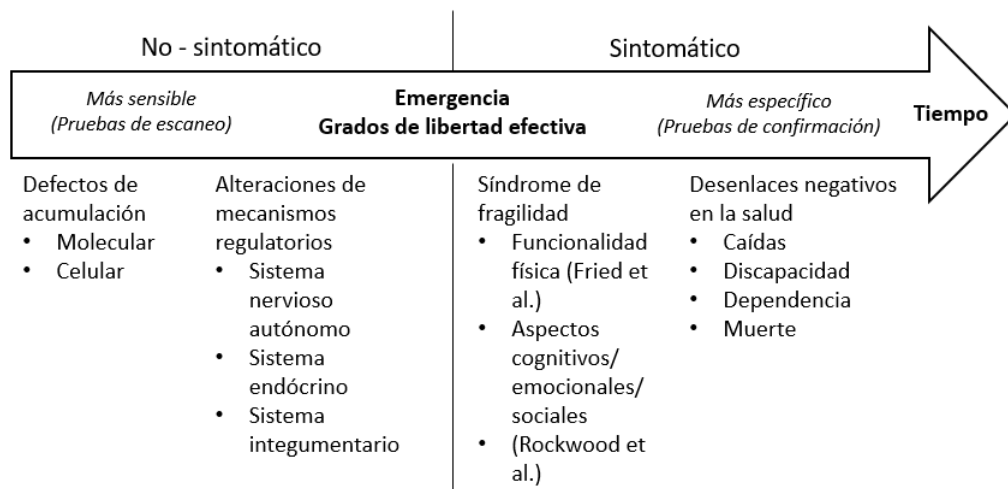


Figura 1.11: Camino causal de la fragilidad asociada a la edad. Las escalas pronósticas clínicas para la fragilidad asociada a la edad permiten predecir resultados de salud negativos, pero se basan en síntomas. Antes de que estos se presenten, surgen alteraciones en los mecanismos reguladores fisiológicos, los cuales a su vez emergen de la acumulación de defectos moleculares y/o celulares. Las escalas pronósticas alternativas basadas en información de niveles más básicos, como series temporales fisiológicas relacionadas con la homeostasis, pueden ser más sensibles y detectar el deterioro en una etapa pre-sintomática, pero serán menos específicas y podrían reflejar una amplia variedad de condiciones adversas. Modificado de (Fossion et al., 2019).

Proyecto doctoral

2.1. Planteamiento del problema

Como se ha visto en la introducción, la fragilidad tiene diversas características: es multidimensional, multifactorial, multisistémica y dinámica. Se manifiesta a nivel clínico con la presencia de síntomas, los cuales emergen de diversas alteraciones en diferentes sistemas. Éstas son algunas de las características que complican el entendimiento y la evaluación del síndrome de fragilidad. A pesar de los múltiples índices y escalas reportados en la literatura científica para evaluar la fragilidad, hasta el momento, no existe una propuesta que permita evaluar las modificaciones de los diversos sistemas del cuerpo humano de manera objetiva, dinámica e incorporando la presencia de un estresor, que es un concepto clave del síndrome de fragilidad. Con esto en mente, en este proyecto se propone estudiar la fragilidad en un paradigma de estímulo-respuesta, de manera dinámica y en diferentes sistemas del cuerpo humano como son: tamaño de pantorrilla, sistema nervioso autónomo y biomecánica de la marcha. Siendo esto una aproximación a una evaluación más completa del síndrome de fragilidad.

2.2. Pregunta de investigación

¿Cómo se modifican las variables fisiológicas (frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca) y biomecánicas (velocidad, longitud de paso, cadencia, aceleración triaxial) en adultos jóvenes, de mediana edad y adultos mayores frágiles y no-frágiles, al realizar una prueba de esfuerzo físico?

2.3. Hipótesis

En comparación con adultos jóvenes, de mediana edad y adultos mayores no-frágiles, los adultos mayores frágiles tendrán una respuesta cardíaca y variabilidad de la

frecuencia cardíaca disminuida y una marcha menos funcional ante una prueba de esfuerzo físico.

2.4. Objetivo general

Analizar la frecuencia cardíaca, su variabilidad y la marcha de adultos mayores frágiles y no-frágiles antes, durante y después de una caminata de 160m.

2.5. Objetivos específicos

- Analizar diferentes parámetros cardíacos (frecuencia cardíaca y variabilidad de frecuencia cardíaca) como potenciales biomarcadores de fragilidad.
- Cuantificar la relación entre el perímetro de pantorrilla y la velocidad de la marcha.
- Proponer una metodología sistémica y dinámica para evaluar la fragilidad

Materiales y métodos

En este capítulo, se presenta la información detallada sobre los participantes del estudio, la metodología experimental que se aplicó, así como la metodología matemática y estadística que se usó para analizar los datos obtenidos.

3.1. Participantes del estudio

La toma de datos de este estudio se llevó a cabo de septiembre del 2016 a abril de 2017 en la torre quirúrgica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM). Participaron 89 mexicanos de manera voluntaria. Los participantes fueron divididos en 4 grupos: i) el grupo 1 (C1) constó de 27 sujetos de edades entre 19 y 29 años, ii) el grupo 2 (C2) fue de 16 adultos de mediana edad de 30 a 59 años, iii) el tercer grupo fue de 15 adultos mayores no-frágiles (nF) (mayores de 60 años) y iv) el cuarto grupo fue de 31 adultos mayores frágiles (F). Los adultos mayores fueron pacientes regulares del HGM, a los cuales se les invitó a participar en el estudio después de su consulta con el médico geriatra. Los adultos pertenecientes al grupo C2 fueron acompañantes de los adultos mayores y los jóvenes del grupo C1 fueron estudiantes de medicina del HGM. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado. El protocolo experimental fue aprobado por el comité de ética e investigación del HGM con número de registro: DI/14/110-B/03/002.

Los 46 adultos mayores de este estudio fueron evaluados por el médico geriatra José de Jesús Rivera Sánchez, especialista del HGM. El Dr. Rivera utilizó 2 escalas de fragilidad, las cuales son ampliamente utilizadas y validadas en la práctica clínica, las cuales son: la escala de fragilidad (FS, por sus siglas en inglés) (Lopez et al., 2012) y la escala clínica de fragilidad (CFS) (Rockwood et al., 2005). Los participantes que fueron clasificados como frágiles en ambas escalas, fueron considerados como frágiles para este estudio, de la misma manera, los que fueron no-frágiles en ambas escalas, se consideraron no-frágiles.

3.1.1. Descripción de la escala FRAIL

La FRAIL Scale (FS), es una de las escalas más empleadas en la práctica clínica. Se ha descrito como una prueba sencilla y rápida de ser aplicada (Arahamian et al., 2017). Además, ha sido validada con respecto a uno de los índices más usados para evaluar la fragilidad, el fenotipo de fragilidad (Arahamian et al., 2017). En esta prueba se consideran 5 aspectos a evaluar:

1. Fatiga
2. Incapacidad de subir 1 piso de escaleras
3. Incapacidad de caminar 100m
4. Presentar más de 5 enfermedades
5. Pérdida de peso involuntario ($> 5\%$)

Cada aspecto vale un punto. Si se obtiene 0 puntos, la persona es no-frágil. De 1 a 2 puntos, la persona se considera pre-frágil y de 3-5 frágil (Gardiner et al., 2015).

3.1.2. Descripción de la escala clínica de fragilidad

La CFS es ampliamente utilizada en los consultorios de geriatría. Esta escala fue propuesta como una alternativa al índice de fragilidad. Éste último es un gran predictor de mortalidad (Kojima et al., 2018), ya que evalúa diversos aspectos que pueden estar deteriorados en el adulto mayor como la actividad física, la función cognitiva, enfermedades crónicas, salud mental, caídas, entre otras.

La CFS evalúa aspectos como comorbilidades, deterioro cognitivo y discapacidad. Es una escala que va del 1 al 7, donde 1 corresponde con una persona robusta y saludable y 7 es para personas muy frágiles que son completamente dependientes de otros adultos. En la figura 3.1 se muestran los valores intermedios correspondientes (Rockwood et al., 2005).

3.2. Descripción de los participantes

En este estudio se incluyeron 89 adultos mexicanos de 19-92 años. Dado que el síndrome de fragilidad se da de maneras muy heterogéneas, incluimos ambos sexos y personas con enfermedades diversas (algunas de las más comunes se pueden ver en la tabla 3.1). En dicha tabla se muestran los datos demográficos de los participantes, así como las comorbilidades más comunes. El principal criterio de selección fue los adultos que fueran capaces de realizar una caminata de 160m sin presentar riesgo de caída. Para lo cual, se plantearon los siguientes criterios.

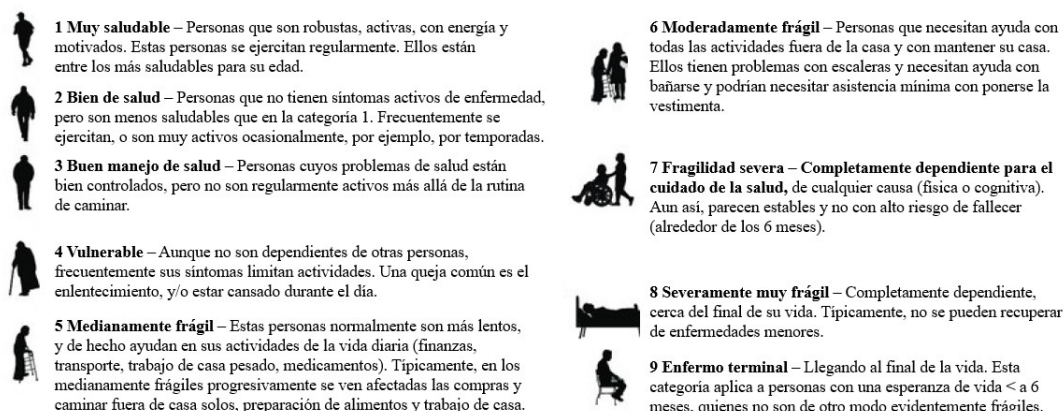


Figura 3.1: Descripción detallada de los diferentes estados de fragilidad de acuerdo a la escala clínica de fragilidad (CFS, por sus siglas en inglés). Imagen modificada de (Rockwood et al., 2005).

Criterios de exclusión

Personas con Parkinson, distrofia muscular, vértigo postural, así como limitaciones sensoriales como auditivas, visuales o vestibulares y también físicas que puedan poner en riesgo de caída al paciente al llevar a cabo la prueba.

Para evaluar correctamente la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se excluyeron algunas enfermedades cardíacas como falla cardíaca severa, fibrilación atrial, alteración supraventricular o extrasístole monomórfica ventricular.

Se excluyeron también pacientes tomando medicamentos que alteran la función del nodo sinoatrial como betabloqueadores, o antiarrítmicos como la Amiodarona, Diltiazem y Digoxona.

Criterios de eliminación

Se eliminaron los registros cardíacos que presentaron más del 5% de artefactos en el electrocardiograma (ECG).

3.3. Diseño experimental

Se pidió a todos los participantes desayunar en su casa al menos 1 hora antes del estudio. Al llegar al hospital, se les tomaron medidas antropométricas (peso, altura y masa corporal (ver tabla 3.1). Después se realizó una entrevista a cada uno de los participantes en la cual se preguntó información de su historia clínica, hábitos de actividad física y factores que pueden afectar la capacidad pulmonar, como fumar o haber estado frecuentemente expuesto al humo de leña. En la figura 3.2 se muestra el cuestionario realizado.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Variables	C1 (n=21)	C2 (n=16)	nF (n=15)	F (n=28)
Edad (años)	22.0± 1.4	48.6± 8.9*	71.5± 8.2*,**	78± 5.4*,**,
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23.8± 3.6	27.5±5.9	27.4 ±3.6*	26.4±3.9*
Sexo				
Masculino	9 (43 %)	6 (38 %)	9 (60 %)	8 (29 %)
Femenino	12 (57 %)	10 (62 %)	6 (40 %)	20 (71 %)
Actividad física				
Leve	9(43 %)	8 (50 %)	0(0 %)	2(7 %)
Moderado	12(57 %)	8 (50 %)	6(40 %)	20(71 %)
Comorbilidades				
Hipertensión	0	3	4	15
Deterioro cognitivo leve	0	0	0	14
Diabetes	0	0	2	10
Depresión	0	0	2	9

Tabla 3.1: Datos demográficos y comorbilidades más comunes. Los resultados se muestran como promedio ± desviación estándar o valor absoluto (porcentaje).

Significancia estadística: * $p < 0.05$ en comparación con C1; ** $p < 0.05$ en comparación con C2; || $p < 0.05$ en comparación con nF

Después del cuestionario, una enfermera colocó en el pecho del paciente, el aparato Zephyr Bioharness 3.0 (que se describirá en la siguiente sección). Luego, mediante la aplicación SenseView BT Zephyr Sensor for Android), que sirve para visualizar las señales fisiológicas en tiempo real, se verificó que el aparato registrara los datos correctamente.

El estudio comenzó con una primera etapa (fase basal), la cual consistió en permanecer 5 minutos de reposo de pie. Después, cada participante caminó sobre un terreno rectangular plano (Torre Quirúrgica del HGM) una distancia de 160m a la velocidad con la que caminan normalmente (fase de caminata). Los pacientes geriátricos siempre fueron acompañados por un médico general durante la caminata y los reposos. Después de la fase de caminata, se les pidió a los participantes nuevamente permanecer 5 minutos de pie en reposo (fase de recuperación). Las señales fisiológicas fueron grabadas durante las tres fases experimentales.

3.4. Materiales

Durante el estudio se utilizó la banda de pecho Bioharness 3.0, Zephyr Technology, Annapolis, MD, USA (Fig 3.3). Este aparato contiene diversos sensores que simultáneamente registran variables fisiológicas y biomecánicas. Los datos sin procesar que ofrece son: 1 canal de ECG (fm = 250Hz), onda respiratoria (fm = 25Hz) y tres señales de aceleración (fm = 100Hz) (ejes sagital, medio lateral y vertical). Adicionalmente, se obtienen medidas derivadas de las anteriores como frecuencia cardíaca, frecuencia y amplitud respiratoria, nivel de actividad y aceleración máxima y mínima en intervalos de 1 segundo para cada uno de los tres ejes de aceleración.

3.5. Cálculo de parámetros

3.5.1. Parámetros de la marcha

El tiempo de duración de la marcha (T) de cada sujeto fue distinto, ya que se fijó una distancia de recorrido de 160m y cada sujeto caminó a su velocidad de marcha habitual. El tiempo total de la marcha (T) se calculó verificando los fragmentos donde la aceleración total era distinta de cero.

La velocidad de la marcha se calculó como $v = L/T$, donde L es la distancia total recorrida.

Dado que cada persona caminó a su velocidad habitual, se calculó la duración de paso promedio τ para cada sujeto a partir de su función de autocorrelación (FAC). τ corresponde con el máximo de la FAC tomado de la señal de aceleración vertical (ver Material suplementario del Artículo 1).

El número de pasos por minuto (cadencia c), se calculó como $c = 1/\tau$. El número total de pasos (N) fue $N = T/\tau$. Y la longitud de paso (l) donde $l = L/N$.

Los parámetros de longitud de paso y cadencia pueden estar influenciados por la altura de cada sujeto, por lo que se realizó una normalización para quitar posibles efectos y poder comparar entre todos los sujetos sin importar las diferencias en sus alturas. De esta manera, $l_n = \frac{l \cdot \langle h \rangle}{h}$ y $c_n = c \cdot \sqrt{\frac{h}{\langle h \rangle}}$, donde h es la altura de cada sujeto y $\langle h \rangle$ es la altura promedio de cada uno de los grupos.

Adicionalmente se calculó un parámetro de relación de caminata conocido como walking ratio, step-length-to-step-frequency o step-length-to-cadence ratio dado por $\frac{l}{c}$ y

$$\frac{l_n}{c_n}.$$

3.5.2. Parámetros de respuesta de la frecuencia cardíaca

El primer parámetro calculado fue la frecuencia cardíaca máxima HR_{Max} alcanzada durante la fase de caminata. También se calculó el tiempo que tomó alcanzar dicha frecuencia cardíaca máxima $\Delta t(HR_{Max})$ y la velocidad de respuesta de la frecuencia cardíaca dada por:

$$\frac{HR_{Max}}{\Delta t(HR_{Max})} \quad (3.1)$$

Se calcularon también parámetros de respuesta de la frecuencia cardíaca para analizar los cambios ante las diferentes fases experimentales (basal, caminata y recuperación) mediante la siguiente ecuación

$$\Delta HR_{WB} = \frac{HR_{Walking} - HR_{baseline}}{HR_{baseline}} * 100 \quad (3.2)$$

La cual da una medida en porcentaje del cambio de la frecuencia cardíaca entre la fase de caminata y la fase basal. De manera similar, se calcularon ΔHR_{RW} y ΔHR_{RB} , comparando la frecuencia cardíaca entre recuperación vs caminata y recuperación vs basal, respectivamente.

3.5.3. Parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca

Los electrogramas obtenidos del Zephyr Bioharness fueron grabados a una frecuencia de muestreo de 250 Hz. Para calcular los diferentes parámetros de este estudio (temporales, frecuenciales y no-lineales), se utilizó la versión libre del software Kubios HRV versión 2.0 (Tarvainen et al., 2014).

Antes de calcular los parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca, se limpiaron las series con el software Kubios HRV (para mayor detalle ver la metodología del Artículo 2 o (Pan and Tompkins, 1985) y se obtuvo la serie de tiempo de intervalos RR. Se inspeccionó cuidadosamente cada una de estas series con la finalidad de encontrar arritmias, latidos ectópicos o artefactos (ruido), cuando éstos fueron menores al 5% de la serie temporal, se corrigieron manualmente o mediante el algoritmo de corrección del software Kubios HRV. En caso contrario, se eliminaron los casos para el estudio de HRV.

Una vez que se tuvieron señales RR limpias, dado que no todas eran estacionarias, se aplicó una función polinómica de tercer grado para eliminar las tendencias.

El software Kubios HRV calcula automáticamente los parámetros de variabilidad cardíaca en tres dominios: temporal, de frecuencia y no-lineal. Los cálculos cumplen con las recomendaciones internacionales (of the European Society of Cardiology et al., 1996). De acuerdo a las cuales, uno de los intervalos estándar recomendados para calcular la variabilidad de los intervalos RR es 5 minutos. En este estudio tenemos 3 fases experimentales, la primera (basal) y la tercera (recuperación) son de 5 minutos de duración, en cambio la segunda fase (caminata), no sólo fue menor a 5 minutos, sino que al caminar cada sujeto a su velocidad habitual, algunos terminaron el recorrido antes que

los que caminan más lento, entonces tuvimos series de longitud variable, por lo que en este trabajo se presentan únicamente los resultados de variabilidad para las fases basal y de recuperación.

3.6. Análisis estadístico

Para cada una de las variables de este estudio se realizó una prueba de normalidad de Shapiro Wilk. Las variables normales se presentan con su valor promedio y desviación estándar. Para las variables con distribución no-normal, se presentan los cuartiles Q_1 , Q_2 y Q_3 . Las variables nominales se presentan con frecuencia absoluta y su porcentaje. Para comparar las varianzas entre las medias de los grupos de estudio, se utilizaron las siguientes pruebas estadísticas (según el caso):

- ANOVA de una vía con prueba posthoc de Scheffe (para variables con distribución normal).
- Prueba de Kruskal Wallis con posthoc U de Mann-Whitney (para variables con distribución no normal)

Para comparar las varianzas entre las medias entre las diferentes fases experimentales (basal vs caminata, caminata vs recuperación y basal vs recuperación), se utilizó la prueba estadística de rango de Wilcoxon.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideró como significativa una $p \leq 0.05$.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Formato & cuestionario

Datos personales / confidenciales

(al compartir este archivo con terceros, esta página se puede quitar para mantener)

Nombre(s)

Apellido(s)

Edad Número de teléfono

Fecha de nacimiento e-mail

Grupo
p.ej. Prueba, Control, Mayores, Obesidad

Código de identificación
Fecha, Hora inicio prueba, iniciales, edad, sexo,
Grupo, p.ej. *RF38mPrueba*

▪ .jpg (zapatos, termómetro ambiental)

Fecha Hora (hh:mm:ss)

Código de identificación
Fecha, iniciales, edad, sexo, grupo
p.ej. RF38mPrueba

Datos generales y antropométricos

Diestro/zurdo


Peso (kg)


Altura (m)


IMC (kg/m²)


Longitud pierna izquierda (cm)

Longitud pierna derecha (cm)

Inspección visual zapatos
p.ej. Asimetría desgastado frontal-posterior, izquierda-derecha? 
¡tomar foto de las suelas del zapato!

Particularidades
p.ej. pie plano, prótesis usa plantillas, usa bastón, etc. 

Enfermedades/
Medicamentos
Que pueden influir al sistema termorregulatorio, sistema nervioso autónomo, etc. 

Costumbres Actividad física (tipo, frecuencia) 


Costumbres Fumar (frecuencia) 

Figura 3.2: Formato del cuestionario aplicado a todos los participantes de este estudio.

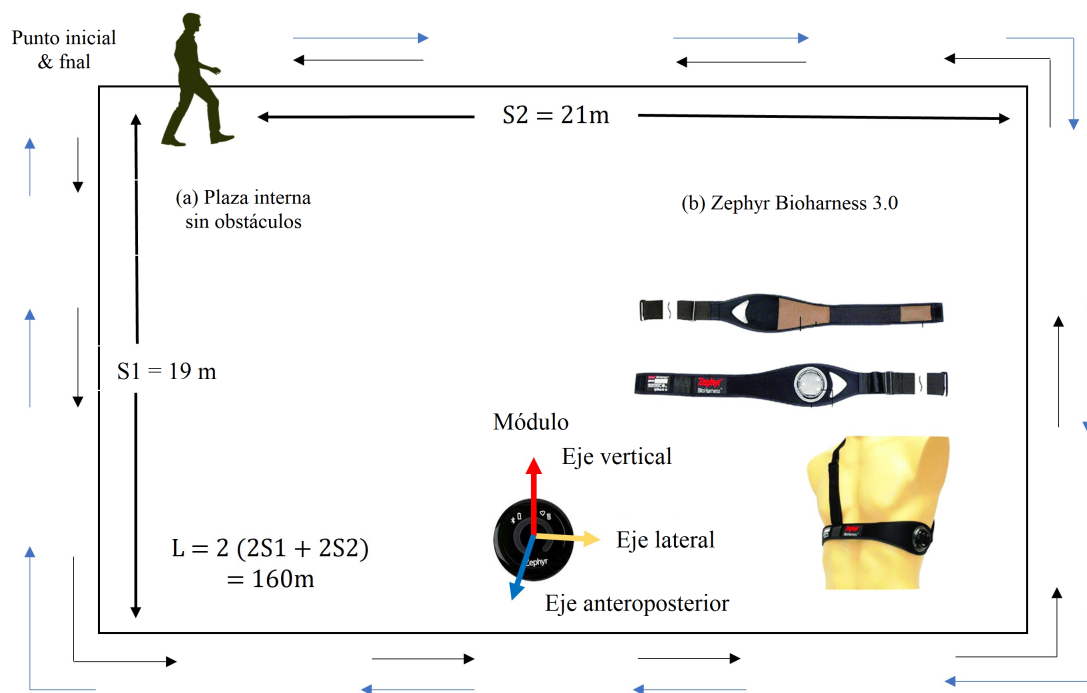


Figura 3.3: (a) Diagrama del área experimental, (b) monitoreo fisiológico y biomecánico con el aparato Zephyr BioHarness 3.0 que consiste en un módulo y una banda que contienen memoria y batería internas. Se muestran los ejes de aceleración anteroposterior (AP), medio-lateral (ML) y vertical (VT). Imagen modificada de (Álvarez-Millán et al., 2023).

Resultados

4.1. Descripción de participantes del estudio

Por construcción, la variable edad fue significativamente diferente entre grupos, excepto para los adultos mayores frágiles y no-frágiles, para quienes no hubo diferencia significativa (ver tabla 3.1). El índice de masa corporal fue distinto únicamente entre el grupo C1 con los grupos nF y F.

En cuanto a la actividad física, el 57 % del grupo C1 y 50 % del grupo C2 realizaban actividad física tanto aeróbica como anaeróbica (1 hora, tres veces por semana). De los grupos de adultos mayores, el 100 % de los no-frágiles realizaba una hora diaria de ejercicio aeróbico. De los frágiles, el 93 % caminaba en promedio 800m diarios.

También se registraron los hábitos de fumar y/o haber estado expuesto a humo de leña. Del grupo de jóvenes C1, el 29 % fumaban de manera ocasional, el 18 % de C2 fueron fumadores regulares. De los adultos mayores, el 67 % de los no frágiles y el 80 % de los frágiles fueron fumadores o estuvieron expuestos al humo de leña.

Adicionalmente, se preguntó a los participantes si usaban algún tipo de herramienta de ayuda al caminar. El 32 % de los sujetos frágiles, usaban bastón ocasionalmente. De ellos, sólo 2 lo usaron durante la prueba de caminata. Sus resultados se incluyeron en el análisis de parámetros de la marcha, ya que al realizar el análisis tomándolos en cuenta y sin tomarlos en cuenta, éste no produjo cambios importantes.

Las enfermedades más reportadas por los participantes de este estudio fueron: asma (1 sujeto del grupo C1). 2 sujetos del grupo C2 tuvieron hipertensión. Los adultos mayores reportaron un mayor número de patologías. Del grupo de los no-frágiles, 4 tenían hipertensión arterial, 3 tenían hiperplasia prostática benigna, 2 sujetos presentaron depresión, ansiedad y otros 2, fibrilación atrial. Sólo hubo 2 sujetos no-frágiles que no presentaron ninguna enfermedad. De los frágiles, 13 sujetos tenían deterioro cognitivo leve, 13 hipertensión arterial, 9 tenían diabetes mellitus II, 8 tenían depresión, 5 ansiedad y 4 tenían falla cardíaca crónica.

4.2. Relación entre la velocidad de la marcha y perímetro de la pantorrilla

En esta sección se realizó un análisis de regresión lineal para las variables velocidad de la marcha (variable dependiente) y perímetro de pantorrilla (variable independiente). En la Figura 4.1 se muestran las gráficas para los 4 grupos para cada variable y en la figura 4.2 se muestra la regresión lineal para los 4 grupos.

Para la variable de la velocidad de la marcha se encontró que ésta fue significativamente menor para los adultos mayores frágiles con respecto a todos los grupos (C1, C2 y nF). Se cuenta con la información de ambas pantorrillas de los participantes del estudio. En este análisis se eligió presentar los resultados de la pantorrilla izquierda ya que los resultados son muy similares para la pantorrilla derecha. Para el perímetro de pantorrilla izquierda, se encontró que la pantorrilla de los frágiles fue menor que el grupo C1 y C2, y no fue estadísticamente diferente a la de los adultos mayores no frágiles. Finalmente, se calculó una regresión lineal multivariada con la velocidad de la marcha como variable dependiente y el grupo y perímetro de pantorrilla como variables independientes. Se presentan los resultados para el modelo sencillo que no incluye interacciones entre las variables (ya que éstas no fueron significativas).

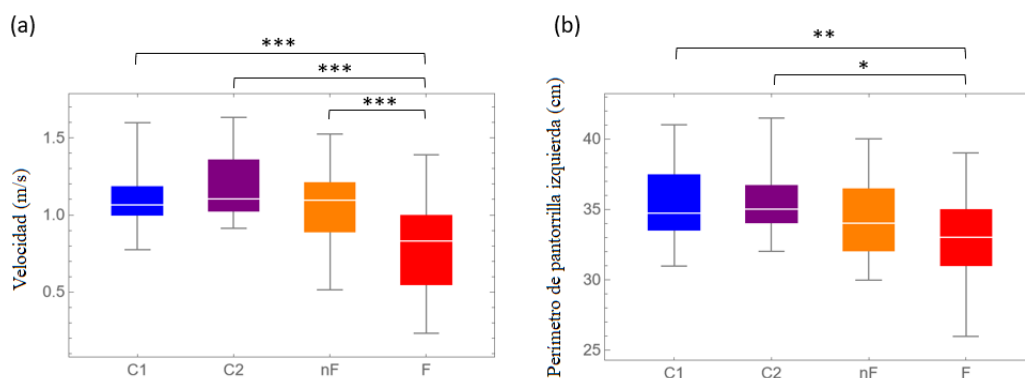


Figura 4.1: Velocidad de la marcha por grupo. C1 (adultos jóvenes), C2 (adultos de mediana edad), nF (adultos mayores no frágiles) y F (adultos mayores frágiles). Las diferencias estadísticamente significativas por pares se indican en la figura mediante $p < 0.05$ (*), $p < 0.005$ (**), $p < 0.001$ (***).

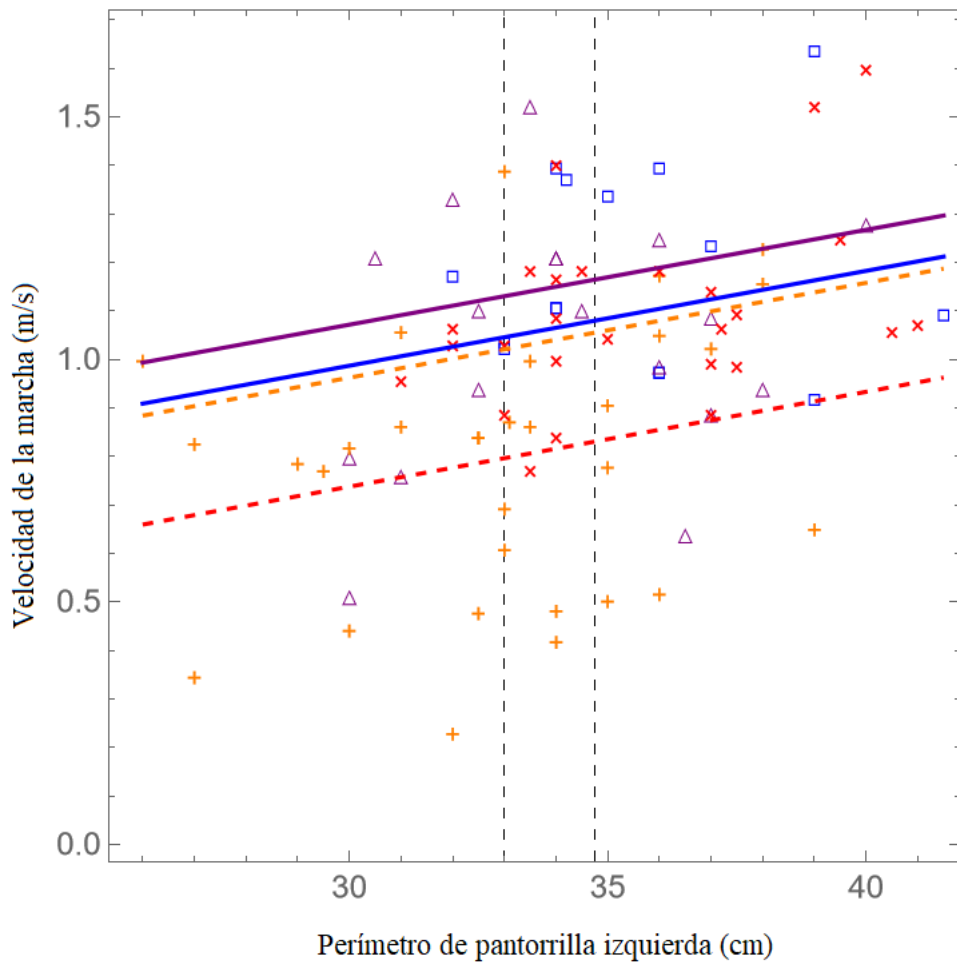


Figura 4.2: Modelo de regresión lineal para las variables velocidad de la marcha y perímetro de pantorrilla.

Grupo	Intercepto	Intervalo de confianza 95 %	valor p
C1	0.151	-0.411-0.714	0.594
C2	0.401	-0.299-1.095	0.0003
nF	0.485	-0.230-1.201	0.00004
F	0.376	-0.326-1.078	0.002

Tabla 4.1: Jóvenes adultos (C1), adultos de mediana edad (C2), adultos mayores frágiles (F) y no-frágiles (nF).

4. RESULTADOS

Pendiente	Intervalo de confianza 95 %	valor p
0.0.019	0.003-0.036	0.024
R^2 : 0.335		
R^2 ajustado: 0.304		

Tabla 4.2: Jóvenes adultos (C1), adultos de mediana edad (C2), adultos mayores frágiles (F) y no-frágiles (nF).

4.3. Análisis de la marcha

En la Figura 4.3, se muestran los valores promedios obtenidos durante la caminata de 160m para la velocidad, longitud de paso y cadencia. Se puede observar que la velocidad de los frágiles disminuyó significativamente. La longitud de paso va disminuyendo de los jóvenes C1 a los jóvenes C2 y disminuye nuevamente para los adultos mayores no-frágiles, finalmente disminuye notable y significativamente para los adultos mayores frágiles. En cambio la cadencia tiene la tendencia opuesta para los primeros tres grupos, es decir, aumenta de C1 a C2 y de C2 a nF, mientras que para los adultos mayores frágiles, disminuye.

Mediante un análisis de curvas ROC se encontró que el umbral de velocidad de caminata de los pacientes frágiles es < 0.83 m/s para la población de este estudio (para mayor detalle ver Artículo 1).

En el Artículo 1 se muestran los resultados analizados de algunos parámetros de la aceleración de la marcha, los cuales reflejaron tendencias similares a las explicadas previamente.

4.4. Sistema Nervioso Autónomo

4.4.1. Frecuencia cardíaca promedio

Como se mencionó en la introducción, la frecuencia cardíaca promedio puede dar información sobre el SNA. Sin embargo, en este proyecto no se encontraron diferencias estadísticas al comparar entre grupos (bajo una misma fase experimental) ni durante la fase basal, ni recuperación (ver Tabla 4.4). También se realizó una comparación entre fase basal y fase de recuperación para un mismo grupo. En este caso se encontraron diferencias significativas para el grupo C1 y para el grupo F (ver Tabla 4.4).

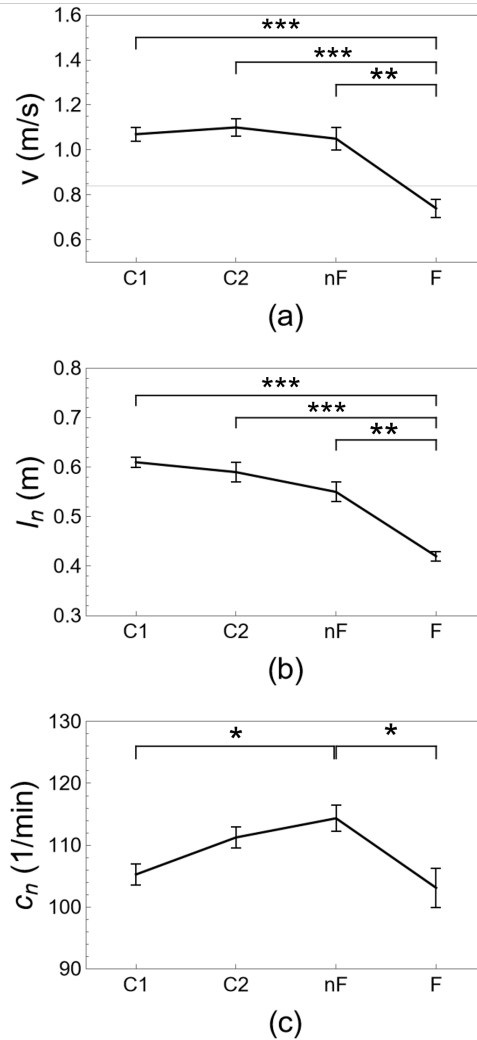


Figura 4.3: En la figura se muestran (a) la velocidad promedio, (b) la longitud de paso normalizada y (c) la cadencia normalizada para los cuatro grupos de estudio. Las diferencias estadísticamente significativas por pares se indican en la figura mediante $p < 0.05$ (*), $p < 0.005$ (**), $p < 0.001$ (***).

4.4.2. Respuesta de la frecuencia cardíaca

En esta sección se estudió la respuesta y modulación cardíaca y cómo ésta se modifica contrastando grupos de diferentes edades y adultos mayores con y sin fragilidad. Una primera vista a la respuesta de la frecuencia cardíaca ante las diferentes fases experimentales se puede observar a través las gráficas de la figura 4.4. Donde se presentan casos individuales representativos de la población de grupo (C1), grupo de los

4. RESULTADOS

no frágiles y grupo de frágiles. La respuesta cardíaca del joven control fue de aproximadamente 20 latidos por minuto, además de que esta tuvo una recuperación (regresó al nivel basal) inmediata. Para el sujeto no frágil, se puede ver que tanto la respuesta como la recuperación de la frecuencia cardíaca fue menor que en el joven. Finalmente, el sujeto frágil presentaba una frecuencia cardíaca alta desde la fase basal, por lo que esta no sólo no aumentó en gran medida, sino que además lo hizo de manera muy lenta, al igual que su recuperación.

Estos resultados se analizaron también de manera grupal (ver Tabla 4.3). Se encontró que ΔHR_{RW} , que compara la frecuencia cardíaca de las condiciones recuperación y caminata, fue negativa para todos los grupos y significativamente más pequeña en magnitud para el grupo de los frágiles en comparación con C1, C2 y nF. Para ΔHR_{RB} que compara las condiciones basal y recuperación, se encontró que esta diferencia fue significativamente mayor para los frágiles.

Para cada sujeto, se capturó el tiempo de duración de recorrido Δt , el cual fue significativamente mayor para los pacientes frágiles (F). Se calculó la frecuencia cardíaca máxima al caminar HR_{Max} , la cual únicamente fue distinta (menor) para los no frágiles, en comparación con el grupo C1. Con estas cantidades, se calculó la velocidad de respuesta, la cual fue significativamente mayor en los frágiles (F).

Variable	C1 (n=21)	C2 (n=16)	nF (n=15)	F (n=28)	valor p (todos los grupos)
$\Delta t(s)$	39.0 (33.1-48.2)	42 (29.8-59.6)	54 (26.3-84.7)	115(96.5 – 175.3)***,	0.000
v_{resp} (bpm/s)	2.4 (2.3-4.1)	2.5 (1.5-5.1)	1.8 (1.0-6.7)	0.7(0.6 – 1.9)***,	0.000
ΔHR_{RW}	-19.5 (-12.7-23.3)	-15.9 (-10.1- -25.4)	-16.2 (-11.9- -26.2)	-8.8(-5.0 – 36.9)***,	0.002
ΔHR_{RB}	-3.9 (-4.9- -0.9)	0.1 (-2.8-3.4)	0.4 (-4.3-3.4)	4.3(0.5 – 8.6)***,	0.001

Tabla 4.3: Parámetros de respuesta de la frecuencia cardíaca en jóvenes adultos (C1), adultos de mediana edad (C2), adultos mayores frágiles (F) y no-frágiles (nF).

Significancia estadística: * $p < 0.05$ en comparación con C1; ** $p < 0.05$ en comparación con C2; || $p < 0.05$ en comparación con nF

4.4.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca

En cuanto a la modulación cardíaca, se puede ver en la figura 4.4, que los jóvenes presentan mayores fluctuaciones que los adultos mayores tanto frágiles, como no frágiles. Esto se verificó numéricamente para los 4 grupos experimentales mediante diversos parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca (ver Tabla 4.4) donde se muestran únicamente los parámetros para los cuales hubo diferencias significativas. En el Artículo 2, se encuentran otros parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca calculados. Una de las comparaciones que se realizó para los parámetros de variabilidad cardíaca

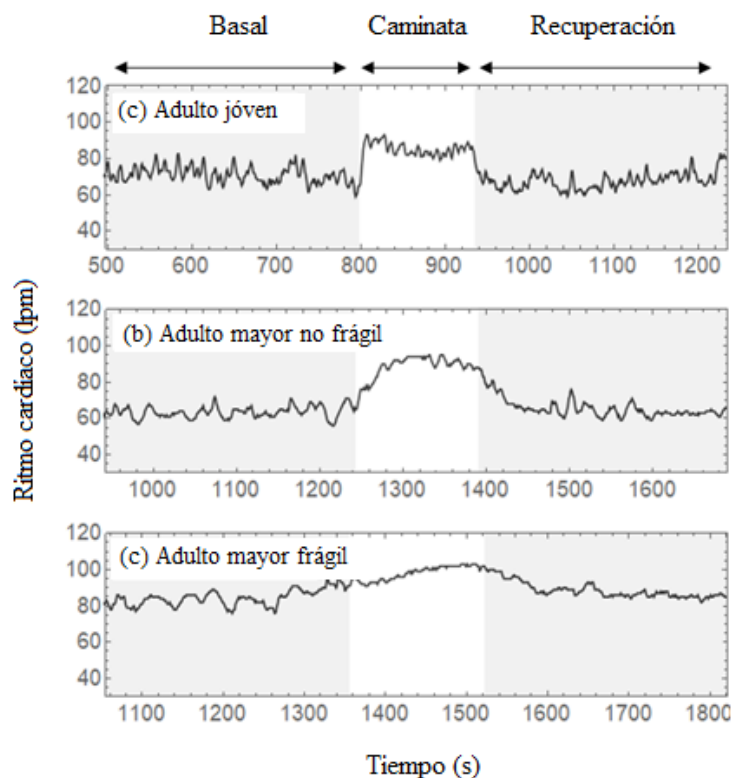


Figura 4.4: Se muestra la frecuencia cardíaca para tres sujetos representativos de (a) grupo C1, (b) grupo nF y (c) grupo F para las tres condiciones experimentales (basal, caminata y recuperación). Imagen modificada de (Álvarez-Millán et al., 2022).

fue, para un mismo grupo, se calcularon las diferencias significativas entre la fase experimental de reposo basal y recuperación. Se encontró que la frecuencia cardíaca (HR), para el grupo C1, fue significativamente menor en la recuperación que en estado basal y significativamente mayor para el grupo de frágiles en recuperación al comparar con el estado basal. El pNN50(%) fue significativamente mayor para el grupo C1 en la fase de recuperación comparando con la fase basal.

La segunda comparación analizada fue, para una misma condición experimental, se analizaron las diferencias entre grupos. Dado que en este protocolo los grupos se definieron por edad y fragilidad, al cambio del grupo C1 al grupo C2 y posteriormente al grupo nF se le mencionará como un cambio con la edad.

Para los parámetros de HRV lineales se encontró que, tanto en la fase basal como en la recuperación, SDNN y RMSSD se redujeron con la edad. No hubo diferencias entre los grupos nF y F.

En la fase basal, el parámetro pNN50 disminuyó con la edad, sin embargo, fue mayor

4. RESULTADOS

en los frágiles con respecto a los no frágiles. En cambio, en la fase de recuperación sólo disminuyó con la edad.

Para los parámetros de dominio de la frecuencia se encontró que las frecuencias bajas LF disminuyeron con la edad y fragilidad en estado basal. Para la fase de recuperación, no hubo diferencias significativas con la edad, pero si fueron significativamente mayores en los no frágiles que en los frágiles. En la fase basal, las frecuencias altas HF disminuyeron con la edad pero aumentaron con la fragilidad. En la fase de recuperación, las HF también fueron mayores para los frágiles que para los no frágiles.

El balance simpato vagal LF/HF que combina ambas modulaciones (simpática y parasimpática) disminuyó con la edad y más con la fragilidad en la fase basal y en la recuperación, únicamente fue distinta entre frágiles y no frágiles, siendo mayor en éstos últimos.

De los parámetros no lineales, se encontró que SD1 y SD2 disminuyeron con la edad y no hubo diferencias entre frágiles y no frágiles para ambas fases experimentales (basal y recuperación). El parámetro de SampEn disminuyó tanto con la edad como con la fragilidad tanto en la fase basal como recuperación. Finalmente, el parámetro α_1 disminuyó con la edad y fragilidad en la fase basal y fue menor en los frágiles que en los no-frágiles en la fase de recuperación.

4.4.4. Posibles biomarcadores cardíacos de fragilidad

Se analizaron los parámetros de HRV mediante una curva de características operativas del receptor (ROC) para calcular su potencial diagnóstico como marcadores de fragilidad (ver Tabla 4.5). Varios índices tuvieron buenos valores de diagnóstico. Por ejemplo, LF (nu) y LF/HF durante la fase basal tuvieron una sensibilidad del 82 % (68-96 %) y una especificidad del 71 % (48-95 %) y durante la caminata, $\Delta t(HR_{Max})$ con una sensibilidad del 81 % (64-98 %) y especificidad del 70 % (42-98 %). Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la curva ROC se encuentran en el Artículo 2.

Variable	C1 (n=21)	C2 (n=16)	nF (n=15)	F (n=28)	valor p (todos los grupos)
Parte A: Basal					
HR (1/min) (bpm)	81.2 (69.9-89.9)	74.2 (65.1-84.4)	76.4 (65.9-82.5)	74.1 (67.2-84.5)	0.462
SDNN (ms)	61.5 (46.7-76.4)	48.6 (35.3-63.8)	29.6 (27.6 – 46.7)**	33.2 (20.6 – 57.2)**	0.000
RMSSD (ms)	33.5 (25.5-42.1)	27.9 (17.3-39.5)	13.5 (7.7 – 25.7)**	22.4 (9.7-71.8)	0.010
pNN50 (%)	12 (3.0-22.0)	6 (1.0-16.0)	1(0.0 – 7.0)**	2(0.0 – 12.0)*	0.004
LF (nu)	75.5 (64-85.5)	74.0 (57.5-87.9)	81.3 (69.0-89.3)	59.8(34.0 – 77.1)*,**	0.011
HF (nu)	24.0 (14.4-35.8)	26.0 (12.0-42.4)	18.6 (10.7-31.0)	40.1(22.9 – 64.9)*,**	0.010
LF/HF	3.14 (1.79-5.93)	2.84 (1.35-7.33)	4.38 (2.23-8.38)	1.49(0.52 – 3.37)*,**	0.010
EDR (Hz)	0.2 (0.16-0.21)	0.18 (0.17-0.19)	0.17 (0.14-0.19)	0.19(0.16 – 0.22)	0.214
SD1 (ms)	23.7 (18.0-29.8)	19.8 (12.3-28.0)	9.5 (5.4 – 18.2)**	15.9 (6.9-50.8)	0.010
SD2 (ms)	81.7 (64.3-104.1)	67.0 (48.4-87.6)	39.8 (38.4 – 63.1)**	39.8 (27.1 – 73.7)**	0.000
SampEn	1.35 (1.18-1.63)	1.27 (1.11-1.64)	1.18 (1.03-1.51)	1.16 (0.96-1.39)	0.353
α_1	1.37 (1.16-1.47)	1.4 (1.06-1.66)	1.41 (1.26-1.57)	1.08(0.63 – 1.35)*,**	0.006
Parte (B): Recuperación					
HR (1/min) (bpm)	77.2(67.0 – 88.2)*	75.5 (61.7-86.2)	75.2 (66.0-79.5)	78.6(69.1 – 87.6)*	0.582
SDNN (ms)	59.1 (52.6-82.4)	51.2 (42.4 – 61.7)**	29.7 (19.1 – 37.2)**	28.0 (21.9 – 49.6)**	0.000
RMSSD (ms)	37.9 (29.7-46.1)	35.1 (14.4-39.0)	15.0 (12.5 – 21.9)**	16.5 (8.3 – 58.7)**	0.003
pNN50 (%)	16(10.0 – 26.0)*	12 (1.0-20.0)	0(0.0 – 2.0)**	1(0.0 – 22.0)**	0.000
LF (nu)	73.3 (60.4-80.1)	77.0 (45.1-89.4)	81.5 (68.5-86.5)	68.8(42.6 – 77.6)	0.098
HF (nu)	26.7 (19.6-39.5)	23.0 (10.6-54.9)	18.4 (13.4-31.1)	31.3(22.3 – 57.2)	0.101
LF/HF	2.74 (1.53-4.08)	3.35 (0.82-8.43)	4.49 (2.2-6.4)	2.19(0.75 – 3.47)	0.102
EDR (Hz)	0.19 (0.16-0.23)	0.17 (0.16-0.19)	0.17 (0.13-0.19)	0.18 (0.16-0.22)	0.431
SD1 (ms)	26.8 (21.0-32.7)	24.9 (10.2-27.6)	10.6 (8.9 – 15.5)**	11.7 (5.8 – 41.6)**	0.003
SD2 (ms)	79.8 (68.8-109.9)	71.7 (54.6 – 74.4)**	40.5 (26.5 – 51.5)**	38.5 (30.1 – 61.6)**	0.000
SampEn	1.52 (1.25-1.67)	1.22 (0.94-1.71)	1.39(1.14 – 1.69)*	1.21(0.96 – 1.37)**	0.065
α_1	1.27 (1.09 – 1.37)*	1.40 (0.88-1.54)	1.37 (1.18-1.51)	1.17(0.79 – 1.32)	0.075

Tabla 4.4: Parámetros lineales y no lineales de variabilidad (HRV) en fase basal y recuperación para jóvenes adultos (C1), adultos de mediana edad (C2), adultos mayores frágiles (F) y no-frágiles (nF).

Significancia estadística: * muestra las diferencias significativas para un parámetro comparando fases experimentales (basal vs recuperación). * $p < 0.05$ en comparación con C1; ** $p < 0.05$ en comparación con C2; || $p < 0.05$ en comparación con nF.

4. RESULTADOS

Variable	AUC (95 % CI)	p-Valor	Mejor valor de corte
Basal			
pNN50 (%)	0.583 (0.408-0.758)	0.386	0.8
LF (nu)	0.765 (0.609-0.922)	0.080	77.3
HF (nu)	0.768 (0.612-0.924)	0.005	22.6
LF/HF	0.768 (0.612-0.924)	0.005	3.4
EDR (Hz)	0.686 (0.526-0.847)	0.051	0.2
SampEn (beats)	0.597 (0.420-0.774)	0.090	1.2
α_1	0.745 (0.891-0.599)	0.010	1.2
Recuperación			
LF (nu)	0.722 (0.554-0.890)	0.020	78.6
HF (nu)	0.722 (0.554-0.890)	0.020	21.4
LF/HF	0.722 (0.554-0.890)	0.020	3.7
SampEn	0.724 (0.564-0.885)	0.019	1.3
α_1	0.717 (0.557-0.876)	0.023	1.2
Respuesta cardíaca			
$\Delta t(HR_{Max})$	0.807 (0.652-0.962)	0.006	74
$v_{resp}(bpm/s)$	0.824 (0.678-0.970)	0.000	1.2
ΔHR_{RB}	0.707 (0.544-0.870)	0.083	-3.8

Tabla 4.5: Análisis de curva ROC de los parámetros de respuesta cardíaca ΔHR e índices de variabilidad HRV.

Significancia estadística: * $p < 0.05$ en comparación con C1; ** $p < 0.05$ en comparación con C2; $\parallel p < 0.05$ en comparación con nF

5.1. Relación entre la velocidad de la marcha y perímetro de la pantorrilla

Se realizó un análisis de la relación entre el perímetro de pantorrilla y la velocidad de la marcha. Primero se analizaron los parámetros de manera individual. Se encontró que la velocidad de la marcha fue menor significativamente para los frágiles con respecto a los grupos C1, C2 y nF. Este resultado concuerda con la literatura científica (Purser et al., 2005; Freire Junior et al., 2016; Binotto et al., 2018).

Para el tamaño de pantorrilla, se encontró que los frágiles tienen un perímetro de pantorrilla menor que los grupos C1 y C2. No hubo diferencias significativas entre frágiles y no frágiles.

También se realizó el análisis de ambas variables mediante una regresión lineal. En la Tabla 4.2 se muestra que la pendiente entre la velocidad de marcha y el perímetro de la pantorrilla es significativa pero sin diferencias entre las 4 pendientes de las poblaciones (Figura 4.2). Si hubo diferencias significativas en los interceptos entre los jóvenes C1 respecto a los otros grupos.

Analizando la figura 4.2, se puede observar que para sujetos con el mismo perímetro de pantorrilla (sobre una línea vertical), los adultos mayores frágiles caminan con menor velocidad que los no frágiles, en estos casos, la disminución en la velocidad no se debió al perímetro de pantorrilla, pues por construcción se tomaron casos con el mismo perímetro, lo cual implica que el número de fibras musculares es el mismo. Si la reducción en la velocidad no fue debida a esto, entonces se debe a la pérdida de fibras contráctiles musculares. La similitud en las pendientes del modelo de regresión lineal, indica que las fibras musculares contráctiles se pierden de manera similar para los adultos mayores frágiles, independientemente del volumen muscular. Este análisis podría ayudar a distinguir entre la reducción de velocidad debida a la pérdida en el número de fibras musculares o la pérdida de fibras musculares contráctiles.

5.2. Análisis de la marcha

Los resultados obtenidos en los parámetros de la marcha, fueron similares a los presentados en la literatura científica (Shimada et al., 2010; Thaler-Kall et al., 2015; Montero-Odasso et al., 2011). Se encontró que la velocidad y la longitud de paso se reducen con la edad y aún más con la fragilidad (Binotto et al., 2018; Shimada et al., 2010). De manera contraria, la cadencia aumentó con la edad y regresó casi a un valor “normal” en los adultos mayores frágiles comparado con los jóvenes control. Esto resulta contraintuitivo y pudiera ser mal interpretado como un signo de buena salud, sin embargo, en esta tesis lo interpretamos como una incapacidad de compensación en los adultos mayores frágiles.

5.2.1. Interpretación de compensación

En la geriatría se habla mucho acerca de la velocidad funcional en los adultos mayores, que debería ser igual o mayor que 1 m/s (Fielding et al., 2011) pues con esta velocidad el adulto mayor es capaz de llevar a cabo sus actividades diarias de manera normal y sin depender de otros.

La velocidad de la marcha se puede expresar mediante la siguiente ecuación: $v = l \cdot c$, que nos indica que la velocidad con la que caminamos depende de la longitud de nuestro paso y la cadencia. Los resultados de este proyecto mostraron que la longitud de paso es menor en los grupos con mayor edad y aún más en los frágiles, curiosamente, no ocurre esto con la cadencia, la cual aumenta para el grupo de los no frágiles. Además, si comparamos los valores de cadencia de los jóvenes del grupo C1 con los adultos mayores frágiles, podemos ver que son muy similares, (ver figura 4.3), lo cual es contraintuitivo y podría llevarnos a interpretar el aumento en la cadencia de los adultos mayores como un signo de mala salud y el valor de cadencia de los frágiles como buena salud, ya que es muy similar al de los jóvenes C1. Sin embargo, para entender porqué el aumento de la cadencia en los adultos mayores no frágiles, podemos observar la gráfica (a) de la figura 4.3, la cual nos muestra que ellos caminan con una velocidad funcional y comparable con los grupos de edades más jóvenes. Esto ocurre a pesar de que su longitud de paso disminuyó en comparación con los jóvenes C1 y C2, de manera que para compensar esto, aumentan su cadencia y logran mantener su velocidad funcional (*efecto de compensación*). Los frágiles no pudieron llevar a cabo esta estrategia, pues requiere de un mayor gasto energético y ellos, al presentar este síndrome tienen menores reservas fisiológicas y energéticas. Cuando no hay reservas energéticas disponibles, la única posibilidad es el enlentecimiento (Schrack et al., 2010).

Se logró llegar a esta interpretación gracias a que en este estudio se incluyeron 4 grupos (jóvenes de 15-29 años, adultos de 30-59 años y adultos mayores tanto frágiles como no frágiles), normalmente en estudios de la marcha de fragilidad únicamente se incluyen pacientes adultos mayores y se estudian las diferencias de acuerdo a su grado de fra-

gilidad. En este caso incluimos también adultos jóvenes y de mediana edad para tener una visualización más completa de que ocurre en la regulación de la marcha con el envejecimiento y con la fragilidad. Adicionalmente, nuestros resultados apoyan la noción de que a pesar de las similitudes entre envejecimiento y fragilidad, no son lo mismo.

5.2.2. Regulación de variables

En este trabajo se utilizó el concepto de variables reguladas y efectoras proveniente de la teoría de control. Haciendo una comparación, se analizó la marcha como un proceso regulatorio, donde se tienen variables reguladas y efectoras. Recordando de la introducción, una variable regulada busca mantenerse aproximadamente constante en un valor adecuado, mientras que las otras (efectoras), se modulan para mantener a la variable regulada. En este caso en particular, la variable regulada fue la velocidad de la marcha, la cual idealmente debería estar en valores funcionales (≈ 1 m/s) y las variables efectoras (longitud de paso y cadencia) se modificaron para lograr el objetivo de este sistema regulatorio. En el caso de los adultos mayores no frágiles, se logró el objetivo gracias a los mecanismos compensatorios, como el aumento de cadencia. En el caso de los adultos mayores frágiles esto no se logró, evidenciando la desregulación de este sistema.

Estos resultados apoyan la definición de fragilidad como una reducción de los mecanismos compensatorios fisiológicos (Ferrucci and Fabbri, 2018). Al no tener suficientes reservas fisiológicas ni energía disponible, los frágiles no pudieron activar este mecanismo compensatorio (aumento de cadencia).

5.3. Sistema Nervioso Autónomo

5.3.1. Frecuencia cardíaca promedio

No se encontraron diferencias estadísticas entre grupos ni para la condición basal ni para la recuperación. Mostrando que en este caso el parámetro de frecuencia cardíaca promedio no dió información relevante para diferenciar entre grupos.

En cambio, la comparación de fases experimentales mostró que la frecuencia cardíaca promedio del grupo de jóvenes C1 si fue distinta en la condición basal respecto a la recuperación, en este caso, bajó su valor, esto mostró que la caminata no representó un estresor para los jóvenes, quienes inclusive disminuyeron su frecuencia basal.

En cambio, para los adultos mayores frágiles, la frecuencia cardíaca promedio aumentó comparando la fase basal respecto a la recuperación, lo cual indica que para ellos, la caminata si resultó ser un evento estresor.

5.3.2. Respuesta de la frecuencia cardíaca

La respuesta de la frecuencia cardíaca ya se ha evaluado en personas frágiles, por un lado se evaluó cómo cambia la respuesta cardíaca ante una prueba de estar acostado seguido de ponerse de pie (Romero-Ortuno et al., 2011) y por otro lado se evaluó la respuesta ante una caminata de 4.57m (Toosizadeh et al., 2021). En ambos estudios se encontró una respuesta de la frecuencia cardíaca disminuida en los frágiles en comparación con los no-frágiles. En este protocolo también se estudió esta respuesta ante una caminata de 160m. A pesar de las diferencias técnicas entre los tres estudios, en todos se concluyó que la respuesta de la frecuencia cardíaca se encuentra notablemente disminuida en los adultos mayores frágiles en comparación con los no frágiles y con los adultos de menor edad (esto se puede verificar visualmente en la Figura 4.4). También se puede observar que tanto la persona joven (a), como el adulto mayor no frágil (b) presentan una respuesta cardíaca a la actividad de caminata, mientras que la persona frágil (c) presenta una respuesta muy lenta y pequeña, adicionalmente, en la segunda fase de reposo tarda más tiempo en recuperarse. Cabe mencionar que la distancia utilizada en este protocolo corresponde aproximadamente con caminar 1 o 2 cuadras, lo cual muestra que una actividad cotidiana como ir a una tienda cercana, ya causa estrés fisiológico a los adultos mayores frágiles.

5.3.3. Variabilidad de la frecuencia cardíaca

En este proyecto se calcularon diversos parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca con la finalidad de conocer las alteraciones cardíacas que se dan con la edad y con la fragilidad. Los parámetros de HRV del dominio lineal se basan en medir desviaciones con respecto al valor promedio de la frecuencia cardíaca. En este proyecto, se encontró disminución de los parámetros SDNN y RMSSD con la edad tanto en la fase basal como en recuperación. Esto concuerda con lo reportado en la literatura (Umetani et al., 1998; Almeida-Santos et al., 2016). El pNN50 también disminuyó con la edad y fue significativamente mayor en los frágiles que en los no-frágiles, pudiendo ser interpretado como una mayor actividad parasimpática en los frágiles (Martínez et al., 2021). En los parámetros del dominio de la frecuencia se encontraron diferencias significativas con la edad y con la fragilidad, principalmente en la fase basal. Las frecuencias bajas disminuyeron tanto con la edad como con la fragilidad. Las frecuencias bajas suelen estar asociadas tanto a modulación simpática como parasimpática (Martínez et al., 2021), por lo que en este punto todavía no se puede interpretar si alguno de los dos subsistemas tenía mayor o menor predominio. Las frecuencias altas están relacionadas con la actividad parasimpática (Martínez et al., 2021), se encontró que estas disminuyen con la edad, pero aumentan con la fragilidad. Esto podría interpretarse como una mayor modulación parasimpática en los frágiles y a su vez, esto suele ser asociado a un signo de buena salud (Martínez et al., 2021), sin embargo, en otros estudios, se ha encontrado que, en pacientes con enfermedad crónica obstructiva pulmonar, también suele haber ese aumento de las HF, sin embargo, los autores afirman que esto refleja la

influencia vagal que realizan estos pacientes al respirar (Kabbach et al., 2017). En este caso se sugiere que ocurre similar en los frágiles, al estar sometidos a un evento estresor, realizan también un mayor esfuerzo respiratorio, lo cual tiene como consecuencia esa activación vagal. Esto se pudo comprobar mediante la medida EDR que es una aproximación de la tasa respiratoria, que como se puede observar en la tabla 4.4, es mayor significativamente en los frágiles respecto a los no frágiles.

Finalmente, los parámetros del dominio no lineal también permitieron encontrar diferencias con la edad y con la fragilidad para las fases basal y de recuperación. Los parámetros SD1, SD2 sólo disminuyeron con la edad, y tanto SampEn como α disminuyeron tanto con la edad como con la fragilidad. Mostrando que con la edad y con la fragilidad, las series cardíacas se vuelven más regulares, periódicas, y menos adaptables a eventos estresores (Richman and Moorman, 2000; Lipsitz, 2004).

El índice α_1 cuantifica la presencia de propiedades de correlación tipo fractal; sin embargo, las propiedades de escalamiento de este exponente dependen de la postura (Radhakrishna et al., 2000). El valor más bajo de α_1 en adultos mayores frágiles (F) en comparación con todos los otros grupos (C1, C2 y nF) mostró pérdida de correlación en las series temporales de HRV en relación con la fragilidad.

5.3.4. Posibles biomarcadores cardíacos de fragilidad

El análisis de sensibilidad y especificidad de parámetros de HRV mostró que algunos de los parámetros del dominio frecuencial (LF y LF/HF) podrían funcionar como potenciales biomarcadores de fragilidad. Otro parámetro con buenos resultados fue durante la caminata, el tiempo que le toma a cada sujeto llegar a su frecuencia cardíaca máxima ($\Delta t(HR_{Max})$). Cabe mencionar que dichos biomarcadores son no invasivos y que se realizaron mediante pruebas sencillas como el reposo y la caminata de 160m. Adicionalmente, dan información fisiológica del organismo, por lo que podrían ser medidas complementarias a índices o escalas de fragilidad que hasta ahora son multifactoriales (porque toman en cuenta aspectos funcionales, psicológicos, etc.) pero que todavía no toman en cuenta las alteraciones fisiológicas.

5.4. Propuesta de metodología multisistémica y dinámica para evaluar la fragilidad

Los resultados obtenidos en el análisis de regulación de la marcha nos permitieron encontrar la pérdida de capacidad de compensación en los adultos mayores frágiles. Esto ya se ha propuesto en la literatura científica (Ferrucci et al., 2020), sin embargo, siempre desde una perspectiva de definición teórica. En este proyecto se logró encontrar este concepto desde resultados cuantitativos, por lo que retomando la pregunta presentada en la introducción de *¿cómo estudiar la fragilidad?* proponemos estudiar tanto el envejecimiento como la fragilidad en términos de compensación-descompensación en

5. DISCUSIÓN

diferentes sistemas para verificar si se cumple o no, que la fragilidad se presenta cuando el organismo pierde esa capacidad de compensar. Aunque en este trabajo se encontró ese resultado para la regulación de la marcha, es importante verificar si ocurre de la misma manera con otros sistemas. Una ventaja de evaluar los mecanismos compensatorios del cuerpo humano, es que esto se puede aplicar a diferentes sistemas: cardiovascular, respiratorio, metabólico, térmico y locomotor. Lo cual permitiría estudiar la desregulación que ocurre en los adultos mayores frágiles de manera multisistémica, y si además se realiza mediante monitoreos continuos bajo un paradigma de estímulo-respuesta, la evaluación sería multisistémica y dinámica. En la figura 1.6 se puede ver el camino causal del síndrome de fragilidad que va desde daños celulares y moleculares en el extremo izquierdo, seguido de alteraciones en los mecanismos regulatorios, luego los síntomas clínicos ya visibles y finalmente, en el extremo derecho se muestran los desenlaces negativos que son consecuencia de ser frágil. Este camino causal, se puede dividir en dos partes importantes, una fase no sintomática y una fase sintomática. La medicina clínica se enfoca en estudiar la parte sintomática, en este punto se proponen signos y síntomas para detectar si la persona es o no frágil y el objetivo principal es prevenir los desenlaces negativos. En esta fase los índices y escalas propuestas tienden a ser específicas del síndrome de fragilidad. En cambio en la fase no-sintomática, las propuestas para evaluar la fragilidad se basan en medir alteraciones, ya sea a nivel molecular o sistémico. En este punto no se presentan todavía síntomas, por lo que entra dentro del ramo de medicina preventiva (pre sintomático), y el objetivo principal ya no es prevenir desenlaces negativos sino que se enfoca en detectar la fragilidad desde antes de que se lleguen a presentar los síntomas. En este punto, donde hay personas con grados bajos de fragilidad, ésta puede ser reversible. Sin embargo, una desventaja de esta fase está en que el tipo de escalas propuestas aquí son muy sensibles pero poco específicas, por ejemplo, será fácil detectar una alteración cardíaca pero esa alteración podría deberse a una enfermedad cardíaca y no precisamente a la fragilidad.

Conclusiones

El estudio de los parámetros cardiovasculares y de la marcha en adultos jóvenes y adultos mayores frágiles y no frágiles arrojó hallazgos significativos. Los adultos mayores frágiles parecen enfrentar grandes desafíos en términos de recuperación de la frecuencia cardíaca basal después de una prueba de caminata moderada (160m), lo que sugiere que esta actividad, que es cotidiana en la vida del adulto mayor, representa un estrés cardiovascular superior en comparación con adultos jóvenes, de mediana edad y adultos mayores no frágiles. Esto muestra también la importancia de utilizar paradigmas de estímulo-respuesta para evaluar variables fisiológicas en personas frágiles. Adicionalmente, se observó que algunos de los parámetros de variabilidad de frecuencia cardíaca son útiles para distinguir entre adultos mayores frágiles y no frágiles, con mayor predominio de diferencias significativas en el dominio de frecuencia. Dichos parámetros podrían ser útiles como biomarcadores cardíacos de fragilidad.

Es importante destacar que la regulación biomecánica de la marcha también permitió encontrar diferencias importantes entre adultos mayores frágiles y no frágiles. En particular, se observó un efecto de compensación en adultos mayores no frágiles para mantener una velocidad de marcha funcional, mientras que en adultos mayores frágiles se observa una decompensación que se evidenció con una disminución de todos los parámetros de la marcha.

Tanto los hallazgos cardiovasculares como biomecánicos respaldan la noción de que el síndrome de fragilidad es una condición compleja de estudiar, que afecta a múltiples sistemas del organismo.

Finalmente, es importante tener en cuenta las limitaciones de este estudio y la necesidad de investigaciones adicionales en poblaciones más amplias y diversas de adultos mayores. Futuras investigaciones podrían explorar en mayor detalle los mecanismos fisiopatológicos subyacentes del síndrome de fragilidad y cómo afectan a la función cardiovascular y biomecánica, así como a otros sistemas de interés (respiratorio, metabólico, inmune, entre otros). En general, un enfoque integral y sistémico del síndrome de fragilidad es necesario para proporcionar una comprensión más completa del síndrome que ayude en el desarrollo de intervenciones y estrategias de cuidado más efectivas para esta población vulnerable de adultos mayores.

6. CONCLUSIONES

Los mecanismos de compensación podrían ser una vía de exploración ya que se pueden estudiar en otros sistemas regulatorios del cuerpo humano para así aproximarse a un entendimiento más completo del síndrome de fragilidad y cómo es que se afectan los sistemas del cuerpo humano.

Bibliografía

- Abellan Van Kan, G., Rolland, Y., Andrieu, S., Bauer, J., Beauchet, O., Bonnefoy, M., Cesari, M., Donini, L., Gillette-Guyonnet, S., Inzitari, M., et al. (2009). Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an international academy on nutrition and aging (iana) task force. *The journal of nutrition, health & aging*, 13:881–889. [14](#)
- Almeida-Santos, M. A., Barreto-Filho, J. A., Oliveira, J. L. M., Reis, F. P., da Cunha Oliveira, C. C., and Sousa, A. C. S. (2016). Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Archives of gerontology and geriatrics*, 63:1–8. [54](#)
- Álvarez-Millán, L., Castillo-Castillo, D., Quispe-Siccha, R., Pérez-Pacheco, A., Angelova, M., Rivera-Sánchez, J., and Fossion, R. (2023). Frailty syndrome as a transition from compensation to decompensation: Application to the biomechanical regulation of gait. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(11):5995. [12](#), [39](#)
- Álvarez-Millán, L., Lerma, C., Castillo-Castillo, D., Quispe-Siccha, R. M., Pérez-Pacheco, A., Rivera-Sánchez, J., and Fossion, R. (2022). Chronotropic response and heart rate variability before and after a 160 m walking test in young, middle-aged, frail, and non-frail older adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(14):8413. [47](#)
- Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., and Rodríguez-Mañas, L. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox biology*, 35:101513. [5](#), [6](#)
- Aprahamian, I., de Castro Cezar, N. O., Izbicki, R., Lin, S. M., Paulo, D. L. V., Fattori, A., Biella, M. M., Jacob Filho, W., and Yassuda, M. S. (2017). Screening for frailty with the frail scale: a comparison with the phenotype criteria. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(7):592–596. [32](#)
- Binotto, M. A., Lenardt, M. H., and Rodriguez-Martinez, M. d. C. (2018). Physical frailty and gait speed in community elderly: a systematic review. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 52. [51](#), [52](#)

BIBLIOGRAFÍA

- Blekhman, R., Man, O., Herrmann, L., Boyko, A. R., Indap, A., Kosiol, C., Bustamante, C. D., Teshima, K. M., and Przeworski, M. (2008). Natural selection on genes that underlie human disease susceptibility. *Current biology*, 18(12):883–889. [12](#)
- Boulpaep, E. L., Boron, W. F., Caplan, M. J., Cantley, L., Igarashi, P., Aronson, P. S., and Moczydowski, E. (2009). Medical physiology: a cellular and molecular approach. [2](#)
- Chang, V. T., Hwang, S. S., and Feuerman, M. (2000). Validation of the edmonton symptom assessment scale. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(9):2164–2171. [5](#)
- Chaves, P. H., Varadhan, R., Lipsitz, L. A., Stein, P. K., Windham, B. G., Tian, J., Fleisher, L. A., Guralnik, J. M., and Fried, L. P. (2008). Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(9):1698–1703. [15](#), [16](#)
- Chen, R., Wu, Q., Wang, D., Li, Z., Liu, H., Liu, G., Cui, Y., and Song, L. (2020). Effects of elastic band exercise on the frailty states in pre-frail elderly people. *Physiotherapy theory and practice*, 36(9):1000–1008. [9](#)
- Clark, B. C. and Manini, T. M. (2008). Sarcopenia \neq dynapenia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(8):829–834. [14](#)
- Clegg, A. and Young, J. (2011). The frailty syndrome. *Clinical medicine*, 11(1):72. [6](#)
- Dapp, U., Minder, C. E., Anders, J., Golgert, S., and von Renteln-Kruse, W. (2014). Long-term prediction of changes in health status, frailty, nursing care and mortality in community-dwelling senior citizens-results from the longitudinal urban cohort ageing study (lucas). *BMC geriatrics*, 14(1):1–11. [4](#), [20](#)
- Deisboeck, T. and Kresh, J. Y. (2007). *Complex systems science in biomedicine*. Springer Science & Business Media. [1](#), [10](#), [11](#), [25](#)
- Fang, X., Shi, J., Song, X., Mitnitski, A., Tang, Z., Wang, C., Yu, P., and Rockwood, K. (2012). And mortality in older chinese adults: Results from the beijing longitudinal study of aging. *The journal of nutrition, health & aging*, 16:903–907. [9](#)
- Feng, Z., Lugtenberg, M., Franse, C., Fang, X., Hu, S., Jin, C., and Raat, H. (2017). Risk factors and protective factors associated with incident or increase of frailty among community-dwelling older adults: A systematic review of longitudinal studies. *PloS one*, 12(6):e0178383. [5](#)
- Ferrucci, L. and Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9):505–522. [3](#), [12](#), [53](#)

-
- Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., Salimi, S., Sierra, F., and de Cabo, R. (2020). Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging cell*, 19(2):e13080. [3](#), [6](#), [12](#), [55](#)
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., van Kan, G. A., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., et al. (2011). Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. international working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(4):249–256. [52](#)
- Fossion, R., Alvarez-Millán, L. A., Miranda-Velazco, E., Garduño, F. G., Padilla, S. R. M., Zapata-Fonseca, L. I., Sáenz-Burrola, A., Castillo-Castillo, D., Pérez-Pacheco, A., Quispe-Siccha, R., et al. (2019). On the role of continuous physiological monitoring and time-series analysis in medical prognosis. In *AIP Conference Proceedings*, volume 2090, page 050007. AIP Publishing LLC. [7](#), [12](#), [13](#), [14](#), [26](#), [27](#)
- Freire Junior, R. C., Porto, J. M., Rodrigues, N. C., Brunelli, R. d. M., Braga, L. F. P., and de Abreu, D. C. C. (2016). Spatial and temporal gait characteristics in pre-frail community-dwelling older adults. *Geriatrics & gerontology international*, 16(10):1102–1108. [51](#)
- Fried, L. P., Cohen, A. A., Xue, Q.-L., Walston, J., Bandeen-Roche, K., and Varadhan, R. (2021). The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nature aging*, 1(1):36–46. [5](#), [6](#), [10](#), [22](#)
- Fried, L. P., Hadley, E. C., Walston, J. D., Newman, A. B., Guralnik, J. M., Studenski, S., Harris, T. B., Ershler, W. B., and Ferrucci, L. (2005). From bedside to bench: research agenda for frailty. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2005(31):pe24–pe24. [4](#), [5](#), [9](#)
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3):M146–M157. [2](#), [5](#), [6](#), [8](#), [24](#)
- Fritz, S. and Lusardi, M. (2009). White paper: “walking speed: the sixth vital sign”. *Journal of geriatric physical therapy*, 32(2):2–5. [14](#)
- Gardiner, P. A., Mishra, G. D., and Dobson, A. J. (2015). Validity and responsiveness of the frail scale in a longitudinal cohort study of older australian women. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(9):781–783. [32](#)
- Hale, M., Shah, S., and Clegg, A. (2019). Frailty, inequality and resilience. *Clinical Medicine*, 19(3):219. [5](#)
- Halter, J. B. (2009). *Hazzard’s geriatric medicine and gerontology*. [1](#), [2](#), [14](#)
-

BIBLIOGRAFÍA

- Hao, Q., Zhou, L., Dong, B., Yang, M., Dong, B., and Weil, Y. (2019). The role of frailty in predicting mortality and readmission in older adults in acute care wards: a prospective study. *Scientific reports*, 9(1):1207. [9](#)
- Kabbach, E. Z., Mazzuco, A., Borghi-Silva, A., Cabiddu, R., Agnoletto, A. G., Barbosa, J. F., de Carvalho Junior, L. C. S., and Mendes, R. G. (2017). Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of copd: how should we interpret it? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, pages 2221–2230. [55](#)
- Katayama, P. L., Dias, D. P. M., Silva, L. E. V., Virtuoso-Junior, J. S., and Marocolo, M. (2015). Cardiac autonomic modulation in non-frail, pre-frail and frail elderly women: a pilot study. *Aging clinical and experimental research*, 27:621–629. [15](#), [16](#)
- Kim, H., Suzuki, T., Kim, M., Kojima, N., Ota, N., Shimotoyodome, A., Hase, T., Hosoi, E., and Yoshida, H. (2015). Effects of exercise and milk fat globule membrane (mfgm) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PloS one*, 10(2):e0116256. [9](#)
- Kirkwood, T. B. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120(4):437–447. [1](#), [2](#), [17](#)
- Kojima, G., Iliffe, S., and Walters, K. (2018). Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 47(2):193–200. [9](#), [32](#)
- Lang, P.-O., Michel, J.-P., and Zekry, D. (2009). Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*, 55(5):539–549. [4](#), [5](#)
- Lipsitz, L. A. (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(3):B115–B125. [4](#), [16](#)
- Lipsitz, L. A. (2004). Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2004(16):pe16–pe16. [55](#)
- Lopez, D., Flicker, L., and Dobson, A. (2012). Validation of the frail scale in a cohort of older australian women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1(60):171–173. [7](#), [31](#)
- Martínez, O. M., Fossion, R., Piceno, Y. G., Lopez-Gomez, R. E., López-Espinosa, E., Jiménez-Estrada, I., and Quiroz-González, S. (2021). Heart rate variability and psychometric analysis in patients with hyperactive heart fire syndrome. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 14(4):137–148. [54](#)
- McGibbon, C. A. (2003). Toward a better understanding of gait changes with age and disablement: neuromuscular adaptation. *Exercise and sport sciences reviews*, 31(2):102–108. [14](#)

-
- Mitchell, M. (2009). *Complexity: A guided tour*. Oxford university press. [10](#)
- Modell, H., Cliff, W., Michael, J., McFarland, J., Wenderoth, M. P., and Wright, A. (2015). A physiologist’s view of homeostasis. *Advances in physiology education*. [12](#)
- Montero-Odasso, M., Muir, S. W., Hall, M., Doherty, T. J., Kloseck, M., Beauchet, O., and Speechley, M. (2011). Gait variability is associated with frailty in community-dwelling older adults. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(5):568–576. [14](#), [52](#)
- Morley, J. E., Vellas, B., Van Kan, G. A., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W., Doehner, W., Evans, J., et al. (2013). Frailty consensus: a call to action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6):392–397. [6](#)
- Mossman, K. L. (2014). *The complexity paradox: the more answers we find, the more questions we have*. Oxford University Press, USA. [1](#)
- Mulla, E. and Montgomery, U. (2020). Frailty: an overview. *InnovAit*, 13(2):71–79. [4](#)
- Ness, K. K., Armstrong, G. T., Kundu, M., Wilson, C. L., Tchkonja, T., and Kirkland, J. L. (2015). Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer*, 121(10):1540–1547. [8](#)
- of the European Society of Cardiology, T. F. et al. (1996). Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *circulation*, 93:1043–1065. [15](#), [36](#)
- Olde Rikkert, M. G. and Melis, R. J. (2019). Rerouting geriatric medicine by complementing static frailty measures with dynamic resilience indicators of recovery potential. *Frontiers in Physiology*, 10:723. [8](#)
- Olshansky, S. J. (2016). Articulating the case for the longevity dividend. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(2):a025940. [12](#)
- Pan, J. and Tompkins, W. J. (1985). A real-time qrs detection algorithm. *IEEE transactions on biomedical engineering*, (3):230–236. [36](#)
- Piggott, D. A., Muzaale, A. D., Mehta, S. H., Brown, T. T., Patel, K. V., Leng, S. X., and Kirk, G. D. (2013). Frailty, hiv infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PloS one*, 8(1):e54910. [8](#)
- Purser, J. L., Weinberger, M., Cohen, H. J., Pieper, C. F., Morey, M. C., Li, T., Williams, G. R., and Lapuerta, P. (2005). Walking speed predicts health status and hospital costs for frail elderly male veterans. *Journal of rehabilitation research & development*, 42(4). [51](#)
- Radhakrishna, R., Dutt, D. N., and Yeragani, V. K. (2000). Nonlinear measures of heart rate time series: influence of posture and controlled breathing. *Autonomic Neuroscience*, 83(3):148–158. [55](#)

BIBLIOGRAFÍA

- Richman, J. S. and Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 55
- Rockwood, K., Andrew, M., and Mitnitski, A. (2007). A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 62(7):738–743. 6
- Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D. B., McDowell, I., and Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, 173(5):489–495. 5, 6, 7, 31, 32, 33
- Rolfson, D. B., Majumdar, S. R., Tsuyuki, R. T., Tahir, A., and Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the edmonton frail scale. *Age and ageing*, 35(5):526–529. 7
- Romero-Ortuno, R., Cogan, L., O’Shea, D., Lawlor, B. A., and Kenny, R. A. (2011). Orthostatic haemodynamics may be impaired in frailty. *Age and ageing*, 40(5):576–583. 15, 54
- Saedi, A. A., Feehan, J., Phu, S., and Duque, G. (2019). Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clinical interventions in aging*, pages 389–398. 7
- Salem, B. E. (2013). *Characterizing Frailty among Homeless Adults*. PhD thesis, UCLA. 8
- Schrack, J. A., Simonsick, E. M., and Ferrucci, L. (2010). The energetic pathway to mobility loss: an emerging new framework for longitudinal studies on aging. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58:S329–S336. 3, 12, 19, 52
- Schwenk, M., Howe, C., Saleh, A., Mohler, J., Grewal, G., Armstrong, D., and Najafi, B. (2013). Frailty and technology: a systematic review of gait analysis in those with frailty. *Gerontology*, 60(1):79–89. 14
- Serra-Prat, M., Sist, X., Domenich, R., Jurado, L., Saiz, A., Roces, A., Palomera, E., Tarradellas, M., and Papiol, M. (2017). Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. *Age and ageing*, 46(3):401–407. 9
- Shimada, H., Kim, H., Yoshida, H., Suzukawa, M., Makizako, H., Yoshida, Y., Saito, K., and Suzuki, T. (2010). Relationship between age-associated changes of gait and falls and life-space in elderly people. *Journal of Physical Therapy Science*, 22(4):419–424. 14, 52
- Shiogai, Y., Stefanovska, A., and McClintock, P. V. E. (2010). Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing. *Physics reports*, 488(2-3):51–110. 1
- Shkuratova, N., Morris, M. E., and Huxham, F. (2004). Effects of age on balance control during walking. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(4):582–588. 15

-
- Taffet, G. E. (2020). Normal and abnormal aging (general perspective for the oncologist). *Geriatric Oncology*, pages 207–213. [3](#), [18](#)
- Taffett, G. (2003). Physiology of aging. geriatric medicine: an evidence-based approach. [3](#)
- Tarvainen, M. P., Niskanen, J.-P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., and Karjalainen, P. A. (2014). Kubios hrv—heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*, 113(1):210–220. [36](#)
- Taylor, J. A., Greenhaff, P. L., Bartlett, D. B., Jackson, T. A., Duggal, N. A., and Lord, J. M. (2023). Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiological Reviews*, 103(2):1137–1191. [5](#), [21](#)
- Thaler-Kall, K., Peters, A., Thorand, B., Grill, E., Autenrieth, C. S., Horsch, A., and Meisinger, C. (2015). Description of spatio-temporal gait parameters in elderly people and their association with history of falls: results of the population-based cross-sectional kora-age study. *BMC geriatrics*, 15:1–8. [14](#), [52](#)
- Theou, O., Stathokostas, L., Roland, K. P., Jakobi, J. M., Patterson, C., Vandervoort, A. A., and Jones, G. R. (2011). The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *Journal of aging research*, 2011. [9](#)
- Toosizadeh, N., Ehsani, H., Parthasarathy, S., Carpenter, B., Ruberto, K., Mohler, J., and Parvaneh, S. (2021). Frailty and heart response to physical activity. *Archives of gerontology and geriatrics*, 93:104323. [15](#), [54](#)
- Travers, J., Romero-Ortuno, R., Bailey, J., and Cooney, M.-T. (2019). Delaying and reversing frailty: a systematic review of primary care interventions. *British Journal of General Practice*, 69(678):e61–e69. [9](#)
- Umetani, K., Singer, D. H., McCraty, R., and Atkinson, M. (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(3):593–601. [54](#)
- Varadhan, R., Seplaki, C., Xue, Q., Bandeen-Roche, K., and Fried, L. (2008). Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty. *Mechanisms of ageing and development*, 129(11):666–670. [4](#), [7](#), [8](#), [16](#)
- Walston, J. (2004). Frailty—the search for underlying causes. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2004(4):pe4–pe4. [6](#)
- Weiss, C. O., Hoenig, H. H., Varadhan, R., Simonsick, E. M., and Fried, L. P. (2010). Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 65(3):287–294. [15](#)
-

Apéndice A

Artículo 1



Article

Frailty syndrome as a transition from compensation to decompensation: Application to the biomechanical regulation of gait

Lesli Álvarez-Millán ^{1,2}, Daniel Castillo-Castillo ³, Rosa Quispe-Siccha ³, Argelia Pérez-Pacheco ³, Maia Angelova⁴,
Jesús Rivera-Sánchez ³ and Ruben Fossion ^{2,5} *

¹ Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City, Mexico; lesli.alvarez26@gmail.com

² Centro de Ciencias de la Complejidad (C3), UNAM, Mexico City, Mexico

³ Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City, Mexico; (dcastillocastillo05@gmail.com; rosa-quispe@gmail.com; argeliapp@ciencias.unam.mx; the_barbarian52@hotmail.com)

⁴ School of Information Technology, Melbourne Burwood Campus, Deakin University, Burwood VIC 3125, Australia (maia.a@deakin.edu.au)

⁵ Instituto de Ciencias Nucleares (ICN), UNAM, Mexico City, Mexico;

* Correspondence: ruben.fossion@nucleares.unam.mx; Tel.: +52 (55) 5622 6730 ext. 2002, Tel. ICN: +52 (55) 5622 4672 ext. 5104

Abstract: Most gait parameters decrease with age and are even more importantly reduced with frailty. However other gait parameters exhibit different or even opposite trends for aging and frailty, and the underlying reason is unclear. Literature focuses either on aging, or on frailty, and a comprehensive understanding of how biomechanical gait regulation evolves with aging and with frailty seems to be lacking. We monitored gait dynamics in young adults (19–29 years, n=27, 59% women), middle-aged adults (30–59 years, n = 16, 62% women), and non-frail (>60 years, n = 15, 33% women) and frail older adults (>60 years, n = 31, 71% women) during a 160m walking test using the triaxial accelerometer of the Zephyr Bioharness 3.0 device. Frailty was evaluated using the Frail Scale (FS) and the Clinical Frailty Scale (CFS). We found that in non-frail older adults, certain gait parameters, such as cadence, were increased, whereas other parameters, such as step length, were decreased, and gait speed is maintained. Conversely, in frail older adults, all gait parameters, including gait speed, were decreased. Our interpretation is that non-frail older adults compensate for a decreased step length with an increased cadence to maintain a functional gait speed, whereas frail older adults decompensate and consequently walk with a characteristic decreased gait speed. We quantified compensation and decompensation on a continuous scale using ratios of the compensated parameter with respect to the corresponding compensating parameter. Compensation and decompensation are general medical concepts that can be applied and quantified for many, if not all, biomechanical and physiological regulatory mechanisms of the human body. This may allow for a new research strategy to quantify both aging and frailty in a systemic and dynamic way.

Keywords: frailty; gait; homeostasis; dysregulation; decompensation

Citation: Álvarez-Millán, L.; Castillo-Castillo, D.; Quispe-Siccha, R.; Pérez-Pacheco, A.; Angelova, M.; Rivera-Sánchez, J.; Fossion, R. Frailty syndrome as a transition from compensation to decompensation: Application to the biomechanical regulation of gait. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor: Katarzyna Broczek, Pietro Gareri

Received: date
Accepted: date
Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The frailty syndrome has been theoretically described as a decreased regulatory capacity to maintain homeostasis in the face of stressors [1]. However, there is still considerable uncertainty regarding the concept of frailty and its exact definition, as well as the distinction between frailty, aging, and chronic disease, and the underlying causal pathways, among many other aspects [2]. As discussed in Ref. [3] and explained more into detail here below, frailty has been studied using multiple methodologies, each focusing on different facets of the syndrome. The original research approach to frailty is clinical and empirical, where frailty-related signs and symptoms in the patient are quantified us-

ing standardized and validated clinical scales [4]. The most popular clinical scales include the Frailty Phenotype (FP), which is based on loss of physical functionality and is quantified by means of five components: involuntary weight loss, exhaustion, low grip strength, slow gait speed, and low physical activity [5]; the Frailty Index (FI), which calculates the fraction of deficits present in the patient from a list of 70 physical, psychological, and social factors [6]; and other scales such as the Frail Scale (FS) [5], the Clinical Frailty Scale (CFS) [6] and the Edmonton Frail Scale (EFS) [7], which are more applicable in clinical practice because they can be carried out in a short time, are low-cost, and do not require special equipment. A second approach to frailty takes a basic medical science perspective, where genetic, molecular, and cellular biomarkers are analyzed, and deviations of individual biomarkers from their normative ranges are interpreted to reflect physiological dysregulation that eventually results in signs and symptoms of frailty at the clinical level in the older adult [8]. However, neither of these two methodologies explains the core concept of frailty, which are the mechanisms underlying the vulnerability of the organism to stressors [3]. Therefore, inspired by the field of dynamical systems from physics and mathematics, a third approach incorporates the stimulus-response paradigm to evaluate and quantify the resilience of physiological regulation to stressors. This approach was tested theoretically using mathematical models [3] and experimentally by measuring the time to recuperation after acute events in older adults [9].

Physiological regulation appears to be the central concept that connects the extreme sides of the research spectrum on frailty with, on the one hand, the possible genetic, molecular, or cellular origins, and, on the other hand, the clinical consequences of signs and symptoms in the patient. In the present contribution, we will focus on the specific variable of gait speed. Gait speed is one of the components of the Frailty Phenotype and is significantly decreased in frail older adults [10,11]. It has been interpreted as a sixth vital sign because a speed of $< 1\text{ m/s}$ indicates increased dependency in activities of daily living (ADL) [12]. The causal pathway to declining walking performance is not well understood, and possible origins include reduced muscle mass (sarcopenia), decreased muscle contractility (dynapenia), imbalance, and physiological factors, among others [13–15]. Gait has the advantage that it can be evaluated non-invasively and continuously in time, using a wide variety of experimental techniques such as video processing and infrared thermography, floor sensors, insole pressure and force sensors, electromyography, and inertial sensors [16–18]. Biped gait can be interpreted as a dynamical system [19], with a rhythm that originates from a central pattern generator [20] and is adaptive to perturbations by means of physiological and biomechanical regulation [21]. Gait regulation is quantifiable using time-series analysis [22] and can be modeled mathematically [23]. Analysis of gait dynamics can shed light on the underlying causes of mobility loss as well as suggest clinical interventions of rehabilitation. As explained more into detail here below, much is known in the literature on how gait parameters evolve with aging or frailty, particularly using accelerometry that may be applied in an ambulatory way to reflect activities of daily living (ADL). Average walking speed gradually decreases with age and is reduced below $< 0.8\text{ m/s}$ with frailty [1,24,25]. It is also well documented, although poorly understood, that step and stride length decrease with aging [26] and with frailty [27]. Cadence is reduced with frailty, but the trend is less clear for aging, where some studies suggest that cadence is maintained [25], whereas other studies even find an increased cadence [28]. The walk ratio or step-length-vs.-step-frequency ratio is a speed-independent index of overall neuromotor gait control, reflecting energy expenditure, balance, between-step variability, and attentional demand [29]. The walk ratio is not necessarily related to aging [30], but has been associated with the risk of falling [25] and is not usually applied in frailty research. Acceleration magnitude quantified by the root

mean square (RMS) is reduced along the anteroposterior and vertical axes with aging and with frailty. The RMS is reduced also along the mediolateral axis with frailty [31] but is reduced less [32] or may even be increased with aging [33].

It is clear from the literature that most gait parameters decrease with aging and even more so with frailty. However, it is not clear why other gait parameters show a different or even opposite trend for aging and frailty. Research usually focuses either on aging, comparing young adults, older adults and/or very old adults [11,25,27,28,34], or on frailty, comparing non-frail, frail, and/or prefrail older adults [11,24,27]. A comprehensive understanding of how biomechanical gait regulation evolves with aging and with frailty seems to be lacking. In this contribution, we report on the results of a gait experiment where multiple study groups, including young and middle-aged control adults and frail and non-frail older adults, walked 160 m at a self-selected speed while being monitored using triaxial accelerometry. This may be the first study where young and older subjects and frail and non-frail subjects are included to study the effects of both aging and frailty. We hypothesized that the opposite trends in gait parameters with aging and frailty may be explained by phenomena of compensation and decompensation, which correspond to abrupt changes in regulatory dynamics, as discussed in multiple areas of medicine. A well-known example from cardiology is compensated heart failure (CHF) after myocardial infarction, where mean systemic blood pressure is increased to compensate for a decreased diastolic filling capacity to ensure a functional cardiac output [35]. Stable chronic heart failure may easily decompensate when specific risk factors place additional strain on the heart muscle and the resulting condition of decompensated heart failure (DHF) implies a worsening of the symptoms including dyspnea, swelling of lower extremities and fatigue [36]. In the field of gait analysis, compensatory strategies have been observed in gait dynamics to improve stability in the presence of age-related deficits in physiological function [26,32]. Compensation is also used in the theoretical construct of frailty, although only conceptually and/or qualitatively [37]. The objective of the present contribution was to apply the concepts of compensation and decompensation in a quantitative way to gait dynamics to analyze the evolution of gait parameters with aging and frailty.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

This study was conducted from September 2016 to April 2017 at the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" (HGM). A total of 89 Mexicans participated voluntarily and were divided into four groups, as shown in Table 1: i) young control adults aged 19-29 years (group C1, n=27), ii) middle-aged adults aged 30-59 years (group C2, n=16), iii) non-frail older adults over 60 years old (group nF, n=15), and iv) frail older adults over 60 years old (group F, n=31) [38]. In Mexico, people over 60 years old are considered older adults [39]. All study participants signed a letter of informed consent. This protocol was approved by the ethics and research committee of HGM with registry number DI/14/110-B/03/002.

All participating older adults were outpatients of HGM. They were evaluated by an experienced geriatrician using two scales commonly used in clinical practice: the FRAIL scale (FS) [5] and the Clinical Frailty Scale (CFS) [6]. The FS considers older adults to be frail when presenting three or more of the following components: fatigue, absence of resistance (ability to climb one flight of stairs), problems with ambulation (ability to walk one block or 100m), more than five illnesses, and involuntary weight loss (more than 5%) [5]. The CFS collects information about comorbidities, functionality, and cognitive abil-

ity. This allows to evaluate an older adult on a scale from 1 to 9, where 1 corresponds to a very fit condition and 9 to terminal illness [6]. Older adults were classified as frail when they met the frailty criteria according to both scales; those who did not meet the criteria in either of the scales were classified as non-frail, and older adults who met the criteria in only one of the scales were excluded. The young adults who participated in this study were healthy and functional medical students who did not present any of the risk factors that may be associated to frailty in young adults, such as being homeless [40], drug addiction [41], or having survived childhood cancer [42]. The middle-aged adults who participated in the study were family members and/or caretakers of frail and non-frail older-adult participants; they were completely independent and functional, and therefore non-frail. The inclusion and exclusion criteria have been explained in a previous publication [38] and are summarized here. To obtain a more realistic sample of frailty within the older adult population, we included individuals of both genders and with diverse medical histories. The exclusion criteria were Parkinson's disease, muscular dystrophy, postural vertigo, as well as physical, auditory, visual, or vestibular limitations that put them at risk during the exercise test. For the same reason, people with heart disease, such as severe cardiac failure, severe supraventricular alteration or monomorphic ventricular extrasystole, were excluded. Exclusion criteria did not include specific alterations such as sarcopenia or cognitive, cardiovascular, or metabolic alterations, instead, we considered such alterations as possible components of the frailty syndrome.

2.2. Description of participant groups

Here we discuss the characteristics obtained for the population in this study: of the young-adult and middle-aged adult control groups, 13 participants (48%) of group C1 and 9 participants (56%) of group C2 performed physical activity (aerobic and anaerobic), on average 1 hour 3 times per week. Of the older adults, 13 participants (86%) of group nF performed on average 1 hour of daily aerobic exercise, whereas 29 participants (93%) of group F walked on average 800m daily.

Only participants of group F occasionally used a walking cane (32%). Only two of them used it during the walking test. We included those participants as the results did not change including them or not.

In group C1, 1 participant (4%) smoked regularly and 8 smoked occasionally (30%), whereas in group C2 there were 3 regular smokers (19%). Of the older adults, 10 non-frail participants (67%) and 25 frail participants (80%) were smokers or were exposed to wood smoke.

Only one participant of group C1 had a health condition: asthma. Three participants (18%) of group C2 had hypertension. The health conditions of the older adults were diverse. For group nF, the most common health conditions were systemic arterial hypertension (27%), depression (13%), anxiety (13%), benign prostatic hyperplasia (20%), and atrial fibrillation (13%). Only 2 participants (6%) of group nF did not present any health conditions. The participants of group F had mild cognitive impairment (45%), systemic arterial hypertension (45%), diabetes mellitus type II (32%), depression (29%), anxiety (16%), and chronic heart failure (13%).

Table 1. Demographic and anthropometric measures (mean and standard error) are shown for each group. The sample size is represented with *n*. Results are given for young control adults (group C1), middle-aged control adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F).

Variable	group C1 (n=27)	group C2 (n=16)	group nF (n=15)	group F (n=31)	p-value between all groups
Age (years) (% female)	22.3 ± 0.4 (59 %)	48.5 ± 2.2 ¶ (62 %)	72.7 ± 2.5 ¶# (33 %)	78.5 ± 1 ¶# (71%)	0.000
Weight (kg)	66.8 ± 2.4	70.7 ± 4.4	69.3 ± 3.1	61.6 ± 2.2	0.154
Height (m)	1.7 ± 0.02	1.6 ± 0.02	1.6 ± 0.02	1.5 ± 0.02 ¶	0.000
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 0.6	27.4 ± 1.5	26.8 ± 1.03	26.3 ± 0.7	0.060

¶ p < 0.05 compared to C1 # p < 0.05 compared to C2 § p < 0.05 compared to nF

2.3. Materials

We utilized a Zephyr Bioharness 3.0 device [43] (See Figure 1), which is composed of a band fixed on the chest and various sensors that simultaneously record multiple physiological and biomechanical variables. The raw data includes one channel of electrocardiogram (ECG) sampled at 250Hz, a breathing waveform sampled at 25Hz, and 3-axial accelerometry sampled at 100Hz; the derived data includes heart rate, breathing rate, breathing amplitude, activity level, and minimum and maximum acceleration in 1-second intervals. In studies on human gait, the accelerometer is often situated as close as possible to the center of mass on the lower back, in which case left and right steps are observed with similar amplitudes [44]. In the case of the Zephyr Bioharness, the accelerometer module is located below the left armpit, resulting in asymmetric accelerometer data. However, this positioning allowed us to differentiate between left and right steps (See Supplementary Figure S1). Additionally, we recorded video footage of the gait experiment of each participant to assist in interpreting the accelerometer data. We have partially published the results of the analysis of the physiological variables [38,45]; the present contribution focuses on the analysis of gait regulation using data of 3-axial accelerometry.

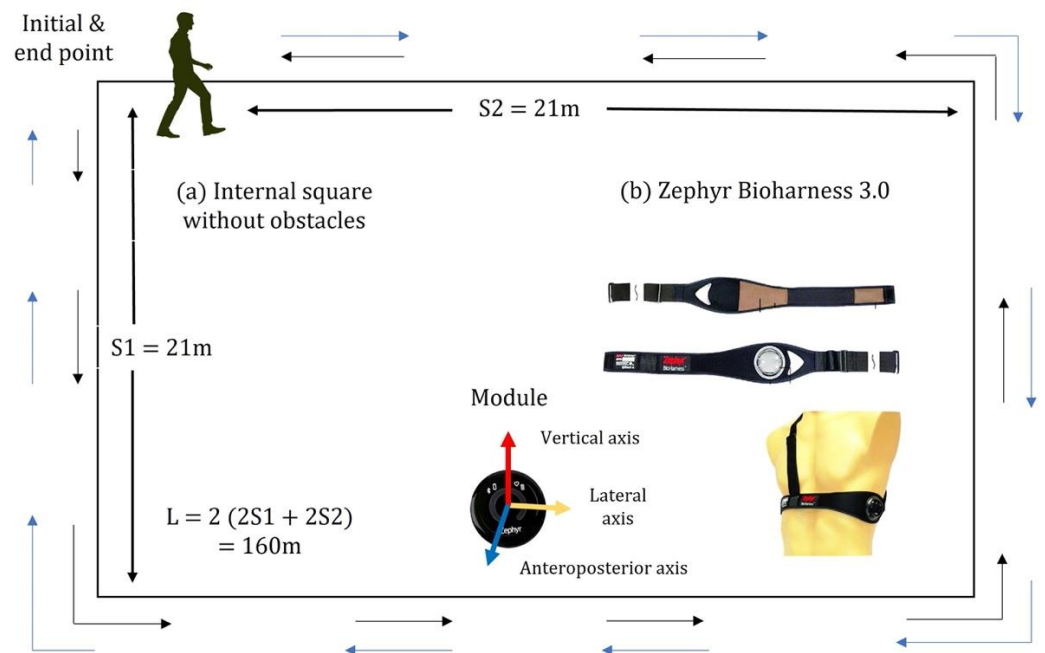


Figure 1. (a) Diagram of the experimental area with sides $S1 = 19\text{m}$ and $S2 = 21\text{m}$ and total distance $L = 2(2S1 + 2S2) = 160\text{m}$, (b) the physiological and biomechanical monitoring device Zephyr BioHarness 3.0 consisting of a chest strap and a bioModule containing the internal memory and battery. The anterioposterior (AP), medio-lateral (ML) and vertical (VT) axes of triaxial accelerometry are also indicated. Modified from Zephyr Technology Corporation, Annapolis, MD, USA—a division of Medtronic.

2.4. Design and procedure

Anthropometric measures were taken for all participants, including height, weight, and body mass index (BMI) (see Table 1). Additionally, participants were interviewed to collect aspects of their clinical history, physical activity habits, and factors that could affect their pulmonary capacity, such as smoking or frequent exposure to wood smoke. A qualified nurse placed the Zephyr BioHarness 3.0 on each participant, after which participants walked at a self-selected speed along a flat rectangular trajectory on an isolated inner square of HGM. The participants walked the trajectory in one direction and then turned around to complete the trajectory in the other direction, covering a total distance of $L = 160\text{m}$, see Fig. 1 and the description in Ref. [38]. This distance was a choice of convenience, corresponding to the dimensions of the square, but also approximately corresponds to a 3-minute walking test, which is a validated test [46]. Older adults walk at approximately 0.89 m/s [47], which corresponds to a distance of 160.2 m ($= 180\text{ s} \times 0.89\text{ m/s}$) for a 3-minute walk. The number of steps to cover the whole distance ranged from 200 to 500 steps, depending on step length, and average gait parameters were calculated for the entire trajectory. The study participants did not undergo a pre-conditioning cycle or warming-up for two reasons. First, the test is simple and reflects activities of daily living (ADL), such as walking to a local shop and does not require any specialized practice. Second, the study population includes frail older adults, and any additional activities were avoided that might increase stress or fatigue in this vulnerable population. In most articles where the gait of older adults is studied, a walk is performed over a distance between 0.76 and 6.17 m [48]. However, other articles show the importance of taking longer walking trials as they capture the slow recovery from perturbations [49].

2.5. Calculation of gait parameters

We analyzed the acceleration time series and extracted gait parameters along both the time and amplitude axes of each time series. Along the time axis, we calculated the walking duration T of each participant, corresponding to the time interval for which the total acceleration was nonzero. Given the fixed walking distance $L = 160\text{m}$, the average walking speed corresponded to $v = L/T$. We calculated the average step duration τ from the first maximum of the autocorrelation function of the vertical accelerometry signal a_{VT} [34] (see Figure S2 of Supplementary Information) and the average cadence, or the number of steps per minute, as $c = 1/\tau$. The total number of steps was $N = T/\tau$, and the average step length was $l = L/N$ [50]. As smaller people tend to walk with smaller steps and higher cadence than taller people, we also calculated normalized cadence and normalized step length, adjusting for the average body height of each population, $l_n = l \cdot \langle h \rangle / h$ and $c_n = c \cdot \langle h \rangle / h$, where h is the height of the individual and $\langle h \rangle$ is the average height of the corresponding groups C1, C2, nF or F [51]. We also calculated the walk ratio (WR), or step-length-to-step frequency or step-length-to-cadence ratio, l/c , and its normalized variant, l_n/c_n [26].

Along the amplitude axis, we studied the magnitude of acceleration in the three directions of movement: anteroposterior a_{AP} , mediolateral a_{ML} , and vertical a_{VT} . For each direction of movement, we calculated the maximum and minimum acceleration per 1s intervals, and our calculated values corresponded well with the peak and min values given by the automatic analysis of the Bioharness 3.0 software. Then, we subtracted these values to estimate the magnitude of movement for every axis, $\Delta a_{AP} = \max(a_{AP}) - \min(a_{AP})$, and similarly for Δa_{ML} and Δa_{VT} . The rationale behind this procedure is as follows: it is known that cadence is approximately 1 stride/s or 2 steps/s [26]. Therefore, Δa_{AP} , Δa_{ML} , and Δa_{VT} estimate the magnitude of acceleration of individual steps in different directions. We also calculated the root mean square (RMS) of the acceleration signals a_{AP} , a_{ML} , and a_{VT} , which offers an alternative quantification of the magnitude of acceleration per step [35]. However, while Δa_{AP} , Δa_{ML} , and Δa_{VT} quantify acceleration of individual steps, RMS of the raw accelerometry signal includes whatever movement of the human body. Analogous to the walk ratio l/c , we also calculated acceleration ratios $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$ and $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$.

2.6. Statistical analysis

Numerical variables are described as mean \pm standard error (SE) as they were shown to be normally distributed based on the Shapiro-Wilk test. To compare between groups, we calculated a 1-way ANOVA with posthoc Scheffé test for homoscedastic variables (all variables except cadence c and $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$) and Welch's robustness test with posthoc Games-Howell test for heteroscedastic variables. We used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

3. Results

Table 1 shows results for demographic and anthropometric variables. By construction, age is significantly different between the four study groups. The control groups of young and middle-aged adults are balanced with respect to male and female participants. In the group of non-frail older adults, the majority of participants are males, whereas in the group of frail older adults the majority are females, which may reflect the fact that frailty has a higher prevalence in women than in men [52]. There are no statisti-

cally significant differences between the groups with respect to weight or BMI. Instead, height is significantly decreased in frail older adults (group F) with respect to young adults (group C1), illustrating the importance to consider normalized gait parameters as outlined in subsection 2.4.

Tables 2-4 and Figs. 2-4 show results for gait parameters and their evolution with aging and frailty. Step length tends to decrease with aging from group C1 to groups C2 and nF, and decreases significantly with frailty (group F). Cadence increases with age from group C1 to C2 to nF, with significant changes for group nF, and then decreases significantly with frailty (group F). The results for non-normalized and normalized step length and cadence are similar. Average walking speed is similar for groups C1, C2, and nF, and is not affected by aging, but walking speed decreases significantly with frailty. A receiver operating characteristic (ROC) analysis shows that a walking speed of 0.83 m/s is the optimal threshold to distinguish between groups nF and F (see Figure S3 in the Supplementary Information online). The acceleration magnitude along the three axes demonstrates similar results. Anteroposterior and vertical acceleration magnitudes tend to decrease with age from groups C1 and C2 to groups nF and F, with significant changes for the frail older adults (group F). Mediolateral acceleration magnitude tends to increase with age from group C1 to C2 to nF, with significant changes for group nF, and then significantly decreases with frailty (group F). Results for difference (Δ) and root mean square (RMS) measures of acceleration magnitude are similar. Aging does not appear to affect the acceleration vector magnitude, with comparable outcomes for groups C1, C2, and nF, but the acceleration vector magnitude decreases significantly with frailty (group F). Ratios of gait parameters, such as the walk ratio and the acceleration ratios, show a monotonous decreasing trend over groups C1, C2, nF and F with significant differences for aging and frailty with respect to the control groups of young and middle-aged adults.

Table 2. Gait parameters along the time axis. Shown are gait speed (v), average step length (l), normalized average step length (l_n), average cadence (c) and normalized average cadence (c_n). Results are given for young control adults (group C1), middle-aged control adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F).

Variable	group C1 (n=27)	group C2 (n=16)	group nF (n=15)	group F (n=31)	p-value between all groups
v (m/s)	1.08±0.03	1.09±0.05	1.05±0.06	0.74±0.05 ^{¶#§}	0.000
l (m)	0.61±0.01	0.59±0.04	0.55±0.02	0.42±0.03 ^{¶#§}	0.000
l_n (m)	0.61±0.01	0.6±0.02	0.55±0.02	0.42±0.02 ^{¶#§}	0.000
c (1/min)	105.26±1.72	111.25±1.78	114.35±3.21 [¶]	103.1±3.1 [§]	0.005
c_n (1/min)	105.64±1.7	110.62±1.7	114.05±2.1 [¶]	103.53±3.2 [§]	0.005

[¶] p < 0.05 compared to C1[#] p < 0.05 compared to C2 [§] p < 0.05 compared to nF

Table 3. Gait parameters along the amplitude axis. Shown are amplitudes of the acceleration vector (Δa), anteroposterior acceleration (Δa_{AP}), vertical acceleration (Δa_{VT}) and mediolateral acceleration (Δa_{ML}), root mean square of vector acceleration RMS(a), anteroposterior acceleration RMS(a_{AP}), vertical acceleration RMS(a_{VT}) and mediolateral acceleration RMS(a_{ML}). Results are given for young control adults (group C1), middle-aged control adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F).

Variable	group C1 (n=27)	group C2 (n=16)	group nF (n=15)	group F (n=31)	p-value between all groups
Δa (g)	1.04±0.05	1.10±0.07	1.06±0.06	0.80±0.05 ^{¶#§}	0.000
Δa_{AP} (g)	0.57±0.03	0.61±0.05	0.56±0.04	0.39±0.03 ^{¶#§}	0.000
Δa_{VT} (g)	0.81±0.04	0.83±0.05	0.79±0.05	0.58±0.04 ^{¶#§}	0.000
Δa_{ML} (g)	0.31±0.02	0.35±0.02	0.41±0.02 [¶]	0.32±0.01 [§]	0.002
RMS(a) (g)	0.12 ± 0.007	0.13 ± 0.008	0.12 ± 0.008	0.09 ± 0.006 ^{¶#§}	0.000
RMS(a_{AP}) (g)	0.13 ± 0.007	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.008	0.1 ± 0.006 ^{¶#§}	0.001
RMS(a_{VT}) (g)	0.2 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.14 ± 0.01 ^{¶#§}	0.000
RMS (a_{ML}) (g)	0.08 ± 0.003	0.09 ± 0.004	0.1 ± 0.003 [¶]	0.09 ± 0.003	0.002

¶ p < 0.05 compared to C1 # p < 0.05 compared to C2 § p < 0.05 compared to nF

333

334

Table 4. Ratios of gait parameters. Shown are the walk ratio l/c , the normalized walk ratio l_n/c_n , and the acceleration ratios $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$ and $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$. Results are given for young control adults (group C1), middle-aged control adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F).

335

336

337

338

Variable	group C1 (n=27)	group C2 (n=16)	group nF (n=15)	group F (n=31)	p-value between all groups
l/c (m.s)	0.35±0.006	0.32±0.012	0.29±0.01¶	0.25±0.01¶#	0.000
l_n/c_n (m.s)	0.34±0.006	0.32±0.01	0.29±0.01¶	0.25±0.01¶#	0.000
$\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$	1.9±0.08	1.8±0.15	1.4±0.1¶	1.2±0.06¶#	0.000
$\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$	2.6±0.11	2.4±0.16	1.9±0.1¶	1.8±0.08¶#	0.000

¶ p < 0.05 compared to C1 # p < 0.05 compared to C2 § p < 0.05 compared to nF

339

340

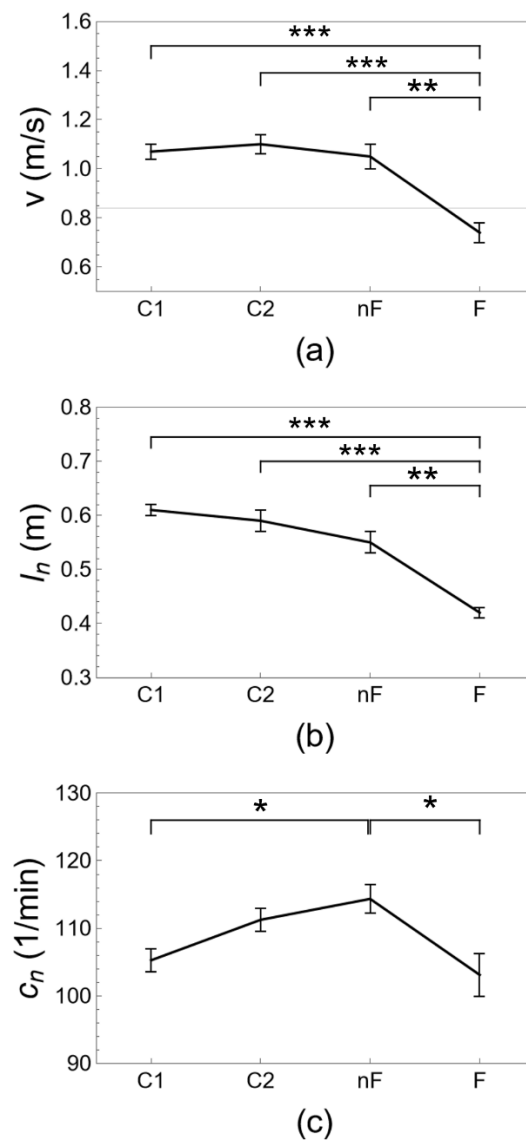


Figure 2. Gait parameters along the time axis, (a) velocity v , (b) normalized step length l_n and (c) normalized cadence c_n . The evolution of gait parameters is shown for young adults (group C1), middle-aged adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F). Indicated are mean \pm standard error, pairwise statistically significant differences with $p < 0.05$ (*), $p < 0.005$ (**), $p < 0.001$ (***), and the gait velocity threshold ($v = 0.83$ m/s) for frailty obtained with ROC analysis (horizontal gridline).

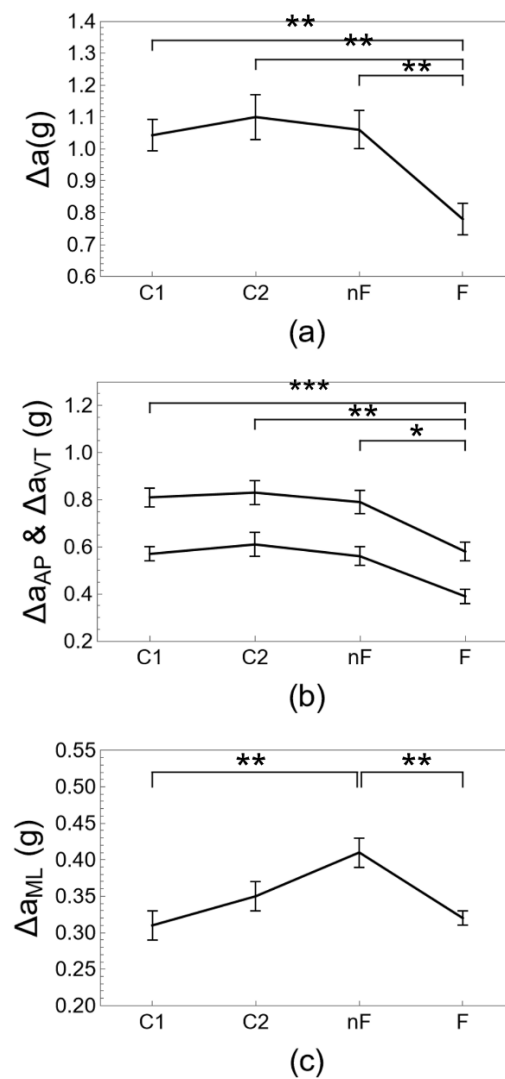


Figure 3. Gait parameters along the magnitude axis, (a) vector acceleration Δa , (b) anteroposterior acceleration Δa_{AP} and vertical acceleration Δa_{VT} , and (c) mediolateral acceleration Δa_{ML} . The evolution of gait parameters is shown for young adults (group C1), middle-aged adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F). Indicated are mean \pm standard error, and pairwise statistically significant differences with $p < 0.05$ (*), $p < 0.005$ (**), $p < 0.001$ (***)

348

349

350

351

352

353

354

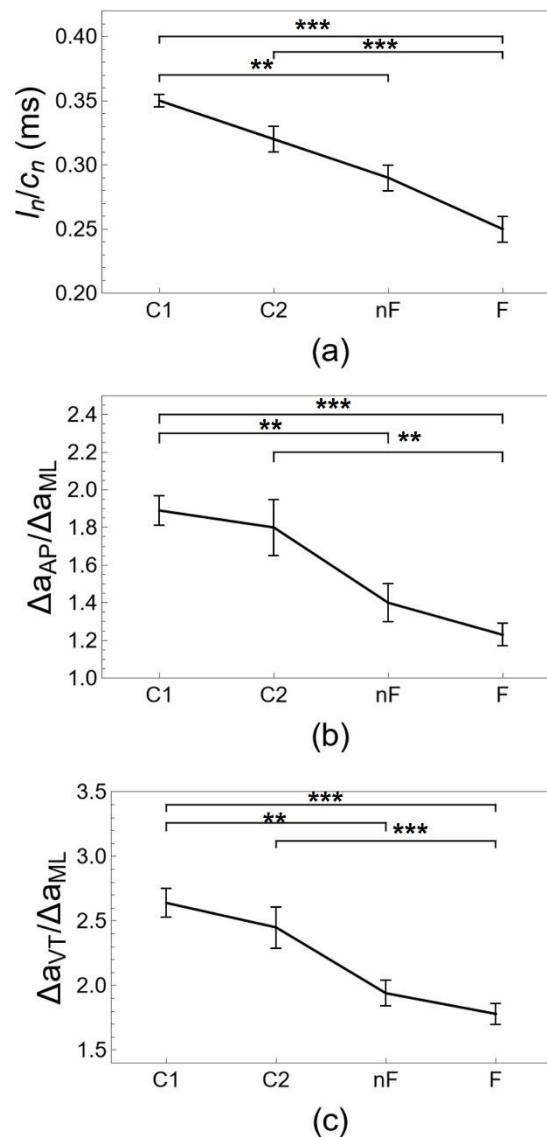


Figure 4. Ratios of gait parameters, (a) normalized walk ratio I_n/C_n , (b) acceleration ratio $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$ and (c) acceleration ratio $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$. The evolution of gait parameters is shown for young adults (group C1), middle-aged adults (group C2), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F). Indicated are mean \pm standard error, and pairwise statistically significant differences with $p < 0.05$ (*), $p < 0.005$ (**), $p < 0.001$ (***)

4. Discussion

The numerical values for the gait parameters obtained in Tables 2-4 and Figs. 2-4 agree with what has been reported in the literature, as will be illustrated in the short review in the following. The average preferred walking speed gradually decreases with age [34] from a typical range of 1.20-1.40 m/s in young adults [28,32,53] to a range of 1.00-1.25 m/s in non-frail older adults [25-28,30,32] and is reduced to a range of 0.50-0.97 m/s below functional levels with frailty [1,11,24,27,54]. The value of 0.8 m/s has been reported as a threshold to distinguish between frail and non-frail older adults [1]. It is well-documented, although poorly understood, that step length decreases with aging [26,34] from a range of 65-77 cm in young adults [32,53,55] to a range of 56-69 cm in non-frail older adults [11,25,27,28,30] to a range of 49-57 cm with frailty [11,24,27,54]. The evolution of cadence is less clear [34]. Typical values for cadence are 102-117 steps/min in young adults [32,53,55,56]. Cadence appears to be maintained or even increased in non-

355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373

frail older adults with a range of 103-125 steps/min [25,27,28,28,30,32] and decreases 374
with frailty to a range of 85-109 steps/min [11,24,27,54,57]. The walk ratio tends to de- 375
crease with aging from approximately 0.37 m/s in young adults to 0.32 m/s in older 376
adults [30,58] and is not typically used in frailty research. Acceleration magnitude can be 377
quantified by the root mean square (RMS), but magnitudes may not be comparable be- 378
tween sensors placed on different locations on the body. Acceleration magnitudes are 379
significantly reduced with aging along the anteroposterior (AP) and vertical (VT) axes, 380
decreasing from 0.19g (AP) and 0.26g (VT) for young adults to 0.17g (AP) and 0.20g (VT) 381
for older adults when using an accelerometer placed on the pelvis. The evolution of ac- 382
celeration magnitude along the mediolateral (ML) axis is less clear and may either de- 383
crease from 0.19g for young adults to 0.16g for older adults [32] or increase from approx- 384
imately 0.7g to 0.9g when using an accelerometer placed on the trunk center of mass 385
[33]. Acceleration magnitudes are also reduced with frailty along the anteroposterior 386
(AP) and vertical (VT) axes, decreasing from 0.10g (AP) and 0.13g (VT) for non-frail old- 387
er adults to 0.08g (AP) and 0.07g (VT) for frail older adults when using an accelerometer 388
placed on the lumbar spine. However, acceleration magnitude is not decreased along the 389
mediolateral (ML) axis with frailty and has a typical value of 0.11g for both frail and 390
non-frail older adults [31]. 391

It is clear from the results of the present contribution, and from the short literature re- 392
view presented here above, that most gait parameters decrease with aging and even 393
more so with frailty; however, other parameters show a different or even opposite trend 394
for aging and for frailty. In the literature, comparisons are usually made either between 395
groups of non-frail and frail older adults [11,24,27], or between groups of young adults, 396
older adults, and/or very old adults [11,25,27,28,34], and a comprehensive overview of 397
how biomechanical gait regulation evolves with aging and frailty appears to be lacking. 398
As an example, if in Tables 2-3 and Figs. 2-3, the gait parameters of young adults are 399
taken as normative values, then it may come as a surprise that cadence and mediolateral 400
acceleration are increased above the normal range with aging, but return to the expected 401
values for youth and health with frailty. However, the return of individual gait param- 402
eters to normative values should not be interpreted as a restoration of the normal health 403
state: biped gait is a regulated process [59], and the interplay between multiple variables 404
is as important as the values of individual parameters. Compensation and decompensa- 405
tion are important concepts in frailty research that take into account such interplay be- 406
tween multiple variables but tend to be discussed only conceptually and qualitatively 407
[37]. We hypothesized that these concepts may help to quantitatively explain the coun- 408
terintuitive results mentioned before. Taking into account the simple formula that gait 409
speed is the multiplication of step length and cadence, $v = l \times c$, such that a decrease in 410
step length l requires a proportional increase in cadence c to maintain a functional gait 411
speed with $v > 1$ m/s [60], the significantly increased cadence of the non-frail older adults 412
(group nF) may indeed serve to compensate for the gradual decrease of step length with 413
aging with respect to the young adults (group C1). Frail older adults (group F) have both 414
a significantly decreased step length and a significantly decreased cadence with respect 415
to non-frail older adults (group nF), and although their cadence is similar to that of 416
young adults (group C1), it is not sufficient to maintain a functional gait speed, which 417
may be interpreted as a phenomenon of decompensation. Curiously, the characteristic 418
pattern of "cautious gait" or "senile gait", with a decreased step length and an increased 419
cadence, appears to be typical for non-frail but not for frail older adults. Clinical studies, 420
such as Ref. [30], where gait and aging are analyzed without differentiation according to 421
frailty status may not be able to discern this typical gait pattern. A similar reasoning ap- 422
pears to apply to acceleration magnitude as well. Mediolateral acceleration has been as- 423

sociated in the literature with step width and area of base support [61]. A gait with a larger base support may serve as a strategy to gain stability in the face of perturbations, e.g., neurocognitive alterations, reduced energy, decreased mass or strength, or the presence of obstacles [62]. We interpret the significantly increased mediolateral acceleration Δa_{ML} of the non-frail older adults (group nF) as a reflection of an increased base support to compensate for reduced stability. Frail older adults (group F) have significantly decreased mediolateral acceleration compared to non-frail older adults (group nF). Although the mediolateral acceleration of frail older adults (group F) is similar to that of young adults (group C1), their base support may not be sufficient to ensure an adequate stability and may explain the increased risk of falls in frail older adults [63], which we interpret as a phenomenon of decompensation. The effect of compensation by lateral movement is known as a "wide-based gait" or "waddle" and occurs in the face of both internal perturbations, such as in the case of pregnant women [64] or obesity [65], or external perturbations, such as ship passengers [66] or train conductors [62]. Again, a wide-based gait appears to be more characteristic of non-frail older adults (group nF) than frail older adults (group F).

In contrast to the opposite trends of the gait parameters c and Δa_{ML} with aging and frailty discussed so far, the ratios of gait parameters l/c , $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$, and $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$ of Table 4 and Fig. 4 show a monotonous decreasing trend over all four populations from no compensation (groups C1 and C2) to compensation (group nF) and finally to decompensation (group F). The walk ratio l/c has been interpreted as a measure of the quality of overall neuromotor gait regulation [29], and the same interpretation may be valid as well for $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$ and $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$ given their very similar behaviour. Here, we propose the ratios l/c , $\Delta a_{AP}/\Delta a_{ML}$, and $\Delta a_{VT}/\Delta a_{ML}$ as concrete and practical metrics to quantify compensation and decompensation in gait dynamics. The rationale is the following: each of these ratios evaluates a gait parameter that is being compensated with respect to the gait parameter that is actively performing the compensation, therefore both an increased compensation and an underperforming regulatory mechanism (decompensation) result in a reduced ratio. We speculate that the underlying reason for a transition from compensation with aging to decompensation with frailty is due to homeostatic effort, i.e., the extra energy needed for compensation and increased load to keep a specific regulatory mechanism working [67]. These additional energy requirements are taken from the physiological reserves, such that there must be a proportionality relation between how much a system compensates and how much of the physiological reserves are in use. Such a reduction in available physiological reserves has been called presbyhomeostosis [68,69]. When reserves are no longer available, the only possible outcome is decompensation, describing an energetic pathway to mobility loss and slowing down of gait speed [67].

Several authors have emphasized multiple conceptual similarities in physiological and biomechanical regulation for a wide variety of body mechanisms. Not only are most regulatory mechanisms based on negative feedback, but also the variables that participate in these mechanisms can be subdivided into two broad categories: there are the so-called "regulated variables" that represent the stable internal environment or "milieu intérieur" of Claude Bernard, such as blood volume, blood flow, core temperature, blood glucose concentration, blood oxygen saturation, etc., and each of these regulated variables has a variety of associated "effector variables" that are responsible for adapting to perturbations from the internal and external environments with an objective to maintain the stability of their regulated variable [70–73]. The example of compensated (CHF) and decompensated heart failure (DHF) that was mentioned in the Introduction section illus-

trates that the role of effector variables (in this case: heart diastolic capacity and systemic blood pressure) is not only to respond to internal or external perturbations but also to mutually compensate to ensure the stability of the associated regulated variable (here: cardiac output). Recently, it has become clear that the similarities between different physiological and biomechanical regulatory mechanisms are more than just conceptual but can be quantified as well. Time series analysis shows that in optimal conditions of youth and health, regulated variables and effector variables have specific statistical properties that deviate in predictable ways with adverse conditions of aging and/or disease [74–79]. In the present context of biomechanics of gait regulation, step length and cadence can be interpreted as two effector variables that are responsible for the functionality of the associated regulated variable of gait speed, while mediolateral acceleration, step width, and base of support are effector variables that play a role in maintaining the regulated variable of equilibrium. Whereas in clinical practice, regulatory mechanisms of different body systems tend to be evaluated with specialized tools that may not be applicable to other systems, evaluating the effects of compensation and decompensation is promising because of the general applicability. Similar to the present application in gait dynamics, compensation and decompensation may be quantified in other regulatory mechanisms by calculating the ratio of the compensated effector variable with respect to the compensating effector variable. Ratios appear to be powerful computational tools to assess the performance of regulatory mechanisms in physiology, as has been shown before, e.g., in cardiology [74,80]. One of the most important challenges to evaluate aging and frailty is that multiple body systems are affected, and often alterations only become visible when they are stressed. We propose to study aging and frailty by assessing compensation and decompensation across the most important regulatory systems of the body, including the cardiovascular, respiratory, metabolic, thermoregulatory, and locomotor systems. This approach would have the advantage of allowing for both a systemic and a dynamic evaluation of the human body.

4.0. Strengths, limitations and implications of this study

Strengths: The present contribution may be the first study to include groups of young adults, middle-aged adults, non-frail, and frail older adults to examine the effects of both aging and frailty on gait dynamics. The careful application of selection criteria and assessment procedures has enhanced the internal validity of our study. Whereas compensation and decompensation are only discussed conceptually and qualitatively in the literature, here we have proposed a quantitative metric based on the ratio between a compensated variable and the associated compensating variable, that can be universally applicable to different physiological or biomechanical regulatory mechanisms.

Limitations: The sample size of our study was relatively small, with only 89 participants. Given that populations of non-frail and frail older adults are rather heterogeneous, a larger population size might be needed to improve the external validity. The young adult and frail older adult groups were approximately twice as large as the middle-aged adult and non-frail older adult groups, such that the groups are rather unbalanced. In this exploratory study, we decided not to include a pre-frail group since various gait parameters, in particular gait speed, are not altered with respect to non-frail older adults, and we focused our attention on the comparison between frail and non-frail older adults. It may be interesting to study effects of compensation and decompensation in pre-frail older adults in future studies.

Implications: Frail older adults seem to have lost the ability to compensate adequately for suboptimal gait parameters, resulting in a reduction of gait speed. We propose exam-

ining the compensatory capacity of other biomechanical and physiological regulatory mechanisms to determine whether a transition from compensation to decompensation is a common characteristic of frailty. If so, this could provide an alternative approach to studying frailty in a systemic and dynamic manner.

5. Conclusions

Most gait parameters decrease with aging, and even more so with frailty. It is not clear why other gait parameters show different or even opposite trends for aging and frailty. The scientific literature tends to focus either on aging or frailty, and a comprehensive understanding of how biomechanical gait regulation evolves with aging and frailty seems to be lacking. This contribution may be the first study where young adults, middle-aged adults, and non-frail and frail older adults were included to study the effects of both aging and frailty. Non-frail older adults appear to increase specific gait parameters, such as cadence, to compensate for other underperforming gait parameters, such as step length, to maintain functional gait speed. Biomechanical regulation in frail older adults appears to decompensate because all gait parameters are decreased, and walking speed drops below the threshold of functionality. Compensation and decompensation are general medical concepts that can be applied and quantified for many, if not all, of the biomechanical and physiological regulatory mechanisms of the human body, and may allow for a systemic and dynamic evaluation of aging and frailty.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: www.mdpi.com/xxx/s1, Figure S1: title; Table S1: title; Video S1: title.

Author Contributions: Conceptualization, R.F. and J.R.S.; methodology, L.A.-M., D.C.-C., R.Q.-S., A.P.-P. and M.A.; software, L.A.-M., R.F.; validation, R.F., J.R.-S. and M.A.; formal analysis, L.A.-M. and R.F.; investigation, L.A.-M., R.F. and J.R.-S.; resources, D.C.-C., R.Q.-S. and A.P.-P.; data curation, L.A.-M. and R.F.; writing—original draft preparation, L.A.-A, J.R.-S. and R.F.; writing—review and editing, L.A.-M., R.F. AND J.R.-S.; visualization, R.Q.-S., A.P.-P. and M.A.; supervision, D.C.-C., R.Q.-S. and A.P.-P.; project administration, R.Q.-S and A.P.-P.; funding acquisition, R.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) with research grants FORDECyT-PRONACES, grant numbers 2020/610285 and 2020/263377. We are also grateful for a research grant to [RF] from the Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) of the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), grant number PAPIIT IN110321.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital General de México (HGM) (protocol number DI/14/110-B/03/002, approved in December 2016).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Lesli Aide Alvarez Millán is a doctoral student from the Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and has received fellowship 767729 from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). We greatly acknowledge the participants of this study and nurse Catalina Ramírez for her valuable help with the collocation of the monitoring devices and patient management. The authors also are

grateful to J.P.J. Fossion, D. Dotov and J. Tovar Diaz for the careful reading of the manuscript and their fruitful comments. 568
569

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results. 570
571
572

573

References

1. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(10):881-889. doi:10.1007/s12603-009-0246-z 574
575
576
577
578
2. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):731-737. doi:10.1093/gerona/62.7.731 579
580
3. Varadhan R, Seplaki CS, Xue QL, Bandeen-Roche K, Fried LP. Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(11):666-670. doi:10.1016/j.mad.2008.09.013 581
582
583
4. Cesari M, Gambassi G, van Kan GA, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age Ageing*. 2014;43(1):10-12. doi:10.1093/ageing/aft160 584
585
5. Lopez D, Flicker L, Dobson A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):171-173. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x 586
587
6. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051 588
589
7. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-529. doi:10.1093/ageing/afl041 590
591
8. Saedi AA, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2019;14:389-398. doi:10.2147/CIA.S168687 592
593
9. Olde Rikkert MGM, Melis RJF. Rerouting Geriatric Medicine by Complementing Static Frailty Measures With Dynamic Resilience Indicators of Recovery Potential. *Front Physiol*. 2019;10. Accessed October 14, 2022. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00723> 594
595
596
10. 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(3):M146-156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146 597
598
11. Roche N, Chorin F, Gerus P, Deshayes M, Guerin O, Zory R. Effects of age, gender, frailty and falls on spatiotemporal gait parameters: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57(6):923-930. doi:10.23736/S1973-9087.21.06831-3 599
600
12. Fritz S, Lusardi M. White paper: "walking speed: the sixth vital sign." *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2009;32(2):46-49. 601
13. Song S, Geyer H. Predictive neuromechanical simulations indicate why walking performance declines with ageing. *J Physiol*. 2018;596(7):1199-1210. doi:10.1113/JP275166 602
603
14. Xie YJ, Liu EY, Anson ER, Agrawal Y. Age-related imbalance is associated with slower walking speed: analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2017;40(4):183-189. doi:10.1519/JPT.0000000000000093 604
605
606

-
15. Ogawa N, Nanayama Tanaka C, Ishido M, Nakamura T, Nishiwaki M. Poor Walking Speed Is Associated With Higher Segment-Specific Arterial Stiffness in Older Adult Japanese Community Dwellers: A Cross-Sectional Study. *Front Physiol.* 2020;11. Accessed March 10, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.587215>
 16. Muro-de-la-Herran A, Garcia-Zapirain B, Mendez-Zorrilla A. Gait Analysis Methods: An Overview of Wearable and Non-Wearable Systems, Highlighting Clinical Applications. *Sensors.* 2014;14(2):3362-3394. doi:10.3390/s140203362
 17. Salchow-Hömmen C, Skrobot M, Jochner MCE, Schauer T, Kühn AA, Wenger N. Review – Emerging Portable Technologies for Gait Analysis in Neurological Disorders. *Front Hum Neurosci.* 2022;16. Accessed March 10, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2022.768575>
 18. Jarchi D, Pope J, Lee TKM, Tamjidi L, Mirzaei A, Sanei S. A Review on Accelerometry-Based Gait Analysis and Emerging Clinical Applications. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2018;11:177-194. doi:10.1109/RBME.2018.2807182
 19. van Emmerik REA, Ducharme SW, Amado AC, Hamill J. Comparing dynamical systems concepts and techniques for biomechanical analysis. *J Sport Health Sci.* 2016;5(1):3-13. doi:10.1016/j.jshs.2016.01.013
 20. MacKay-Lyons M. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. *Phys Ther.* 2002;82(1):69-83. doi:10.1093/ptj/82.1.69
 21. Stergiou N. *Biomechanics and Gait Analysis.* Elsevier; 2020. doi:10.1016/B978-0-12-813372-9.00012-9
 22. Dingwell JB, Cusumano JP. Nonlinear time series analysis of normal and pathological human walking. *Chaos Woodbury N.* 2000;10(4):848-863. doi:10.1063/1.1324008
 23. Gan Z, Yesilevskiy Y, Zaytsev P, Remy CD. All common bipedal gaits emerge from a single passive model. *J R Soc Interface.* 2018;15(146):20180455. doi:10.1098/rsif.2018.0455
 24. Montero-Odasso M, Muir SW, Hall M, et al. Gait variability is associated with frailty in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(5):568-576. doi:10.1093/gerona/glr007
 25. Shimada H, Kim H, Yoshida H, et al. Relationship between Age-Associated Changes of Gait and Falls and Life-Space in Elderly People. *J Phys Ther Sci.* 2010;22(4):419-424. doi:10.1589/jpts.22.419
 26. McGibbon CA. Toward a better understanding of gait changes with age and disablement: neuromuscular adaptation. *Exerc Sport Sci Rev.* 2003;31(2):102-108. doi:10.1097/00003677-200304000-00009
 27. Thaler-Kall K, Peters A, Thorand B, et al. Description of spatio-temporal gait parameters in elderly people and their association with history of falls: results of the population-based cross-sectional KORA-Age study. *BMC Geriatr.* 2015;15:32. doi:10.1186/s12877-015-0032-1
 28. Shkuratova N, Morris ME, Huxham F. Effects of age on balance control during walking. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(4):582-588. doi:10.1016/j.apmr.2003.06.021

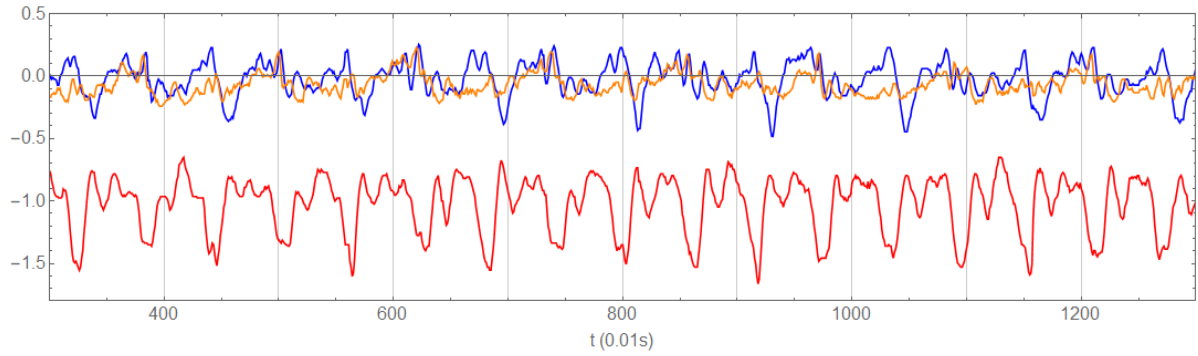
29. Rota V, Perucca L, Simone A, Tesio L. Walk ratio (step length/cadence) as a summary index of neuromotor control of gait: application to multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 2011;34(3):265-269. doi:10.1097/MRR.0b013e328347be02
30. Zijlstra A, de Bruin ED, Bruins N, Zijlstra W. The step length-frequency relationship in physically active community-dwelling older women. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104(3):427-434. doi:10.1007/s00421-008-0795-6
31. Martínez-Ramírez A, Martinikorena I, Gómez M, et al. Frailty assessment based on trunk kinematic parameters during walking. *J Neuroengineering Rehabil*. 2015;12:48. doi:10.1186/s12984-015-0040-6
32. Menz HB, Lord SR, Fitzpatrick RC. Age-related differences in walking stability. *Age Ageing*. 2003;32(2):137-142. doi:10.1093/ageing/32.2.137
33. Marigold DS, Patla AE. Age-related changes in gait for multi-surface terrain. *Gait Posture*. 2008;27(4):689-696. doi:10.1016/j.gaitpost.2007.09.005
34. Samson MM, Crowe A, de Vreede PL, Dessens JA, Duursma SA, Verhaar HJ. Differences in gait parameters at a preferred walking speed in healthy subjects due to age, height and body weight. *Aging Milan Italy*. 2001;13(1):16-21. doi:10.1007/BF03351489
35. Khoo, Michael. *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation* | IEEE eBooks | IEEE Xplore. Accessed March 10, 2023. <https://ieeexplore.ieee.org/book/5263864>
36. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*. 2008;118(14):1433-1441. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783910
37. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E, et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*. 2020;19(2):e13080. doi:10.1111/accel.13080
38. Álvarez-Millán L, Lerma C, Castillo-Castillo D, et al. Chronotropic Response and Heart Rate Variability before and after a 160 m Walking Test in Young, Middle-Aged, Frail, and Non-Frail Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8413. doi:10.3390/ijerph19148413
39. *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation, 2nd Edition* | Wiley. Wiley.com. Accessed October 13, 2022. <https://www.wiley.com/en-us/Physiological+Control+Systems%3A+Analysis%2C+Simulation%2C+and+Estimation%2C+2nd+Edition-p-9781119058809>
40. Salem BE, Brecht ML, Ekstrand ML, Faucette M, Nyamathi AM. Correlates of physical, psychological, and social frailty among formerly incarcerated, homeless women. *Health Care Women Int*. 2019;40(7-9):788-812. doi:10.1080/07399332.2019.1566333
41. Piggott DA, Muzaale AD, Mehta SH, et al. Frailty, HIV Infection, and Mortality in an Aging Cohort of Injection Drug Users. *PLOS ONE*. 2013;8(1):e54910. doi:10.1371/journal.pone.0054910

-
42. Ness KK, Armstrong GT, Kundu M, Wilson CL, Tchkonja T, Kirkland JL. Frailty in childhood cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(10):1540-1547. doi:10.1002/cncr.29211 669
670
43. Dhar P, Sharma VK, Hota KB, et al. Autonomic Cardiovascular Responses in Acclimatized Lowlanders on Prolonged Stay at High Altitude: A Longitudinal Follow Up Study. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e84274. doi:10.1371/journal.pone.0084274 671
672
44. Ruiz-Ruiz L, Jimenez AR, Garcia-Villamil G, Seco F. Detecting Fall Risk and Frailty in Elders with Inertial Motion Sensors: A Survey of Significant Gait Parameters. *Sensors*. 2021;21(20):6918. doi:10.3390/s21206918 673
674
45. Álvarez-Millán LA, Castillo-Castillo D, Pérez-Pacheco A, et al. Time-series based evaluation of physiological alterations in age-associated frailty during walking at self-selected velocity. *AIP Conf Proc*. 2019;2090(1):050002. doi:10.1063/1.5095917 675
676
46. Ibikunle AF, Adedoyin RA, Awotidebe TO, et al. Validation of Three-Minute Walk Test for the Assessment of Functional Capacity among Patients with Hypertension. (662). 677
678
47. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA*. 2011;305(1):50-58. doi:10.1001/jama.2010.1923 679
680
48. Schwenk M, Howe C, Saleh A, et al. Frailty and Technology: A Systematic Review of Gait Analysis in Those with Frailty. *Gerontology*. 2014;60(1):79-89. doi:10.1159/000354211 681
682
49. Dotov DG, Bardy BG, Dalla Bella S. The role of environmental constraints in walking: Effects of steering and sharp turns on gait dynamics. *Sci Rep*. 2016;6(1):28374. doi:10.1038/srep28374 683
684
50. Zhong R, Rau PLP, Yan X. Gait Assessment of Younger and Older Adults with Portable Motion-Sensing Methods: A User Study. *Mob Inf Syst*. 2019;2019:e1093514. doi:10.1155/2019/1093514 685
686
51. Hof AL. Scaling gait data to body size. *Gait Posture*. 1996;4(3):222-223. doi:10.1016/0966-6362(95)01057-2 687
52. Zhang Q, Guo H, Gu H, Zhao X. Gender-associated factors for frailty and their impact on hospitalization and mortality among community-dwelling older adults: a cross-sectional population-based study. *PeerJ*. 2018;6:e4326. doi:10.7717/peerj.4326 688
689
690
53. Aldhahi MI. Effect of Gait Alteration on Fatigability during Walking in Adult Women with High Body Fat Composition. *Med Kaunas Lith*. 2022;59(1):85. doi:10.3390/medicina59010085 691
692
54. Kressig RW, Gregor RJ, Oliver A, et al. Temporal and spatial features of gait in older adults transitioning to frailty. *Gait Posture*. 2004;20(1):30-35. doi:10.1016/S0966-6362(03)00089-4 693
694
55. Duque-Ramírez JR, Vélez-Uribe JD, Gómez-Suárez NE, Manrique-Hernández RD. Gait parameters in a sample of healthy Colombian adults aged between 18 and 25 years: a cross-sectional study. *Rev Fac Med*. 68(1):84-91. 695
696
56. Tudor-Locke C, Aguiar EJ, Han H, et al. Walking cadence (steps/min) and intensity in 21–40 year olds: CADENCE-adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2019;16(1):8. doi:10.1186/s12966-019-0769-6 697
698

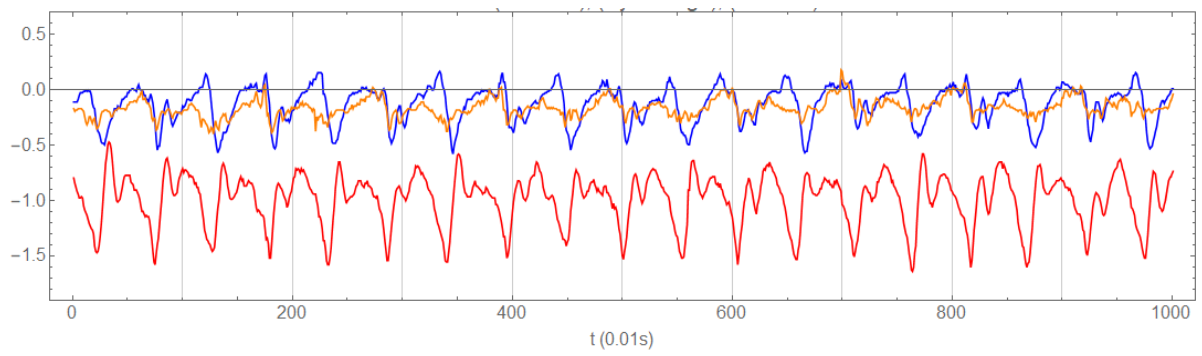
57. Apsega A, Petrauskas L, Alekna V, et al. Wearable Sensors Technology as a Tool for Discriminating Frailty Levels During Instrumented Gait Analysis. *Appl Sci.* 2020;10(23):8451. doi:10.3390/app10238451 699
700
58. Zancan A, Sozzi S, Schieppati M. Basic Spatiotemporal Gait Variables of Young and Older Healthy Volunteers Walking Along a Novel Figure-of-8 Path. *Front Neurol.* 2021;12. Accessed March 10, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.698160> 701
702
703
59. Bronstein AM, ed. *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait.* 2nd ed. Arnold ; Distributed in the U.S. of America by Oxford University Press; 2004. 704
705
60. 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(4):249-256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003 706
707
708
61. Winter DA. *A.B.C. (Anatomy, Biomechanics and Control) of Balance During Standing and Walking.* Waterloo Biomechanics; 1995. 709
62. Baumgart C, Hoppe MW, Freiwald J. Long-Term Adaptations to Unexpected Surface Perturbations: Postural Control During Stance and Gait in Train Conductors. *J Mot Behav.* 2016;48(4):341-347. doi:10.1080/00222895.2015.1095154 710
711
63. Nowak A, Hubbard RE. Falls and frailty: lessons from complex systems. *J R Soc Med.* 2009;102(3):98-102. doi:10.1258/jrsm.2009.080274 712
713
64. McCrory JL, Chambers AJ, Daftary A, Redfern MS. The pregnant “waddle”: an evaluation of torso kinematics in pregnancy. *J Biomech.* 2014;47(12):2964-2968. doi:10.1016/j.jbiomech.2014.07.009 714
715
65. Browning RC. Locomotion Mechanics in Obese Adults and Children. *Curr Obes Rep.* 2012;1(3):152-159. doi:10.1007/s13679-012-0021-z 716
717
66. Stoffregen TA. Functional Control of Stance in Older Adults. *Kinesiol Rev.* 2016;5(1):23-29. doi:10.1123/kr.2015-0049 718
67. Schrack JA, Simonsick EM, Ferrucci L. The Energetic Pathway to Mobility Loss: An Emerging New Framework for Longitudinal Studies on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(Suppl 2):S329-S336. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02913.x 719
720
68. Quinlan N, Marcantonio ER, Inouye SK, Gill TM, Kamholz B, Rudolph JL. Vulnerability: the crossroads of frailty and delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59 Suppl 2:S262-268. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03674.x 721
722
69. Taffett GE. Physiology of Aging. In: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, Larson EB, Meier DE, Capello CF, eds. *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach.* Springer; 2003:27-35. doi:10.1007/0-387-22621-4_3 723
724
70. Modell H, Cliff W, Michael J, McFarland J, Wenderoth MP, Wright A. A physiologist’s view of homeostasis. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(4):259-266. doi:10.1152/advan.00107.2015 725
726
71. Michael J, Cliff W, McFarland J, Modell H, Wright A. *The Core Concepts of Physiology.* Springer; 2017. doi:10.1007/978-1-4939-6909-8 727
728

-
72. Carpenter RHS. Homeostasis: a plea for a unified approach. *Adv Physiol Educ.* 2004;28(4):180-187. 729
doi:10.1152/advan.00012.2004 730
73. Billman GE. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology. 731
Front Physiol. 2020;11. Accessed March 10, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00200> 732
74. Fossion R, Fossion JPI, Rivera AL, et al. Homeostasis from a Time-Series Perspective: An Intuitive Interpretation of the Vari- 733
ability of Physiological Variables. In: Olivares-Quiroz L, Resendis-Antonio O, eds. *Quantitative Models for Microscopic to Mac-* 734
rosopic Biological Macromolecules and Tissues. Springer International Publishing; 2018:87-109. doi:10.1007/978-3-319-73975-5_5 735
75. Fossion R, Rivera AL, Estañol B. A physicist's view of homeostasis: how time series of continuous monitoring reflect the 736
function of physiological variables in regulatory mechanisms. *Physiol Meas.* 2018;39(8):084007. doi:10.1088/1361-6579/aad8db 737
76. Fossion R, Zapata-Fonseca L. The Scientific Method as a Point of Departure in Aging Research. In: García-Peña C, Gutiérrez- 738
Robledo LM, Pérez-Zepeda MU, eds. *Aging Research - Methodological Issues.* Springer International Publishing; 2018:11-24. 739
doi:10.1007/978-3-319-95387-8_2 740
77. Fossion R, Rivera AL, Alvarez-Millán L, et al. A Time-Series Approach to Assess Physiological and Biomechanical Regulator- 741
y Mechanisms. In: de Gier J, Praeger CE, Tao T, eds. *2019-20 MATRIX Annals.* MATRIX Book Series. Springer International 742
Publishing; 2021:265-277. doi:10.1007/978-3-030-62497-2_14 743
78. Rector JL, Gijzel SMW, van de Leemput IA, van Meulen FB, Olde Rikkert MGM, Melis RJF. Dynamical indicators of resili- 744
ence from physiological time series in geriatric inpatients: Lessons learned. *Exp Gerontol.* 2021;149:111341. 745
doi:10.1016/j.exger.2021.111341 746
79. Nakazato Y, Sugiyama T, Ohno R, et al. Estimation of homeostatic dysregulation and frailty using biomarker variability: a 747
principal component analysis of hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):10314. doi:10.1038/s41598-020-66861-6 748
80. Rivera AL, Estañol B, Senties-Madrid H, Fossion R, Toledo-Roy JC, Mendoza-Temis J, et al. Heart Rate and Systolic Blood 749
Pressure Variability in the Time Domain in Patients with Recent and Long-Standing Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2016;11(2): 750
e0148378. doi:10.1371/journal.pone.0148378 751
752

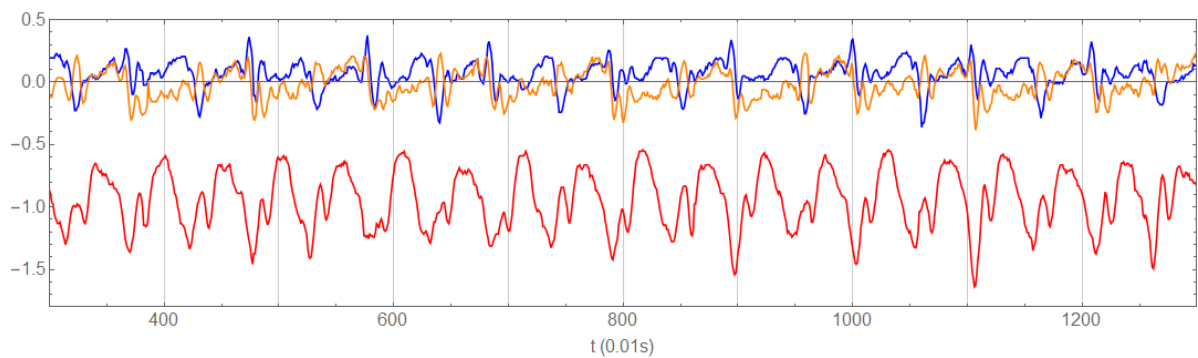
Supplemental information



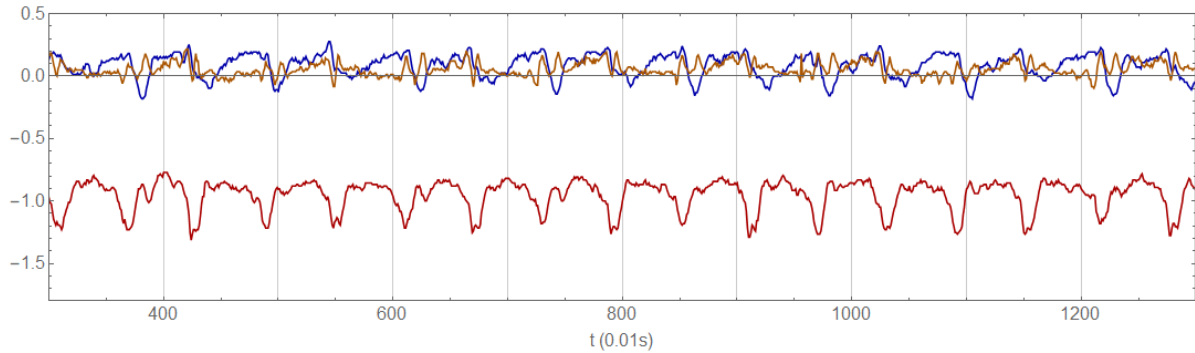
(a) Triaxial accelerometry of a selected control subject from C1 group



(b) Triaxial accelerometry of a selected control subject from C2 group

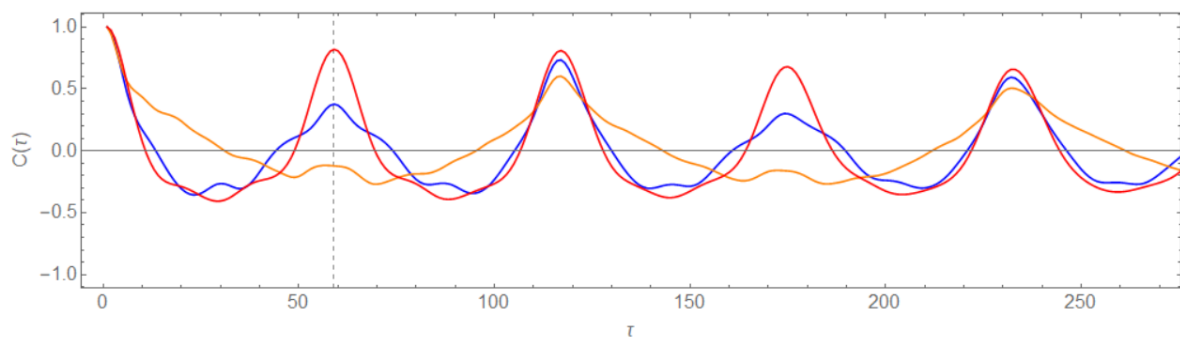


(c) Triaxial accelerometry of a selected non-frail older subject (nF)

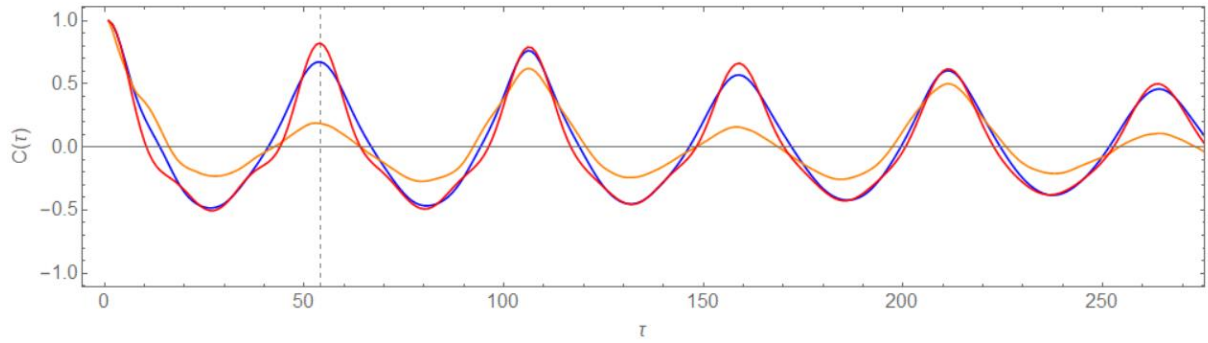


(d) Triaxial accelerometry of a selected frail older subject (F)

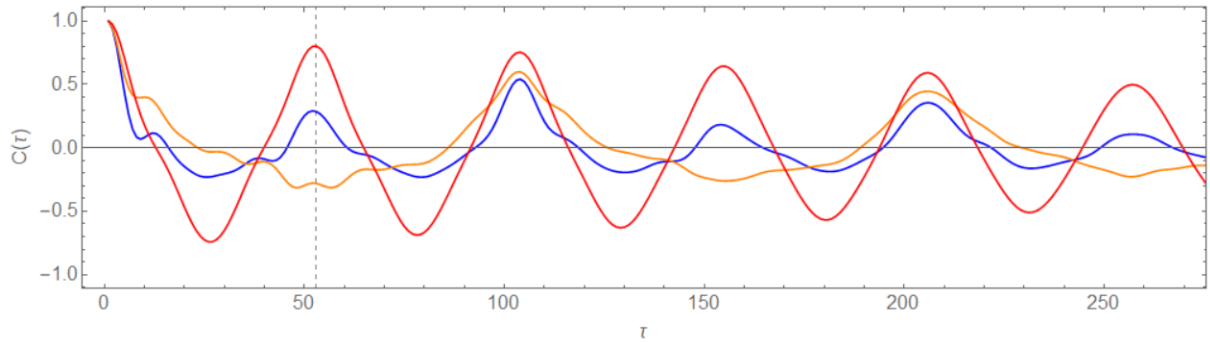
Figure S1. Fragments of 10 seconds of triaxial accelerometry at the beginning of a 160m walk of (a) a selected female young control subject of 24 yo, (b) a selected male control of 37 yo, (c) a selected female non-frail older adult of 74 yo, and (d) a selected male frail older adult of 81 yo. Every series represents acceleration in one direction of movement: anteroposterior a_{AP} (blue curves), mediolateral a_{ML} (orange curves) and vertical a_{VT} (red curves). 1s time intervals have been indicated with vertical gridlines. These series were measured with the triaxial accelerometer of the Zephyr Bioharness 3.0. The asymmetric location of the accelerometer below the left armpit allows to distinguish between left steps (larger amplitude) and right steps (smaller amplitude), see e.g., vertical acceleration a_{VT} for the selected young control adult.



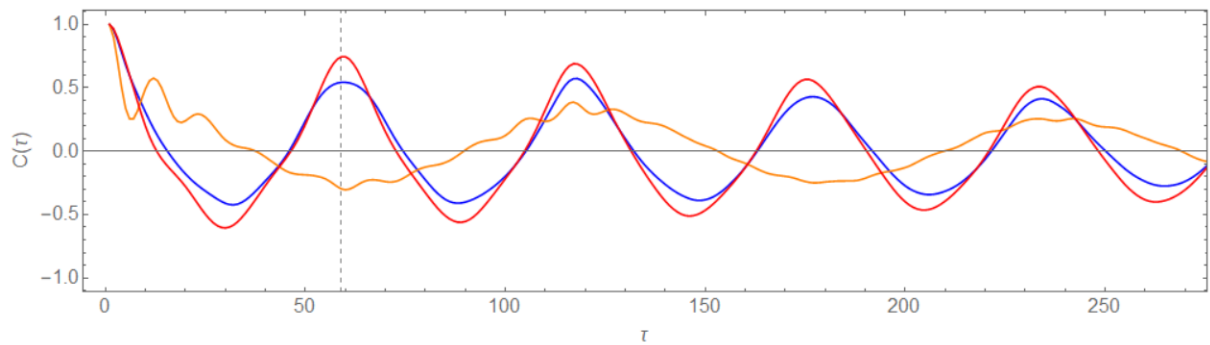
(a) Autocorrelation function of a selected control subject from C1 group



(b) Autocorrelation function of a selected control subject from C2 group



(c) Autocorrelation function of a selected non-frail older adult (nF)



(d) Autocorrelation function of a selected frail older adult (F)

Figure S2. Autocorrelation functions calculated from the acceleration series shown in Figure S1. Panel (a) corresponds with a female young control subject of 24 yo, (b) a male control of 37 yo, (c) a female non-frail older adult of 74 yo, and (d) a male frail older adult of 81 yo. Every curve represents the autocorrelation function for every direction of movement: anterioposterior (blue curve), mediolateral (orange curve) and vertical (red curve). Vertical gridlines show the average step duration τ for each subject using as criteria the maximum value of vertical autocorrelation function [21].

ROC curve

We calculated a ROC curve for the gait speed parameter and found an Area Under the Curve of 0.83 m/s, which represents the gait speed threshold for the frail older adult. This curve had a sensitivity of 0.71, specificity of 0.92, precision of 0.81 and accuracy of 0.84.

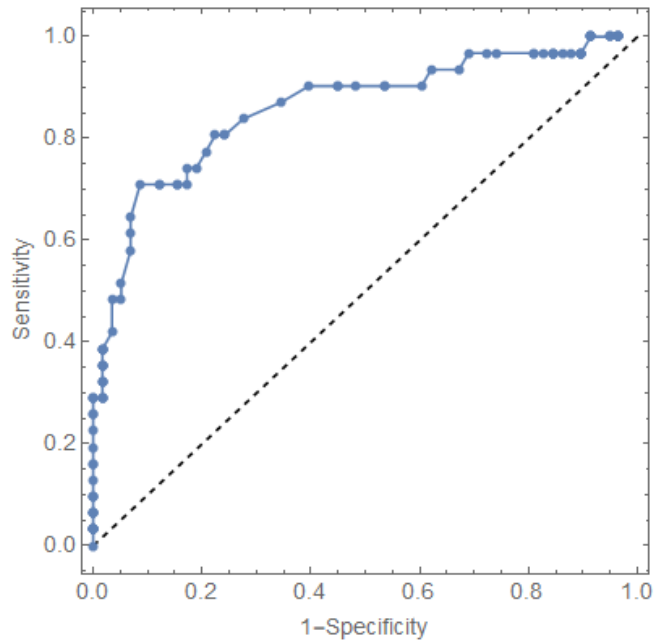


Figure S3. Representation of the ROC curve for the gait speed.

Table S1. Standard deviation of total acceleration SD (a), anteroposterior acceleration SD (a_{AP}), vertical acceleration SD (a_{VT}) and mediolateral acceleration SD (a_{ML}). Results are average values and standard errors for each population, young controls (C1), mature controls (C2), non-frail older adults (nF) and frail older adults (F).

Variable	C1 (n=27)	C2 (n=16)	nF (n=15)	F (n=31)	p-value for all groups
SD (a)	0.27 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.163
SD (a_{AP})	0.14 ± 0.05	0.16 ± 0.06	0.15 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.002
SD (a_{ML})	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.002
SD (a_{VT})	0.21 ± 0.06	0.22 ± 0.06	0.22 ± 0.04	0.16 ± 0.06	0.005

¶ p < 0.05 compared to C1 # p < 0.05 compared to C2 § p < 0.05 compared to nF

Apéndice B

Artículo 2



Article

Chronotropic Response and Heart Rate Variability before and after a 160 m Walking Test in Young, Middle-Aged, Frail, and Non-Frail Older Adults

Lesli Álvarez-Millán ^{1,2}, Claudia Lerma ³, Daniel Castillo-Castillo ⁴, Rosa M. Quispe-Siccha ⁵, Argelia Pérez-Pacheco ⁵, Jesús Rivera-Sánchez ⁴ and Ruben Fossion ^{2,6,*}

¹ Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City 04510, Mexico; lesli26@ciencias.unam.mx

² Centro de Ciencias de la Complejidad (C3), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City 04510, Mexico

³ Departamento de Instrumentación Electromecánica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City 14080, Mexico; dr.claudialerma@gmail.com

⁴ Servicio de Geriátrica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City 06720, Mexico; dcastillocastillo05@gmail.com

⁵ Unidad de Investigación y Desarrollo Tecnológico, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Mexico City 06720, Mexico; rosa.quispe@gmail.com (R.M.Q.-S.); argeliapp@ciencias.unam.mx (A.P.-P.); the_barbarian52@hotmail.com (J.R.-S.)

⁶ Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City 04510, Mexico

* Correspondence: ruben.fossion@nucleares.unam.mx; Tel. +52-55-5622-4672 (ext. 5104)

Citation: Álvarez-Millán, L.; Lerma, C.; Castillo-Castillo, D.; Quispe-Siccha, R.M.; Pérez-Pacheco, A.; Rivera-Sánchez, J.; Fossion, R. Chronotropic Response and Heart Rate Variability before and after a 160 m Walking Test in Young, Middle-Aged, Frail, and Non-Frail Older Adults. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editors: Juan Manuel Carmona-Torres, Ana Isabel Cobo-Cuenca, José Alberto Laredo-Aguilera and Diana Patricia Pozuelo-Carrascosa

Received: 12 April 2022

Accepted: 23 May 2022

Published: 26 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The frailty syndrome is characterized by a decreased capacity to adequately respond to stressors. One of the most impaired physiological systems is the autonomous nervous system, which can be assessed through heart rate (HR) variability (HRV) analysis. In this article, we studied the chronotropic response (HR and HRV) to a walking test. We also analyzed HRV indices in rest as potential biomarkers of frailty. For this, a 160 m-walking test and two standing rest tests (before and after the walking) were performed by young (19–29 years old, $n = 21$, 57% women), middle-aged (30–59 years old, $n = 16$, 62% women), and frail older adults (>60 years old, $n = 28$, 40% women) and non-frail older adults (>60 years old, $n = 15$, 71% women), classified with the FRAIL scale and the Clinical Frailty Scale (CFS). Frequency domain parameters better allowed to distinguish between frail and non-frail older adults (low-frequency power LF, high-frequency power HF (nu), LF/HF ratio, and ECG-derived respiration rate EDR). Frail older adults showed an increased HF (nu) and EDR and a reduced LF (nu) and LF/HF compared to non-frail older adults. The increase in HF (nu) could be due to a higher breathing effort. Our results showed that a walk of 160 m is a sufficient cardiovascular stressor to exhibit an attenuated autonomic response in frail older adults. Several HRV indices showed to be potential biomarkers of frailty, being LF (nu) and the time required to reach the maximum HR the best candidates.

Keywords: early biomarkers; stimulus-response paradigm; orthostatic stressor; heart rate dynamics; autonomic response

1. Introduction

The frailty syndrome associated with aging has been quantified through different approaches [1]. First, frailty may be evaluated empirically, using signs and symptoms present in the patient, using clinical scales such as the frailty phenotype [2] or the Rockwood index [3]. A second approach uses a variety of molecular or cellular biomarkers that may give evidence of alterations in physiological regulation when values are outside of the corresponding reference range [4]. Although these two approaches have been widely

used to detect and understand various aspects of frailty, Varadhan et al. [1] have pointed out that these measures are “static” and fail to explain “the mechanisms underlying the vulnerability of the organism to stressors” in frail older people. On the other hand, Lipsitz [5] and Fried et al. [6] have proposed that an increased vulnerability could result from a loss of resilience in regulatory systems that help to maintain homeostasis. Therefore, Varadhan et al. [1] suggest studying the frailty syndrome in a dynamic way using a stimulus-response paradigm, as failures in regulatory systems can be subtle and undetectable in the absence of stressors [1].

The autonomous nervous system (ANS) is one of the most important regulatory systems of the human body and is fundamental to preserve homeostatic balance, particularly in situations of internal or external stress [7]. The ANS modulates cardiac activity inducing spontaneous beat-to-beat fluctuations in heart rate (HR), known as heart rate variability (HRV), which may be used as a continuous and non-invasive quantitative measure of the activity of the ANS [8].

Several previous contributions have analyzed HRV in frail, pre-frail, and non-frail older adults [9–11]. Most studies agree that frail older adults present failures in cardiac autonomic control, which are reflected by a low HRV as compared to non-frail and pre-frail older adults. Some studies have also documented loss of complexity in HRV time series [9]. Results for the frequency domain are contradictory; Chaves et al. [9] determined that high-frequency power (HF) in frail older adults was increased, while Katayama et al. [10] found lower HF (nu). However, these studies were carried out in different conditions, dynamic activities and resting, respectively, and may not be directly comparable. Other studies incorporated specific stimuli such as standing up, lifting the feet while sitting, or short walking tests and detected a decreased HR response in frail older adults [11–13].

Recent studies in frail patients have evaluated both average HR and HRV in the context of rest and walking with normal and fast speed [9,11,14]. Toosizadeh et al. [11] found that dynamic measures of HR obtained during walking showed a stronger association with frailty than measures obtained at rest. The walking test of Toosizadeh et al. [11] was realized over a short distance of 4.5 m [11], which is the standard distance used to evaluate the walking speed of older adults in the frailty-phenotype clinical scale [2]. However, evaluating longer distances, such as 400-m walking test, has been assessed to demonstrate the association between the test performance and the risk of mortality and incident cardiovascular disease in community-dwelling older adults [15].

In this study, a 160-m walking test is proposed as a long-distance test for older adults, which is much longer than the standard 4.5 m short distance test, but short enough to be completed by both non-frail and frail older adults. The aim of the study was to analyze the chronotropic response, i.e., HR response, to this 160-m walking test, and the parameters of HRV for resting and recovery after the test. To identify the effect of both age and frailty, the test was performed in groups of young, middle-aged, and older adults (frail and non-frail).

2. Materials and Methods

2.1. Study Participants

We studied a sample of 80 Mexican adults, which was divided into four groups by age and frailty status (Table 1): (i) young adults of 19–29 years old (yo) (C1, $n = 21$), (ii) middle-aged adults 30–59 yo (C2, $n = 16$), (iii) non-frail older adults >60 yo (nF, $n = 15$), and (iv) frail older adults >60 yo (F, $n = 28$). Older adults (groups nF and F) were clinically evaluated by a geriatrician who determined their frailty status according to the FRAIL scale (FS) [16] and the Clinical Frailty Scale (CFS) [3]. The FS evaluates fatigue, absence of resistance (incapacity to climb 1 flight of stairs), ambulation problems (incapacity to walk 100 m), having more than 5 illnesses, and involuntary weight loss (more than 5%) [16]. The CFS evaluates the clinical history of illnesses and a medical examination of the patient [3]. Those scales are widely used in geriatric medicine and have been validated against

other known frailty scales for different populations of older adults [3] and to predict mortality [16]. The patients were classified as frail when they met the criteria in both scales, patients who did not meet the criteria in both scales were classified as non-frail, and patients who met the criteria in only one of the two scales were excluded (Figure 1). Young and middle-aged adults were medical students of the Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” (HGM) and accompanying relatives of the older adults, respectively.

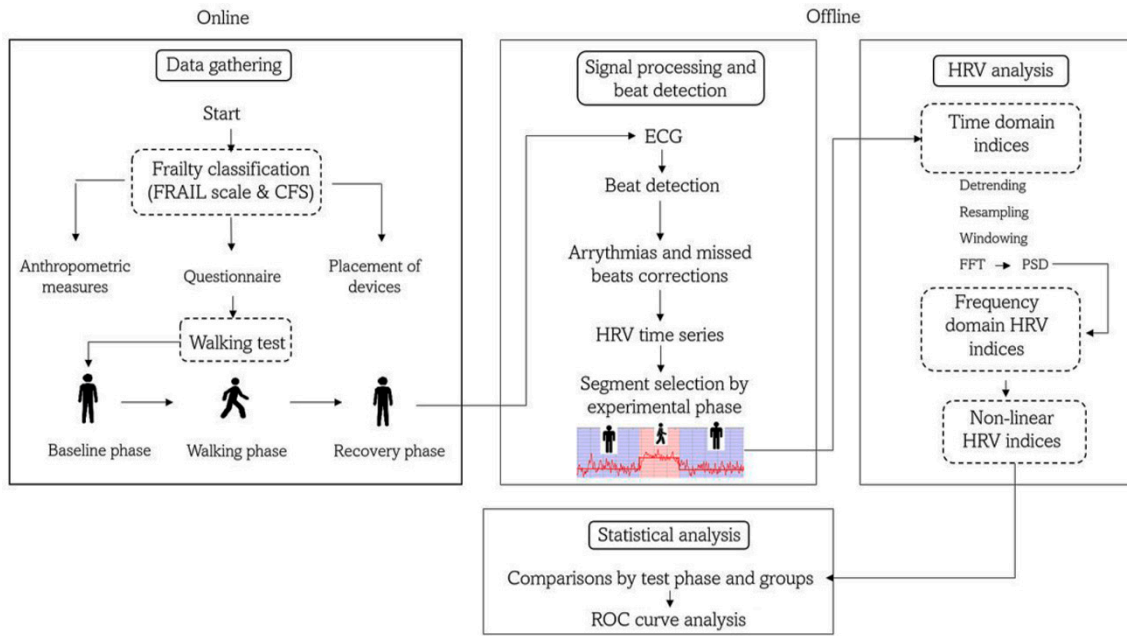


Figure 1. Flow diagram of the study protocol. FRAIL = fatigue, resistance, ambulation, illness, and low performance scale; CFS = clinical frailty scale; HRV = heart rate variability; FFT = Fast Fourier Transform; PSD = power spectrum density; ROC = receiver operator characteristic.

Table 1. Demographic and most common comorbidities of the study participants. Results are reported as mean ± standard deviation or absolute value (percentage).

Variables	C1 (n = 21)	C2 (n = 16)	nF (n = 15)	F (n = 28)
Age (years)	22.0 ± 1.4	48.6 ± 8.9 *	71.5 ± 8.2 **,*	78 ± 5.4 **,*
Sex				
Male	9 (43%)	6 (38%)	9 (60%)	8 (29%)
Female	12 (57%)	10 (62%)	6 (40%)	20 (71%)
Body mass index (kg/m ²)	23.8 ± 3.6	27.5 ± 5.9	27.4 ± 3.6 *	26.4 ± 3.9 *
Physical activity				
Mild	9 (43%)	8 (50%)	0 (0%)	2 (7%)
Moderate	12 (57%)	8 (50%)	6 (40%)	20 (71%)
Comorbidities				
Hypertension	0	3	4	15
Mild cognitive	0	0	0	14
Diabetes	0	0	2	10
Depression	0	0	2	9

* p < 0.05 compared to C1; ** p < 0.05 compared to C2; || p < 0.05 compared to nF.

The study included participants of both sexes, aged 19 to 92 years, who could walk 160 m without risk of falling. Exclusion criteria were patients with Parkinson’s disease, muscular dystrophy, postural vertigo, and physical, auditory, visual, or vestibular

limitation, which constitute risk factors for falls. In addition, elimination criteria were cardiac diseases where the sinoatrial node (SN) does not modulate HR, e.g., atrial fibrillation and supraventricular arrhythmias, as well as the presence of more than 5% artifacts in the ECG. We also excluded those patients taking medication that could affect the function of the SN, such as beta blockers and antiarrhythmics, e.g., Amiodarone, Diltiazem, and Digoxin. All participants signed a letter of informed consent. The study protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the HGM under the tenets of the Declaration of Helsinki (protocol number DI/14/110-B/03/002).

2.2. Study Protocol

All participants were instructed to have breakfast at their home (without any food restriction) at least 1 h before the study. The walking test was performed in a quiet and isolated internal square of the surgical tower of the HGM. Before the walking test, anthropometric measures were taken, including height, weight, and body mass index (Table 1). Additionally, clinicians collected information on the clinical history of the participants, physical activity habits, and factors affecting their pulmonary capacity (smoking or have been frequently exposed to wood smoke) (Figure 1). Subsequently, a nurse placed an ambulatory physiological monitoring device (Bioharness 3.0, Zephyr Technology, Annapolis, MD, USA) on the chest of the participant, and the adequate placement of the device and the correct detection of the physiological waveforms were verified by a real-time and wireless visualization using a specialized mobile phone application (SenseView BT Zephyr Sensor for Android).

The study started with 5 min at rest in a standing position (i.e., without moving and with relaxed extended arms), which was considered the baseline phase (Figure 1). Then, each participant walked over a flat rectangular trajectory at a self-selected speed. Finally, they completed the route in one direction, and they turned around to complete the rectangle again in the other direction to cover a total distance of 160 m. A medical doctor or nurse always accompanied older adults during rest and activity.

A distance of 160 m was a convenience distance, corresponding to twice the perimeter of the internal square where the experiment was carried out. However, this distance roughly corresponds with the validated test of 3 min (3 MWT) [17] given that older adults walk with an average gait speed of 0.89 m/s [18], and $180 \text{ s} \times 0.89 \text{ m/s} = 160.2 \text{ m}$. After the walking test, participants remained 5 min at rest in a standing position, considered the recovery phase. We asked the participants to be silent during the whole test.

2.3. ECG Recording and Beat Detection

A chest strap (Bioharness 3.0, Zephyr Technology, Annapolis, MD, USA) was used to obtain an electrocardiogram (ECG) recording throughout the entire test, including rest and the activity phases. This device has been validated [19]. The ECG was digitized at a sampling frequency of 250 Hz and recorded in the internal memory of the device. After downloading the data on a computer, we used the open-access software Kubios HRV version 2.0 to identify the individual heartbeats in the ECG signal [20]. The Kubios software uses an automatic algorithm to detect beats, which is based on the Pan–Tompkins algorithm [21]. First, the algorithm filters the ECG signal, after which it is squared to increase the amplitude of the R waves and a moving average filter is applied. After that, a decision rule with an amplitude threshold compares the adjacent R-waves with the expected values [22]. We visually inspected the automatically generated RR heartbeat interval series for arrhythmias, ectopic beats, and artifacts, and we excluded recordings with more than 5% of arrhythmias or ectopic beats from subsequent statistical HRV analysis (Figure 1). All RR intervals were interpolated with a third-order polynomial function.

2.4. HRV Analysis

All HRV calculations were performed with Kubios HRV, a reliable and validated software [23–26]. The HRV analysis complied with the international recommendations [8]. Time domain, frequency domain (Table 2), and non-linear parameters (Table 3) were calculated in the 5 min interval before the walking test (baseline) and the 5 min interval after the walking test (recovery) (Figure 2). We did not analyze HRV parameters during the walking test as the series were shorter than 5 min and of different lengths for all participants. The HRV time-domain parameters included: mean heart rate (mean HR, in beats per minute), mean cardiac period (mean RR, in s), SDNN (standard deviation of all RR intervals, in ms), CV (coefficient of variation, in percentage), root mean square of the successive differences (RMSSD, in ms), pNN50 (percentage of successive RR intervals with differences larger than 50 ms), and pNN30 (percentage of successive RR intervals with differences larger than 30 ms).

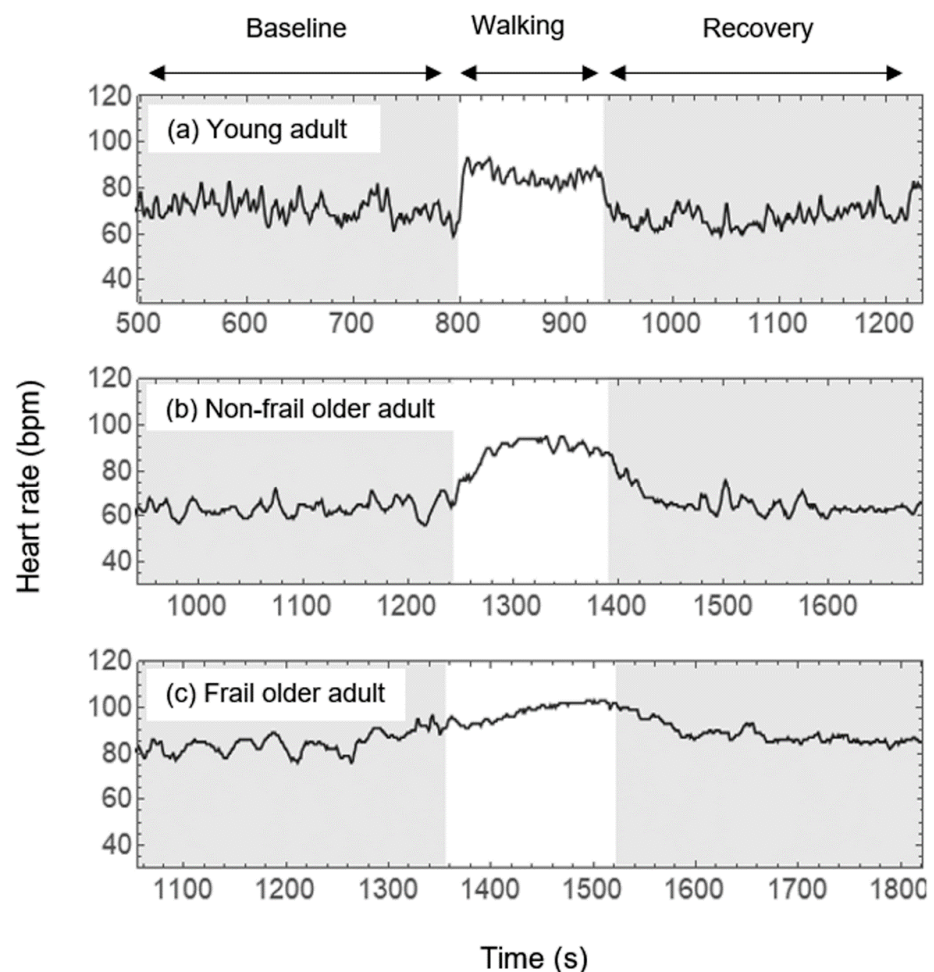


Figure 2. Heart rate time series from a selected (a) young adult, (b) a non-frail older adult and (c) a frail older adult during the whole test. The left fragment shaded in gray corresponds to the first 5 min of standing rest (baseline). The white part shows the fragment where participants walked a fixed distance of 160 m. Fragment sizes of walking are different as every person walked at their own preferred pace. The right gray shaded fragment corresponds with the recovery phase, which means 5 min of standing rest. Adapted with permission from Ref. [27]. 2022, AIP Publishing.

Table 2. Heart rate response Δ HR and linear HRV parameters evaluated from a 160-m walking test in young adults (C1), middle-aged adults (C2), non-frail older adults (nF), and frail older adults.

	C1 (n = 21)	C2 (n = 16)	nF (n = 15)	F (n = 28)	p-Value
Baseline					
HR (1/min) (bpm)	81.2 (69.9–89.9)	74.2 (65.1–84.4)	76.4 (65.9–82.5)	74.1 (67.2–84.5)	0.462
Mean RR (ms)	747 (672–866)	811 (713–924)	788 (736–912)	811 (721–908)	0.540
SDNN (ms)	61.5 (46.7–76.4)	48.6 (35.3–63.8)	29.6 (27.6–46.7)**,	33.2 (20.6–57.2)**,	0.000 #
CV (%)	82.5 (53.8–98.6)	68.5 (46.8–102.0)	42.9 (33.1–68.1)**,	46.0 (26.5–88.6)**	0.007 #
RMSSD (ms)	33.5 (25.5–42.1)	27.9 (17.3–39.5)	13.5 (7.7–25.7)**,	22.4 (9.7–71.8)	0.010 #
pNN30 (%)	34.3 (24.6–45.1)	22.4 (13.7–35.9)	4.6 (1.2–32.6)**	3.7 (7.6–26.6)**	0.006 #
pNN50 (%)	12 (3.00–22.00)	6 (1.00–16.00)	1 (0.00–7.00)**,	2 (0.00–12.00)**, [¶]	0.004 #
LF (ms ²)	1202.5 (1066.2–1842.6)	531.1 (473.5–1464.4)**	172.9 (74.5–916.0)**,	167.8 (53.6–1041.0)**,	0.000 #
HF (ms ²)	380.5 (247.1–1263.6)	275.7 (176.9–617.7)	67.5 (38.5–201.1)**,	97.4 (186.8–2130.0)**	0.002 #
LF (nu)	75.5 (64–85.5)	74.0 (57.5–87.9)	81.3 (69.0–89.3)	59.8 (34.0–77.1)**, , [¶]	0.011 #
HF (nu)	24.0 (14.4–35.8)	26.0 (12.0–42.4)	18.6 (10.7–31.0)	40.1 (22.9–64.9)**, , [¶]	0.010 #
LF/HF	3.14 (1.79–5.93)	2.84 (1.35–7.33)	4.38 (2.23–8.38)	1.49 (0.52–3.37)**, , [¶]	0.010 #
EDR (Hz)	0.2 (0.16–0.21)	0.18 (0.17–0.19)	0.17 (0.14–0.19)	0.19 (0.16–0.22) [¶]	0.214
Recovery					
HR (1/min)	77.2 (67.00–88.2)*	75.5 (61.7–86.2)	75.2 (66.0–79.5)	78.6 (69.1–87.6)*	0.582
Mean RR (ms)	786 (685–900)*	811 (700–983)	801 (757–914)	766 (694–873)*	0.619
SDNN (ms)	59.1 (52.6–82.4)	51.2 (42.4–61.7)**	29.7 (19.1–37.2)**,	28.0 (21.9–49.6)**,	0.000 #
CV (%)	75.5 (58.8–122.3)	68.5 (49.0–96.4)	39.6 (24.5–58.0)**,	41.1 (24.6–72.3)**,	0.000 #
RMSSD (ms)	37.9 (29.7–46.1)	35.1 (14.4–39.0)	15.0 (12.5–21.9)**,	16.5 (8.3–58.7)**	0.003 #
pNN30 (%)	39.7 (30.5–51.5)	30.7 (17.5–44.8)	4.4 (1.7–18.2)**,	2.8 (5.4–20.9)**,	0.000 #
pNN50 (%)	16.00 (10.00–26.00)*	12.00 (1.00–20.00)	0.00 (0.00–2.00)**,	1.00 (0.00–22.00)**	0.000 #
LF (ms ²)	1564.1 (1234.8–2595.7)	916.5 (617.3–1414.6)**	362.7 (180.6–646.5)**,	138.1 (144.6–950.7)**,	0.000 #
HF (ms ²)	601.2 (482.0–1301.4)	319.9 (221.5–651.6)	77.0 (21.9–259.9)**,	65.3 (189.5–1066.9)**	0.001 #
LF (nu)	73.3 (60.4–80.1)	77.0 (45.1–89.4)	81.5 (68.5–86.5)	68.8 (42.6–77.6) [¶]	0.098
HF (nu)	26.7 (19.6–39.5)	23.0 (10.6–54.9)	18.4 (13.4–31.1)	31.3 (22.3–57.2) [¶]	0.101
LF/HF	2.74 (1.53–4.08)	3.35 (0.82–8.43)	4.49 (2.20–6.44)	2.19 (0.75–3.47) [¶]	0.102
EDR (Hz)	0.19 (0.16–0.23)	0.17 (0.16–0.19)	0.17 (0.13–0.19)	0.18 (0.16–0.22)	0.431
HR response					
Δt (s)	39.0 (33.1–48.2)	42 (29.8–59.6)	54 (26.3–84.7)	115 (96.5–175.3)**, , [¶]	0.000 #
HR_{Max} (bpm)	107.0 (101.4–114.4)	104.2 (91.2–107.9)	98.3 (90.9–103.4)**	88.3 (87.1–100.2)	0.013 #
v_{resp} (bpm/s)	2.4 (2.3–4.1)	2.5 (1.5–5.1)	1.8 (1.0–6.7)	0.7 (0.6–1.9)**, , [¶]	0.000 #
ΔHR_{WB} (%)	20.0 (12.2–24.9)	16.5 (–11.3–28.6)	16.4 (1.3–26.2)	15.2 (8.6–23.1)	0.734
ΔHR_{RW} (%)	–19.5 (–12.7–23.3)	–15.9 (–10.1–25.4)	–16.2 (–11.9–26.2)	–8.8 (–5.0–36.9)**, , [¶]	0.002 #
ΔHR_{RB} (%)	–3.9 (–4.9–0.9)	0.1 (–2.8–3.4)	0.4 (–4.3–3.4)	4.3 (0.5–8.6)**, , [¶]	0.001 #

n: number of participants. Data is shown as median (percentile 25–percentile 75). # $p < 0.05$ for Kruskal–Wallis test. * $p < 0.05$ compared to baseline (comparison between phases for the same group). ** $p < 0.05$ compared to C1 (comparison between groups for the same phase). ^{||} $p < 0.05$ compared to C2 (comparison between groups for the same phase). [¶] $p < 0.05$ compared to nF (comparison between groups for the same phase).

Table 3. Non-linear HRV parameters evaluated from a 160-m walking test in young adults (C1), middle-aged adults (C2), non-frail older adults (nF), and frail older adults. *n*: number of participants. Data is shown as median (percentile 25–percentile 75).

	C1 (<i>n</i> = 21)	C2 (<i>n</i> = 16)	Nf (<i>n</i> = 15)	F (<i>n</i> = 28)	<i>p</i> -Value
Baseline					
SD1 (ms)	23.7 (18.0–29.8)	19.8 (12.3–28.0)	9.5 (5.4–18.2) **,	15.9 (6.9–50.8)	0.010 #
SD2 (ms)	81.7 (64.3–104.1)	67.0 (48.4–87.6)	39.8 (38.4–63.1) **,	39.8 (27.1–73.7) **,	0.000 #
SD1/SD2	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.4)	0.2 (0.2–0.3)	0.3 (0.2–0.8)	0.136
ApEn	1.11 (1.03–1.19)	1.07 (1.03–1.13)	1.04 (0.97–1.14)	1.02 (0.95–1.11) **	0.149
SampEn	1.35 (1.18–1.63)	1.27 (1.11–1.64)	1.18 (1.03–1.51)	1.16 (0.96–1.39) ,¶	0.353
α_1	1.37 (1.16–1.47)	1.40 (1.06–1.66)	1.41 (1.26–1.57)	1.08 (0.63–1.35) **, ,¶	0.006 #
Recovery					
SD1 (ms)	26.8 (21.0–32.7)	24.9 (10.2–27.6)	10.6 (8.9–15.5) **,	11.7 (5.8–41.6) **	0.003 #
SD2 (ms)	79.8 (68.8–109.9)	71.7 (54.6–74.4) **	40.5 (26.5–51.5) **,	38.5 (30.1–61.6) **,	0.000 #
SD1/SD2	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.2–0.4)	0.3 (0.2–0.8)	0.381
ApEn	1.12 (0.97–1.17)	1.06 (0.92–1.12)	1.12 (1.01–1.18)	1.02 (0.91–1.13)	0.184
SampEn	1.52 (1.25–1.67)	1.22 (0.94–1.71)	1.39 (1.14–1.69) *	1.21 (0.96–1.37) **,¶	0.065
α_1	1.27 (1.09–1.37) *	1.40 (0.88–1.54)	1.37 (1.18–1.51)	1.17 (0.79–1.32) ¶	0.075

$p < 0.05$ for Kruskal–Wallis test. * $p < 0.05$ compared to baseline (comparison between phases for the same group). ** $p < 0.05$ compared to C1 (comparison between groups for the same phase). || $p < 0.05$ compared to C2 (comparison between groups for the same phase). ¶ $p < 0.05$ compared to nF (comparison between groups for the same phase).

In the frequency domain, the power spectrum density (PSD) was calculated for the RR intervals (Figure 1). Before the analysis, the software applied a cubic spline interpolation to the RR interval series to generate an equidistantly sampled series. The PSD was calculated with the FFT-based Welch periodogram method [28]. Frequency bands of interest were low-frequency (LF, 0.04 to 0.15 Hz) and high-frequency (HF, 0.15 to 0.4 Hz). We report LF and HF in normalized units (nu) [8]. We also included the LF/HF power ratio and the electrocardiogram-derived respiration (EDR), which estimates of the respiration frequency.

The non-linear parameters analyzed were SD1 and SD2 from the Poincaré plot (short-term and long-term variability, respectively), the SD1/SD2 ratio [29], approximate entropy (ApEn) [30], sample entropy (SampEn) [30], and the short-term scaling index α_1 from Detrended Fluctuation Analysis (DFA) [31]. ApEn and SampEn measure time-series regularity and were computed using as parameters embedding dimension $m = 2$ and tolerance $r = 0.2 \times$ standard deviation [30]. Finally, α_1 quantifies time-series self-similarity and was calculated within a short range from 4 to 11 beats [31].

2.5. HR Response Parameters

For the walking phase, we calculated the time required to reach the maximum HR (Δt), we also report the maximal HR (HR_{Max}) and the velocity of HR response calculated by $HR_{Max}/\Delta t$.

Additionally, we calculated the chronotropic or HR response to the walking test using a parameter defined by:

$$\Delta HR_{WB} = \frac{HR_{Walking} - HR_{baseline}}{HR_{baseline}} \times 100 \quad (1)$$

which gives a measure in percentage of the change of HR between the walking phase and the baseline phase. Similarly, we calculated ΔHR_{RW} and ΔHR_{RB} , comparing HR between recovery and walking, and recovery and baseline, respectively (Table 2).

2.6. Statistical Analysis

Nominal variables are described as absolute frequency and percentage and were compared between groups by a chi-squared test or an exact Fisher's test. Most ordinal variables had no normal distribution ($p < 0.05$, Shapiro–Wilk test), in which case they were described as median (percentile 25–percentile 75) and were compared between phases (i.e., baseline versus recovery) with a Wilcoxon Rank test. An independent sample Kruskal–Wallis test was applied to compare between groups, and we applied a Mann–Whitney U test to compare the means of the pair of groups. The best cut-off point for HRV parameters was determined from receiver-operator characteristic (ROC) curve analysis, according to the shortest orthogonal distance of each curve point to the “optimal point”. The optimal point is in the coordinate (0.0,1.0). This point corresponds with maximum sensitivity and specificity. An example is shown in Figure 3. Sensitivity and specificity were estimated for each parameter. We used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A p -value ≤ 0.05 was considered significant.

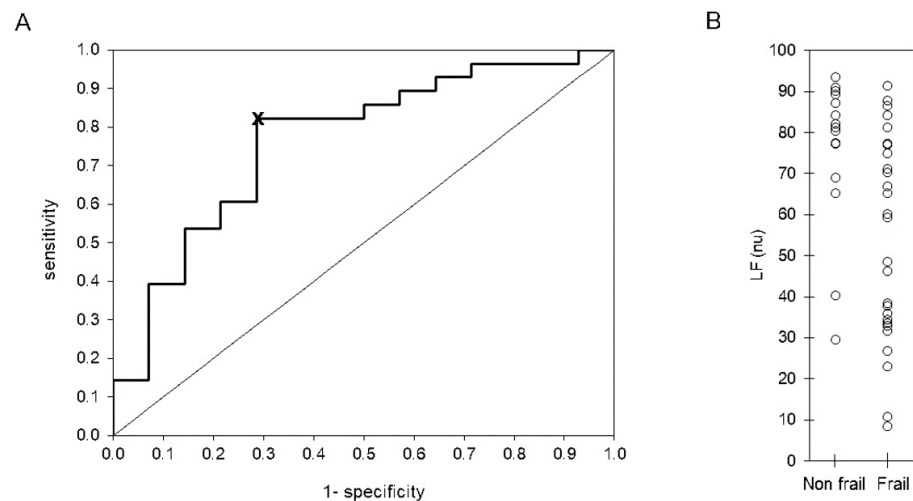


Figure 3. Receiver-operator characteristic (ROC) curve (a) and scatter plot (b) of LF (nu) evaluated during 5 min of standing rest (baseline phase) in 15 non-frail and 27 frail older adults. The best cut-off point, indicated by symbol ‘x’ in panel (a), was determined according to the shortest orthogonal distance from each point to the optimum value (0,1). The line in panel (b) indicates the cut-off point at 77.3 normalized units (nu).

3. Results

Descriptive Results

By construction, age differed significantly between groups. For body mass index, there were only differences between C1 and the two groups of older adults (nF and F) (Table 1). Twelve subjects (57%) of the C1 group and eight subjects (50%) of the C2 group performed physical activity (aerobic and anaerobic) on average 1 h 3 times per week. Of the older adults, 15 subjects (100%) of the nF group performed 1 h of daily aerobic exercise. In addition, 26 subjects (93%) of the F group walked on average 800 m daily. Of the C1 Group, one subject smoked regularly and eight occasionally, whereas for the C2 group, there were three regular and one occasional smoker. Of the older adults, 10 non-frail subjects (67%) and 25 frail subjects (80%) were smokers or were exposed to wood smoke.

Figure 2 shows the HR time series during the whole test (before, during and after 160 m walking) for three selected cases of (a) a young adult, (b) a non-frail older adult, and (c) a frail adult. The young adult had an almost instantaneous chronotropic response of 20

bpm when walking, as well as an immediate HR recovery after the walking test (panel a). For the non-frail older adult, both the HR response to walking and the HR recovery after the walking test take longer than in the young adult (panel b). The basal HR of the frail older adult is higher than for the former cases and the chronotropic response and recovery were even slower than for the non-frail older adult (panel c).

Analyzing the chronotropic responses between the various rest and activity phases of the study for all participants of the young (C1), mature (C2), and non-frail (nF), and frail (F) older adults (see Table 2 and Figure 4 (panel a)), we found that the HR response (ΔHR_{RW}) between the recovery and walking phases, calculated with equation (1), was negative for all the groups and significantly smaller in magnitude for the frail older adults (F) than for the young, middle-aged, and non-frail older adults (C1, C2, and nF, respectively). On the other hand, the HR response (ΔHR_{RB}) between the baseline and the recovery phases, was positive and more significant in magnitude for the frail older adults (F) than for the young (C1), middle-aged (C2), and non-frail older adults (nF) where the response was negative and/or smaller in amplitude (see ΔHR_{RB} in Figure 4 panel b).

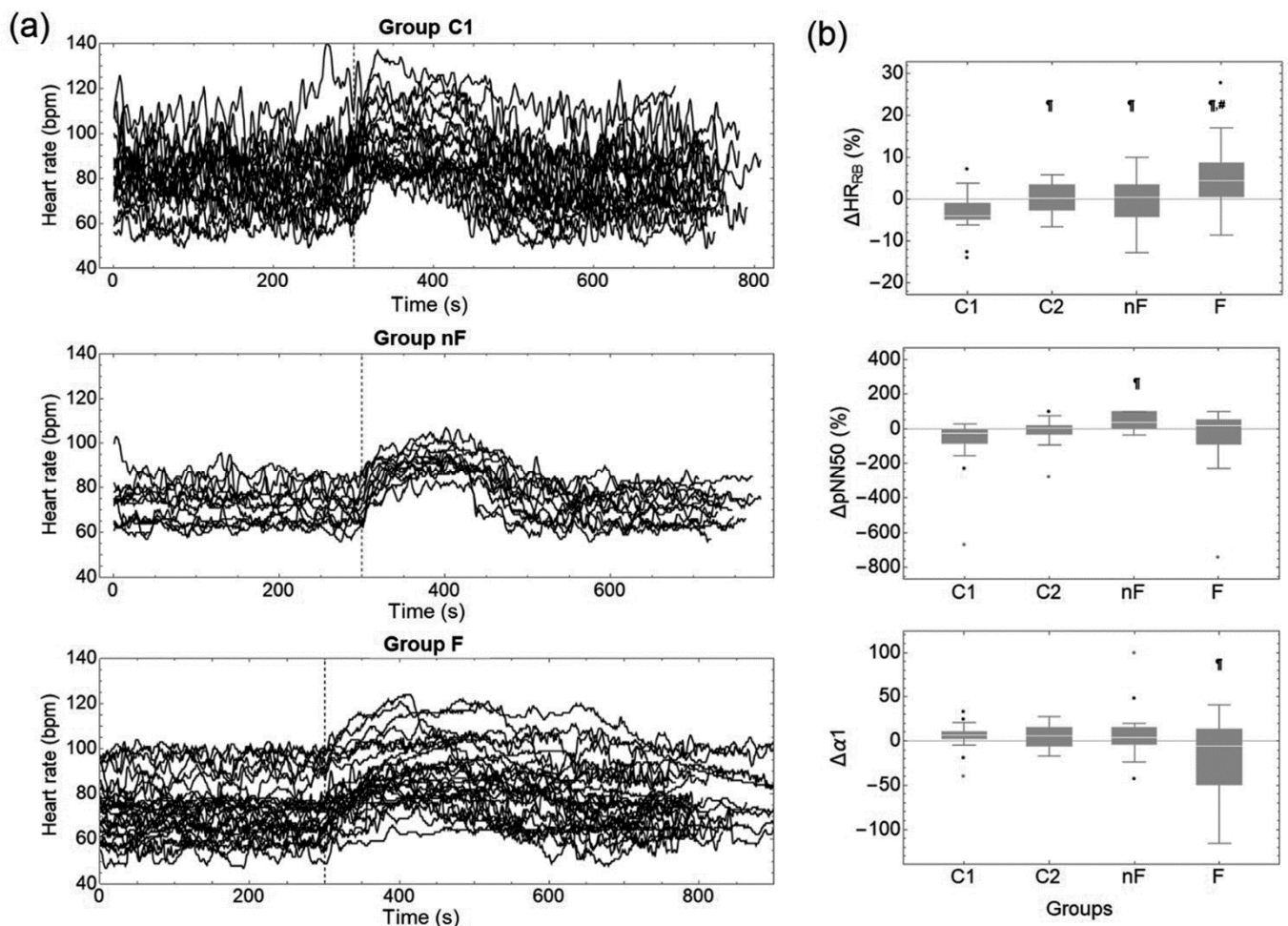


Figure 4. (a) Heart rate time series from young adults (group C1), non-frail older adults (group nF) and frail older adults (group F) during the whole test. Dashed vertical line represent the final of baseline phase (first 5 min). The final of the walking test cannot be specified as every subject walked to their own pace and traveled the fixed distance of 160 m in different times. (b) Chronotropic response ΔHR and changes in selected HRV parameters comparing recovery vs. baseline phases expressed as a percentage. Changes were calculated through Equation (1) for young (C1), middle-aged adults (C2), non-frail older adults (nF), and frail adults (F). Black dots in panel (b) represent the outliers of the data. ¶ $p < 0.05$ compared to C1 (comparison between groups). # $p < 0.05$ compared to C1 (comparison between groups).

We found that Δt as well as the speed response (v_{resp}) were significantly higher for the frail older adults in comparison to each of the other groups (C1, C2 and nF). HR_{Max} only was different (lower) for the nF in comparison to C1 group.

Visual inspection of Figure 4 (panel a) shows larger fluctuations for the young adults than for the frail and non-frail older adults in all phases (baseline, walking, and recovery), and suggests that HRV diminishes with age and even more with frailty. To study these fluctuations, we analyzed several HRV parameters, which are shown in Table 2 (time and frequency domain indices) and Table 3 (non-linear indices). First, we compared HRV indices between the recovery and baseline phases for each group (e.g., $\Delta pNN50$ and $\Delta \alpha_1$ in Figure 4 panel b). For group C1, we found that pNN50 was higher during recovery than in the baseline phase (Table 2). None of the frequency domain indices changed during recovery compared to the baseline for any group (Table 2). For the non-linear indices, α_1 was smaller in recovery than in the baseline phase for group C1, whereas SampEn was larger during recovery than basal SampEn in group nF (Table 3).

Then, we compared the HRV indices between groups for each phase. For time domain parameters (Table 2) in the baseline phase, we found smaller SDNN, CV, RMSSD, and pNN50 for the non-frail older adults (nF) compared to the young adults (C1), we also found these parameters to be smaller for the non-frail older adults (nF) in comparison to middle aged group (C2). We found pNN30 to be smaller for non-frail older adults (nF) compared to the young adults (C1) and to be smaller for frail older adults (F) with respect to young adults (C1). SDNN was smaller for the frail older adults (F) compared to the young and mature adults (groups C1 and C2), and pNN50 was smaller for the frail older adults (F) in comparison to the young adults (C1). In contrast, pNN50 was larger in the frail group (F) compared to the non-frail group (nF). These three HRV indices (SDNN, RMSSD, and pNN50) had similar significant differences during the recovery phase, except for pNN50 between the frail (F) and non-frail (nF) groups, which was no longer significant. Further, mature adults (C2) had a smaller SDNN in comparison to young adults (C1). Moreover, there was an additional reduction of the RMSSD for frail older adults (F) compared to young adults (C1). For pNN30, the statistical differences detected during the baseline remained, and new statistical differences appeared; pNN30 was smaller for the non-frail older adults (nF) than for the mature adults (C2), and similarly for frail older adults (F) in comparison to mature adults (C2).

For the frequency-domain parameters (Table 2), during the baseline, we found that LF (nu) and the ratio LF/HF were smaller for the frail older adults (F) than for any other group (C1, C2 and nF). The opposite occurred for HF (nu), which was larger for the frail group (F). EDR is larger for the frail older adults (F) than for the non-frail older adults (nF). In the recovery phase, some of the significant differences previously found disappeared. A smaller LF (nu) and LF/HF and a larger HF (nu) prevailed in the frail (F) compared to the non-frail older adults (nF).

Table 3 shows non-linear HRV parameters. In the baseline phase, we found a smaller SD1 and SD2 in the non-frail older adults (nF) compared to young and mature adults (groups C1 and C2). SD2 was smaller for frail older adults (F) compared to young adults (groups C1 and C2). ApEn was smaller for the frail group (F) in comparison to the young adults (C1). SampEn also smaller for the frail group (F) but in comparison to mature adults (C2) and the non-frail older adults (nF). α_1 was smaller for the frail group (F) compared to all other groups (C1, C2, nF). In the recovery phase, there were some additional differences: SD1 was smaller for the frail group (F) with respect to young adults (C1), and SD2 was smaller for the mature adults (C2) compared to the young adults (C1). SampEn was smaller for the frail older adults (F) compared to the young adults (C1) and non-frail older adults (nF). α_1 was smaller for the frail group (F) compared to the non-frail group (nF).

Finally, we analyzed a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for HRV parameters that were statistically different between frail (F) and non-frail adults (nF) (Table 4). Several indices had good diagnostic values. For instance, LF (nu) and LF/HF during the baseline phase have a sensitivity of 82% (68–96%) and specificity of 71% (48–95%) and

during the walking, Δt with a sensitivity of 81% (64–98%) and specificity of 70% (42–98%) (Table 5).

Table 4. ROC curve analysis of heart rate response (ΔHR) and heart rate variability indices.

	AUC (95% CI)	p-Value	Best Cut off Value
Baseline			
pNN50 (%)	0.583 (0.408–0.758)	0.386	0.8
LF (nu)	0.765 (0.609–0.922)	0.080	77.3
HF (nu)	0.768 (0.612–0.924)	0.005	22.6
LF/HF	0.768 (0.612–0.924)	0.005	3.4
EDR (Hz)	0.686 (0.526–0.847)	0.051	0.2
SampEn (beats)	0.597 (0.420–0.774)	0.090	1.2
α_1	0.745 (0.891–0.599)	0.010	1.2
Recovery			
LF (nu)	0.722 (0.554–0.890)	0.020	78.6
HF (nu)	0.722 (0.554–0.890)	0.020	21.4
LF/HF	0.722 (0.554–0.890)	0.020	3.7
SampEn	0.724 (0.564–0.885)	0.019	1.3
α_1	0.717 (0.557–0.876)	0.023	1.2
HR response			
Δt (s)	0.807 (0.652–0.962)	0.006	74
v_{resp} (bpm/s)	0.824 (0.678–0.970)	0.000	1.2
ΔHR_{RB}	0.707 (0.544–0.870)	0.083	−3.8

Table 5. Predictive values of HRV indexes in 28 frail and 15 non-frail older adults.

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Baseline				
pNN50 > 0.8%	43 (25–61)	43 (17–69)	60 (39–81)	27 (9–46)
LF < 77.3 nu	82 (68–96)	71 (48–95)	85 (72–99)	67 (43–91)
HF > 22.6 nu	18 (4–32)	29 (5–52)	33 (9–57)	15 (1–28)
LF/HF > 3.4	82 (68–96)	71 (48–95)	85 (72–99)	67 (43–91)
EDR (Hz) > 0.2	36 (18–53)	36 (11–61)	53 (30–75)	22 (5–39)
SampEn > 1.2	54 (35–72)	64 (39–89)	75 (56–94)	41 (20–61)
$\alpha_1 > 1.2$	61 (43–79)	86 (67–104)	89 (76–103)	52 (32–73)
Recovery				
LF < 78.6 nu	79 (63–94)	57 (31–83)	79 (63–94)	57 (31–83)
HF > 21.3 nu	21 (6–37)	43 (17–69)	43 (17–69)	21 (6–37)
LF/HF > 3.7	79 (63–94)	57 (31–83)	79 (63–94)	57 (31–83)
SampEn > 1.3	71 (55–88)	64 (39–89)	80 (64–96)	53 (29–77)
$\alpha_1 > 1.2$	64 (47–82)	79 (57–100)	86 (71–101)	52 (31–74)
HR response				
Δt (s)	81 (64–98)	70 (42–98)	85 (69–101)	64 (35–92)
v_{resp} (bpm/s)	76 (58–94)	70 (42–98)	84 (68–101)	58 (30–86)
$\Delta HR > -3.6$	54 (35–72)	86 (67–104)	88 (73–104)	48 (28–68)

4. Discussion

4.1. Main Contributions of the Present Work

This work assessed the chronotropic response to a 160 m walking test in young, middle-aged, frail, and non-frail older adults. HR and HRV indices were compared between groups during the baseline or the recovery phase, showing significant differences with

respect to age and/or frailty status. Moreover, comparisons between phases (recovery vs. baseline) for a specific group showed that average HR and mean RR did not recover their baseline values after the walking test in frail older adults. LF (nu), HF (nu), LF/HF, and α_1 during the baseline and the recovery phases and SampEn during recovery phase showed (through ROC curves analysis) to be potential biomarkers to identify frailty.

4.2. Average HR, HR Response, and Time Domain HRV Indices

Previous studies analyzed the HR response after a stimulus in frail older adults with paradigms different from the one proposed in the present work. Romero-Ortuno et al. [12] assessed the HR response to a supine-to-standing orthostatic test, while Weiss et al. [13] evaluated a seated step test and Toosizadeh et al. [11] performed a short gait test (4.5 m). Despite the methodological differences, our results agree with Romero-Ortuño et al. [12], Weiss et al. [13], and Toosizadeh et al. [11] regarding a significantly decreased HR response to a physiological stressor in frail older adults compared to non-frail older adults and younger adults. We observed this through the ΔHR_{RW} index calculated through equation (1) and shown in Figure 4 (panel b).

Additionally, we compared the statistical differences of HR and HRV parameters for each study group, before (baseline) and after (recovery) the 160 m walking test. Mean HR was the parameter with the most remarkable differences. The young adults group (C1) had a notable increase of the mean HR as a response to the walking test, which shows excellent adaptability to stressors; interestingly, this increase was followed by an under-shoot effect of mean HR during recovery [32,33] (Figure 2a and Table 2), i.e., $\Delta HRR_B < 0$. Additionally, during this phase, pNN50 showed higher parasympathetic activity and revealing not only recovery but also relaxation after the walking test in group C1. The frail older adults also showed a significant difference in mean HR from baseline to recovery phase. However, $\Delta HR_{RB} > 0$, so that, unlike the younger group, it is not a result of their adaptability to the walking test, but instead shows their incapacity to return to their basal mean HR and showing that the walking test represented a cardiovascular stressor with an inadequate autonomic response and with diminished ability to modify the HR response. For the parameters of response to the walking test, we found that the time of the HR response (Δt) and its velocity v_{resp} , allowed to distinguish the frail older adults from each other group (C1, C2, and nF) while the maximal HR did not. Our results shows that frail older adults did not have a significantly different maximal HR in comparison to the other groups, but their time of response was significantly higher than C1, C2, and nF groups. In addition, their velocity was significantly lower than C1, C2, and nF groups.

Analyzing the temporal parameters of HRV during the baseline phase, we compared differences between groups. We found a higher SDNN in young (C1) and middle-aged (C2) adults than in older adults (nF and F), which is consistent with the well-documented decrease of SDNN with aging [34, 35]. Furthermore, a small SDNN has been associated with a higher probability or risk of frailty [9–14]. However, like Katayama et al. [10], we did not find statistical differences in the SDNN of frail and non-frail older adults. Additionally, we found a smaller RMSSD for the non-frail group (nF) than for the young and mature (groups C1 and C2). According to Toosizadeh et al. [11] and Katayama et al. [10], RMSSD is also decreased for frail older adults with respect to younger populations, although these differences were not statistically significant in the latter study. Finally, we found a larger pNN50 for young and mature adults (groups C1 and C2) than for the non-frail group. However, it was higher for the frail than for the non-frail group, contrary to Toosizadeh et al. [11], who found a larger pNN50 in the non-frail group. The implications of these results for the autonomic nervous system will be discussed later in the text.

For the recovery phase, we found very similar results as for the baseline phase, and a lower SDNN in mature adults (C2) in comparison to young adults (C1), which suggests an aging effect [34, 35].

4.3. Frequency Domain HRV Indices

Most previous works compared frequency HRV parameters between groups during a baseline phase in rest only. In the present work, for the baseline phase, we found similar results as Chaves et al. [9] and Varadhan et al. [14]: significantly lower LF (nu) and LF/HF in frail subjects (F) compared to non-frail subjects (nF) and—in contrast—a significantly higher HF (nu) for the frail group (F) in comparison with the non-frail group (nF). These results are contrary to the findings of Katayama et al. [10], who reported higher LF (nu) and LF/HF and smaller HF (nu) in the frail group (F). Frequency-domain parameters have been related to sympathetic and parasympathetic cardiac modulation and LF/HF has been proposed as an index of sympathovagal balance [8]. The implications of these results for the autonomic nervous system will be discussed later in the text.

During the recovery phase, the differences remained only between frail (F) and non-frail groups (nF).

4.4. Nonlinear HRV Indices

For the nonlinear indices, during the baseline phase, we found a smaller SD1 and SD2 in non-frail older adults (nF) compared to young and mature adults (groups C1 and C2) and no statistical differences between frail (F) and non-frail older adults (nF). Toosizadeh et al. [11] reported SD1 and SD2 to be lower in frail (F) than in non-frail older adults (nF). We found a significantly smaller ApEn in frail older adults (F) compared to young adults (C1) but no difference between frail (F) and non-frail older adults (nF). Chaves et al. [9] found a smaller ApEn in frail older adults (F) than in non-frail older adults (nF), which was opposite to Takahashi et al. [36], who found a higher ApEn in frail and pre-frail than in non-frail older adults. However, Takahashi et al. [36] argues that this apparent contradiction may be explained by differences in the methodology applied, such as the timing of the recordings, the specific activities and/or stimuli applied during the test, and differences in the selected populations. We found a smaller SampEn in the frail older adults (F) compared to mature adults (C2) and non-frail older adults (nF). According to Katayama et al. [10], SampEn indeed tends to be smaller for pre-frail and frail older adults than for non-frail older adults without, however, being statistically significant. A series with a small ApEn or SampEn reflects a regular, periodic and/or predictable signal [30], which in the case of HRV data may reflect an unhealthy state that is less adaptable to stressors [37].

Finally, we found a lower α_1 in frail older adults (F) than in all other groups (C1, C2, and nF). The α_1 index quantifies the presence of fractal-like correlation properties; however, scaling properties of this exponent depend on posture [38]. It has been reported that α_1 in young and middle-aged adults is on average 1.17 ± 0.05 in a standing position [39]. We found slightly higher values for young, mature, and non-frail older adults (C1, C2, and nF older adults) and a significantly lower value for frail older adults (F), $\alpha_1 = 1.08$ (0.63–1.35), which may reflect a loss of correlation in the HRV times series with frailty.

4.5. Pathophysiological and Clinical Implications

Stimulus-response paradigms have been proposed as a potential test that would allow to study the underlying vulnerability present in frail older adults, particularly for older adults with “hidden” frailty that only becomes apparent in the face of stressors [1]. For this study, we used a common stressor that is crucial in the daily life of older adults: walking. We proposed an extended walking test (compared to the standard distance of 4.5 m of studies on the frailty phenotype) corresponding to walking 1–2 blocks. This distance (160 m) is short enough to avoid a risk of falling among the frail older adults of our study. Only frail patients with preserved functionality (e.g., able to stand up and walk without assistance) were included in this study.

According to Toosizadeh et al. [11], walking tests increase the cardiovascular demand of the body, so these tests allow “to observe some deficits that are hidden under the

basal phase". We did not find a higher number of differences between groups during the recovery phase than in the baseline phase. However, it is essential to note that the baseline phase considered here (standing rest) is already an orthostatic stressor. Additionally, this experimental design allowed us to identify an incapacity of cardiovascular recovery of the frail older adults in an activity of daily life.

Frailty was originally linked to loss of physical functionality [2]. However, recently, frailty has been studied in a physiological context [40,41]. These new findings may be helpful in the development of early-warning biomarkers for frailty [4]. In addition, we found that HRV parameters from the frequency domain are promising candidates for the non-invasive identification of frail patients.

HRV parameters also provide physiological information. We found larger values of pNN50 and HF (nu) in the frail older adults with respect to the other populations. A higher HF (nu) is often interpreted as an increased parasympathetic modulation which is usually beneficial for health [42]. A counter example is presented by Kabbach et al. [43], who reported a higher HF in acute exacerbated patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), compared to stabilized patients with COPD. They suggest that the increase in this HRV parameter is not a sign of good health but rather a consequence of a vagal influence on the airways as exacerbated patients make a higher effort to breathe, possibly due to bronchoconstriction [43]. We observed a higher breathing rate (EDR) in frail older adults than in non-frail older adults. Therefore, we suggest that the higher HF (nu) in frail older adults could be due to an increased breathing rate rather than an increased parasympathetic modulation [42]. We cannot interpret the dominance or absence of sympathetic modulation based on the LF components as it has been found that LF incorporates information of the two modulations, both sympathetic and parasympathetic [44], therefore, to understand specifically the alterations of the sympathetic modulation in frail older adults, a different experimental protocol should be carried out. The results found in this article emphasize the importance of comparing baseline phases of rest with phases with specific stimuli to allow a better interpretation of the sympathetic, parasympathetic, and respiratory responses.

4.6. Perspectives

HRV analysis with advanced methods such as machine learning are being explored in diverse applications [45] including classification of frail and non-frail patients [46,47]. Our approach in this first exploratory study was to apply traditional statistical tests to identify HRV indices that had different median values when comparing frail and non-frail patients. Then, we explored the potential value for classification of frail and non-frail by calculating sensitivity and specificity using the basic ROC curve analysis. We selected a candidate for cut-off value by the simplest method: calculating the minimum orthogonal distance between the optimum point of the ROC curve (0,1) and each point within the ROC curve. This simple approach was enough to show the potential value of HRV analysis during a 160 m walking test to identify frail patients based on a physiological measurement (the cardiac response to the test). These results, based on a small sample of participants are enough to warrant further studies in larger populations where machine learning methods would improve the classification of frail and non-frail patients.

4.7. Study Limitations

For the walking test, we selected a fixed distance of 160 m which participants covered at a self-selected speed in 3 min or less. However, for HRV analysis, a minimum RR time series length of 5 min is recommended [8]. Therefore, we only analyzed HRV in the baseline and recovery phases. Additionally, the duration of the walking phase is different for each subject. The study included a relatively small sample of participants ($n = 80$), which reduces the statistical power of the study. Although the internal validity was strengthened by carefully applied selection criteria and assessment procedures, further studies are

needed to increase the external validity, by assessing larger and more heterogeneous samples of both frail and non-frail older adults. A high prevalence of comorbidities in older adults could have a confusing effect on the results of this study; however, we excluded diseases that directly affect HRV. In future works, we plan to explore the HRV data with other mathematical methods such as recurrence plots and analyses of cardiorespiratory coupling.

5. Conclusions

The chronotropic response to the 160 m walking test comparing baseline to recovery showed that frail older adults did not recover their basal HR, suggesting that walking a moderate distance of 160 m at a self-selected speed constitutes a more important cardiovascular stressor for the frail older adults than for young, middle-aged, and non-frail older adults. It is important to note that 160 m is a distance commonly walked in the daily routine of the older adults (e.g., walking to a shop).

Additionally, our findings highlight the importance of studying in detail HRV parameters in frail and non-frail older adults, as they help to understand physiological impairments of the ANS that may be characteristic of the frailty syndrome. We studied several parameters of the temporal, frequency, and non-linear domains and found that the best parameters to distinguish between frail and non-frail older adults are the frequency domain parameters. Notably, HF (nu) was higher and LF (nu) and LF/HF were lower in the frail older adults relative to the non-frail older adults and/or young or middle-aged adults. HR series were more predictable (smaller SampEn) in the frail older adults and through the analysis of $\alpha 1$, we found indications for a loss of correlations in the HRV time series. Furthermore, HRV parameters showed to be potential biomarkers for frailty based on non-invasive methods. It is important to recall that frail older adults are a widely heterogeneous population with several and different diseases. Therefore, further studies are required to validate the present results in more extensive populations.

Author Contributions: Conceptualization, C.L., R.F., and J.R.-S.; methodology, L.Á.-M., D.C.-C., R.M.Q.-S., A.P.-P., and J.R.-S.; software, L.Á.-M. and C.L.; validation, C.L. and R.F.; formal analysis, L.Á.-M., C.L., and R.F.; investigation, L.Á.-M., C.L., R.F., and J.R.-S.; resources, D.C.-C., R.M.Q.-S., and A.P.-P.; data curation, L.Á.-M. and C.L.; writing-original draft preparation, L.Á.-M., C.L., and R.F.; writing-review and editing, L.Á.-M., C.L., D.C.-C., R.M.Q.-S., A.P.-P., J.R.-S., and R.F.; visualization, C.L. and R.F.; supervision, C.L., R.F., and J.R.-S.; project administration, C.L., R.F., and J.R.-S.; funding acquisition, R.F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) with fellowship number 767729 and research grants FORDECyT-PRONACES with grant numbers 610285/2020 and 263377/2020, and by the Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) of the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) with grant number PAPIIT IN110321.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital General de México (HGM) (protocol number DI/14/110-B/03/002, approved in December 2016).

Informed Consent Statement: Written informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Lesli Aide Alvarez Millán is a doctoral student from the Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and has received CONACyT fellowship 767729. We greatly acknowledge to the participants of this study, to Catalina Ramírez for her valuable help with the placement of the monitoring devices and patient management, and to Patricia Ledezma-López for her technical assistance.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Varadhan, R.; Seplaki, C.; Xue, Q.; Bandeen-Roche, K.; Fried, L. Stimulus-response paradigm for characterizing the loss of resilience in homeostatic regulation associated with frailty. *Mech. Ageing Dev.* **2008**, *129*, 666–670. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.09.013>.
2. Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2001**, *56*, M146–M156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
3. Rockwood, K.; Song, X.; MacKnight, C.; Bergman, H.; Hogan, D.B.; McDowell, I.; Mitnitski, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* **2005**, *173*, 489–495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>.
4. SAI Saedi, A.; Feehan, J.; Phu, S.; Duque, G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin. Interv. Aging* **2019**, *14*, 389–398. <https://doi.org/10.2147/CIA.S168687>.
5. Lipsitz, L.A. Dynamics of Stability: The Physiologic Basis of Functional Health and Frailty. *J. Gerontol. Ser. A* **2002**, *57*, B115–B125. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.3.B115>.
6. Fried, L.P.; Hadley, E.C.; Walston, J.D.; Newman, A.B.; Guralnik, J.M.; Studenski, S.; Harris, T.B.; Ershler, W.B.; Ferrucci, L. From Bedside to Bench: Research Agenda for Frailty. *Sci. Aging Knowl. Environ.* **2005**, *2005*, pe24. <https://doi.org/10.1126/sageke.2005.31.pe24>.
7. Ghachem, A.; Fried, L.P.; Legault, V.; Bandeen-Roche, K.; Presse, N.; Gaudreau, P.; Cohen, A.A. Evidence from two cohorts for the frailty syndrome as an emergent state of parallel dysregulation in multiple physiological systems. *Biogerontology* **2021**, *22*, 63–79. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09903-w>.
8. Malik, M.; Bigger, J.T.; Camm, A.J.; Kleiger, R.E.; Malliani, A.; Moss, A.J.; Schwartz, P.J. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur. Heart J.* **1966**, *17*, 354–381. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014868>
9. Chaves, P.H.M.; Varadhan, R.; Lipsitz, L.A.; Stein, P.K.; Windham, B.G.; Tian, J.; Fleisher, L.A.; Guralnik, J.M.; Fried, L.P. Physiological complexity underlying heart rate dynamics and frailty status in community-dwelling older women. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2008**, *56*, 1698–1703. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01858.x>.
10. Katayama, P.L.; Dias, D.P.M.; Silva, L.E.V.; Virtuoso-Junior, J.S.; Marocolo, M. Cardiac autonomic modulation in non-frail, pre-frail and frail elderly women: A pilot study. *Aging Clin. Exp. Res.* **2015**, *27*, 621–629. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0320-9>.
11. Toosizadeh, N.; Ehsani, H.; Parthasarathy, S.; Carpenter, B.; Ruberto, K.; Mohler, J.; Parvaneh, S. Frailty and heart response to physical activity. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2021**, *93*, 104323. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104323>.
12. Romero-Ortuno, R.; Cogan, L.; O’Shea, D.; Lawlor, B.A.; Kenny, R.A. Orthostatic haemodynamics may be impaired in frailty†. *Age Ageing* **2011**, *40*, 576–583. <https://doi.org/10.1093/ageing/afr076>.
13. Weiss, C.O.; Hoenig, H.H.; Varadhan, R.; Simonsick, E.M.; Fried, L.P. Relationships of Cardiac, Pulmonary, and Muscle Reserves and Frailty to Exercise Capacity in Older Women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2010**, *65*, 287–294. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp147>.
14. Varadhan, R.; Chaves, P.H.M.; Lipsitz, L.A.; Stein, P.K.; Tian, J.; Windham, B.G.; Berger, R.D.; Fried, L.P. Frailty and impaired cardiac autonomic control: New insights from principal components aggregation of traditional heart rate variability indices. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2009**, *64*, 682–687. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp013>.
15. Newman, A.B.; Simonsick, E.M.; Naydeck, B.L.; Boudreau, R.M.; Kritchevsky, S.B.; Nevitt, M.C.; Pahor, M.; Satterfield, S.; Brach, J.S.; Studenski, S.A.; et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* **2006**, *295*, 2018–2026. <https://doi.org/10.1001/jama.295.17.2018>.
16. Lopez, D.; Flicker, L.; Dobson, A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2012**, *60*, 171–173. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x>.
17. Ibikunle, A.F.; Adedoyin, R.A.; Awotidebe, T.; Fasakin, O.M.; Okonj, A.M.; Odettunde, M. Validation of Three-Minute Walk Test for the Assessment of Functional Capacity among Patients with Hypertension. *J. Clin. Exp. Cardiol.* **2020**, *11*, 662.
18. Studenski, S.; Perera, S.; Patel, K.; Rosano, C.; Faulkner, K.; Inzitari, M.; Brach, J.; Chandler, J.; Cawthon, P.; Connor, E.B.; et al. Gait Speed and Survival in Older Adults. *JAMA* **2011**, *305*, 50–58. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>.
19. Nazari, G.; Bobos, P.; MacDermid, J.C.; Sinden, K.E.; Richardson, J.; Tang, A. Psychometric properties of the Zephyr bioharness device: A systematic review. *BMC Sports Sci. Med. Rehabil.* **2018**, *10*, 6. <https://doi.org/10.1186/s13102-018-0094-4>.
20. Kubios HRV. Available online: <https://www.kubios.com/> (accessed on 11 April 2022)
21. Pan, J.; Tompkins, W.J. A Real-Time QRS Detection Algorithm. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1985**, *32*, 230–236. <https://doi.org/10.1109/TBME.1985.325532>.
22. Tarvainen, M.P. *Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (BSAMIG)*; Department of Applied Physics, University of Eastern Finland: Kuopio, Finland. Available online: <https://uefconnect.uef.fi/en/group/biosignal-analysis-and-medical-imaging-research-group-bsamig/> (accessed on 5 of May of 2022).

23. Tarvainen, M.P.; Ranta-Aho, P.O.; Karjalainen, P. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2002**, *49*, 172–175. <https://doi.org/10.1109/10.979357>.
24. Niskanen, J.-P.; Tarvainen, M.P.; Ranta-Aho, P.O.; Karjalainen, P.A. Software for advanced HRV analysis. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2004**, *76*, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2004.03.004>.
25. Tarvainen, M.P.; Niskanen, J.-P.; Lipponen, J.A.; Ranta-Aho, P.O.; Karjalainen, P.A. Kubios HRV—Heart rate variability analysis software. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2014**, *113*, 210–220. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.07.024>.
26. Lipponen, J.A.; Tarvainen, M.P. A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *J. Med. Eng. Technol.* **2019**, *43*, 173–181. <https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1640306>.
27. Álvarez-Millán, L.A.; Castillo-Castillo, D.; Pérez-Pacheco, A.; Quispe-Siccha, R.; Angelova, M.; Rivera-Sánchez, J.; Fossion, R. Time-series based evaluation of physiological alterations in age-associated frailty during walking at self-selected velocity. *AIP Conf. Proc.* **2019**, *2090*, 050002. <https://doi.org/10.1063/1.5095917>.
28. Marple, S.L. *Digital Spectral Analysis*; Prentice-Hall International: Hoboken, NJ, USA, 1987.
29. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol.* 1996 Jul;271(1 Pt 2):H244-52. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.1.H244. PMID: 8760181.
30. Richman, J.S.; Moorman, J.R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2000**, *278*, H2039–H2049. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.
31. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos.* 1995;5(1):82-7. doi: 10.1063/1.166141. PMID: 11538314.
32. Michael, S.; Graham, K.S.; Davis, G.M. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals—A Review. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 301. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00301>.
33. Gourine, A.V.; Ackland, G.L. Cardiac Vagus and Exercise. *Physiology* **2019**, *34*, 71–80. <https://doi.org/10.1152/physiol.00041.2018>.
34. Almeida-Santos, M.A.; Barreto-Filho, J.A.; Oliveira, J.L.; Reis, F.P.; Oliveira, C.C.D.C.; Sousa, A.C.S. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2016**, *63*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.11.011>.
35. Umetani, K.; Singer, D.H.; McCraty, R.; Atkinson, M. Twenty-Four Hour Time Domain Heart Rate Variability and Heart Rate: Relations to Age and Gender Over Nine Decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* **1998**, *31*, 593–601. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00554-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00554-8).
36. Takahashi, A.C.D.M.; Bonjorni, L.A.; Buto, M.S.S.; Vassimon-Barroso, V.; Minatel, V.; Rocha, S.M.A.; Ribeiro, F.H.M.; Montano, N.; Porta, A.; Catai, A.M. Short-term complexity of cardiovascular oscillations in frailty syndrome. In Proceedings of the 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO), Trento, Italy, 25–28 May 2014; pp. 21–22. <https://doi.org/10.1109/ESGCO.2014.6847499>.
37. Lipsitz, L.A. Physiological complexity, aging, and the path to frailty. *Sci. Aging Knowl. Environ.* **2004**, *2004*, pe16. <https://doi.org/10.1126/sageke.2004.16.pe16>.
38. Radhakrishna, R.; Dutt, D.N.; Yeragani, V.K. Nonlinear measures of heart rate time series: Influence of posture and controlled breathing. *Auton. Neurosci.* **2000**, *83*, 148–158. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(00\)00173-9](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(00)00173-9).
39. Vuksanović, V.; Gal, V. Nonlinear and chaos characteristics of heart period time series: Healthy aging and postural change. *Auton. Neurosci.* **2005**, *121*, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2005.06.004>.
40. Parvaneh, S.; Howe, C.; Toosizadeh, N.; Honarvar, B.; Slepian, M.J.; Fain, M.; Mohler, J.; Najafi, B. Regulation of Cardiac Autonomic Nervous System Control across Frailty Statuses: A Systematic Review. *Gerontology* **2015**, *62*, 3–15. <https://doi.org/10.1159/000431285>.
41. Walston, J.; Hadley, E.C.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Newman, A.B.; Studenski, S.A.; Ershler, W.B.; Harris, T.; Fried, L.P. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2006**, *54*, 991–1001. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>.
42. Martínez, O.M.; Fossion, R.; Piceno, Y.G.; Lopez-Gomez, R.E.; López-Espinosa, E.; Jiménez-Estrada, I.; Quiroz-González, S. Heart Rate Variability and Psychometric Analysis in Patients with Hyperactive Heart Fire Syndrome. *J. Acupunct. Meridian Stud.* **2021**, *14*, 137–148. <https://doi.org/10.51507/j.jams.2021.14.4.137>.
43. Kabbach, E.Z.; Mazzucco, A.; Borghi-Silva, A.; Cabiddu, R.; Agnoletto, A.G.; Barbosa, J.F.; Junior, L.C.S.D.C.; Mendes, R.G. Increased parasympathetic cardiac modulation in patients with acute exacerbation of COPD: How should we interpret it? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* **2017**, *12*, 2221–2230. <https://doi.org/10.2147/COPD.S134498>.
44. Hopf, H.-B.; Skyschally, A.; Heusch, G.; Peters, J. Low-frequency Spectral Power of Heart Rate Variability Is Not a Specific Marker of Cardiac Sympathetic Modulation. *Anesthesiology* **1995**, *82*, 609–619. <https://doi.org/10.1097/00000542-199503000-00002>.
45. Ishaque, S.; Khan, N.; Krishnan, S. Trends in Heart-Rate Variability Signal Analysis. *Frontiers in Digital Health.* **2021**, *3*, e639444. <https://doi.org/10.3389/fdgh.2021.639444>.
46. Eskandari-Nojehdehi, M.; Parvaneh, S.; Ehsani, H.; Fain, M.; Toosizadeh, N. Frailty Identification using Heart Rate Dynamics: A Deep Learning Approach. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **2022**, *Feb 23*, page–page. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2022.3152538>.
47. Ruberto, K.; Ehsani, H.; Parvaneh, S.; Mohler, J.; Fain, M.; Sweitzer, N.K.; Toosizadeh, N. The association between heart rate behavior and gait performance: The moderating effect of frailty. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0264013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264013>.