

Fragilidad y discapacidad en el anciano

Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. *Research Agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in older adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54:991-1001.*

Resultados de la conferencia sobre investigación en fragilidad llevada a cabo en 2004 por la AGS y el NIA, y que cuenta con los autores más relevantes en este campo de la geriatría. Artículo de obligada lectura para los geriatras en el que se abordan los siguientes aspectos de la fragilidad: definición, fisiología, contribución molecular y genética, modelos animales, aproximaciones biológicas y recomendaciones para la investigación. Los autores recuerdan que el artículo no pretende ser una revisión exhaustiva sobre la fragilidad, sino más bien una agenda sobre aspectos diana para investigar. Los autores recomiendan como principales objetivos de investigación:

- Llegar a acuerdos sobre criterios estandarizados del fenotipo de fragilidad.
- Identificar si existe un único fenotipo de fragilidad o varios fenotipos, cada uno con sus causas y consecuencias específicas.
- Analizar la contribución de condiciones clínicas que actualmente no están incluidas en el fenotipo de fragilidad (deterioro cognitivo, alteraciones subclínicas del sistema nervioso periférico) y que puedan aumentar su valor predictivo o ayudar a profundizar en aspectos etiológicos.
- Identificar condiciones simples (médicas, sociales y psicológicas) o combinaciones de estas condiciones que originen alteraciones, vulnerabilidad, debilidad, inestabilidad o limitaciones.
- Desarrollar pruebas o test sencillos o de respuesta a estímulos, que identifiquen a la población vulnerable (frágil), más allá de si ésta cumple o no criterios fenotípicos de fragilidad.
- Identificar los componentes subclínicos de la fragilidad, investigando los componentes genéticos, moleculares, celulares, fisiológicos, y sus relaciones.
- Desarrollar modelos animales y celulares que ayuden a la investigación etiológica y terapéutica.
- Diseño de grandes estudios poblacionales que analicen los factores contribuyentes a la fragilidad y su historia natural.

- Identificar factores genéticos, celulares, fisiológicos, psicológicos o socioconductuales que afecten a la vulnerabilidad, debilidad, inestabilidad y limitaciones, como por ejemplo las hormonas o citocinas.

- Desarrollar técnicas analíticas novedosas que ayuden a entender la dinámica y las interacciones que conducen a la vulnerabilidad.

- Desarrollar redes de colaboración con investigadores básicos y clínicos.

El artículo es una excelente aproximación a las numerosas preguntas que quedan por resolver en el campo de la fragilidad. EE. UU. y Canadá nos llevan una gran ventaja a los europeos en la investigación en fragilidad, aspecto inseparablemente relacionado con el fenómeno del envejecimiento. Es hora de que los geriatras españoles generemos conocimiento en este campo. Para empezar, debemos analizar si los criterios propuestos son aplicables a nuestra población o si existen factores genéticos, sociales, ambientales o de estilos de vida que los modifican. A partir de ahí podremos elaborar nuestro propio fenotipo de fragilidad (puede o no coincidir con el propuesto desde América) para investigar en sus causas y consecuencias. La estrecha relación entre grupos de investigación clínica y básica es de vital importancia para la investigación en fragilidad.

Purser JL, Kuchibhatla M, Fillenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. *Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary disease. J Am Geriatr Soc. 2006;54:1674-81.*

Estudio de cohortes prospectivo, llevado a cabo en 309 personas mayores de 70 años, ingresadas en una unidad hospitalaria de cardiología, diagnosticadas de cardiopatía isquémica significativa (cateterismo cardíaco detectando al menos lesiones de dos vasos). Los autores aplican a esta población los criterios de fragilidad de Fried (baja fuerza, pérdida no intencionada de peso, cansancio, escasa actividad física y lentitud de marcha), los criterios de Rockwood (número de limitaciones autorreferidas en movilidad, actividades de la vida diaria, continencias y cognición) y analizan su influencia, así como la de pruebas individuales (velocidad de marcha, fuerza prensora y levantamientos de la silla en 30 s) sobre la mortalidad a los 6 meses.

El principal resultado del estudio es que los pacientes que cumplen criterios de fragilidad por cualquiera de los dos métodos propuestos tienen mayor mortalidad a los 6 meses que los no frágiles: mortalidad global, 9,1%, frágiles

según Fried, 11,9% (*odds ratio* [OR] = 1,9; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,6-6,1) y según Rockwood, 11,3% (OR = 1,4; IC del 95%, 0,30-5,6), ajustado por edad, sexo, raza, actividades de la vida diaria, estado cognitivo y afectivo, tratamiento, comorbilidad, salud percibida, presión arterial, hematocrito y creatinina. Sin embargo, la velocidad de la marcha y la fuerza prensora como pruebas únicas fueron todavía mejores predictores de mortalidad a los 6 meses: velocidad de marcha $\leq 0,65$ m/s con mortalidad del 14,1% (OR = 3,8; IC del 95% 1,1-13,1) y fuerza prensora ≤ 25 kg mortalidad el 12,9% (OR = 2,7; IC del 95%, 0,7-10,0), igualmente ajustados por las covariables antes comentadas.

La velocidad de marcha fue la única prueba que identificó mejor la fragilidad medida según criterios Fried (área bajo la curva ROC = 0,89) o Rockwood (área bajo la curva ROC = 0,70). Los puntos de corte que mejor identificaron fragilidad para las pruebas únicas fueron $\leq 0,65$ m/s para velocidad de marcha, ≤ 25 kg para fuerza prensora y < 7 para levantamientos de silla.

Este estudio es el primero que aplica criterios de fragilidad a poblaciones diferentes de las puras del campo de la geriatría (pacientes de cardiología) y con afecciones específicas (en este caso, cardiopatía isquémica). El artículo refuerza la relevancia y pertinencia del concepto «fragilidad» y abre campos de aplicación. ¿Insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, depresión, hepatopatía o insuficiencia renal, entre otros? Aunque la variable de resultado utilizada, la mortalidad, tiene gran valor, falta que los autores hubieran analizado el deterioro funcional, la institucionalización o la dependencia como otros resultados.

Resulta además muy interesante objetivar cómo la aplicación de pruebas simples, en concreto la velocidad de marcha, puede identificar subgrupos de ancianos frágiles, con mayor riesgo de eventos adversos. Ha costado mucho, pero en los hospitales donde hay geriatras el uso de escalas sencillas de discapacidad (índice de Katz, escala de Cruz Roja, etc.) es habitual entre los médicos de urgencias y otros especialistas. ¿Llegará el día en que pruebas sencillas, como la velocidad de marcha, Timed up and Go o mediciones de fuerza, que han demostrado su utilidad como predictores de eventos adversos identificando ancianos vulnerables, serán de uso rutinario y nos ayudarán a tomar decisiones clínicas? Espero que sí, y que ese momento no tarde demasiado. La misión de los geriatras es inicialmente incorporarlos a nuestra práctica clínica habitual, y desde nuestra experiencia y conocimiento exportarlos a otros ámbitos de la medicina.

Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: The Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 2007;147:156-64.

Estudio transversal sobre 11.093 mayores de 65 años, representativos de 34,5 millones de ancianos norteamerica-

nos, residentes en la comunidad o en residencias en el año 2000. El objetivo del estudio fue investigar la prevalencia de condiciones geriátricas autorreferidas (caídas, incontinencia, índice de masa corporal $\leq 18,5$, mareos, déficit visual, déficit auditivo, deterioro cognitivo) en la población anciana y su asociación con dependencia en las actividades de la vida diaria.

El 49,9% de los mayores de 65 años tenía alguna condición geriátrica; el 19,5%, dos o más, y el 7,1%, tres o más. La prevalencia de las diferentes condiciones fue: deterioro cognitivo: 7,3%; caídas: 9,6%; incontinencia: 12,7%; bajo índice de masa corporal: 2,9%; mareos: 13,4%; déficit visual: 8%; déficit auditivo: 25,7%, y como era de esperar, aumentó con la edad para todas ellas. La prevalencia de algunas condiciones geriátricas fue similar a la prevalencia de enfermedades importantes, como la cardiopatía (9,2%), la diabetes (13,2%), la enfermedad pulmonar (5,8%), el cáncer (4,8%) o el accidente cerebrovascular (5,4%).

El resultado principal del estudio es que las condiciones geriátricas estudiadas se asocian con dependencia en las actividades de la vida diaria: OR = 2,1 (IC del 95%, 1,9-2,4) para una condición; OR = 3,6 (IC del 95%, 3,1-4,1) para dos condiciones, y OR = 6,6 (IC del 95%, 5,6-7,6) para tres o más condiciones, ajustado por características sociodemográficas y enfermedades crónicas. Los autores señalan como limitaciones del estudio el diseño transversal y la recogida de datos autorreferida por los sujetos. El diseño de la encuesta impidió la valoración de otras condiciones geriátricas importantes como fragilidad o delirio.

Aunque la conclusión parezca obvia, no es baladí en absoluto. En primer lugar, una revista relevante de medicina interna publica la importancia de las «condiciones geriátricas» como componentes de salud en ancianos. Estas condiciones podrían ser equiparables a los tradicionales «síndromes geriátricos» de nuestra literatura médica. En segundo lugar, reconoce que estos problemas de salud son muy prevalentes en los ancianos, tanto como afecciones crónicas con gran relevancia en medicina como los accidente cerebrovascular, diabetes, cardiopatías o cáncer. Por último, se describe la asociación (que no causalidad porque el diseño es transversal) entre condiciones y discapacidad y dependencia.

Actualmente se asume, según el esquema tradicional de Nagi, que la vía que lleva a la dependencia nace en las «patologías» (enfermedades, heridas, condiciones congénitas o adquiridas) para producir «alteraciones» (disfunciones en sistemas corporales específicos), secundariamente «limitaciones funcionales» (restricciones en acciones básicas físicas y mentales) y, por último, concluir en la «discapacidad» (dificultad para realizar actividades de la vida diaria) y «dependencia» (necesidad de ayuda de otros). Las condiciones geriátricas que identifican y aceptan los autores se encontrarían a caballo entre las «patologías» y las «alteraciones» de la vía Nagi, completando y enriqueciendo el esquema en ancianos. De hecho, algunos autores ex-

pertos en la elaboración de índices de comorbilidad proponen la inclusión de los síndromes geriátricos dentro de éstos cuando se trata de ancianos.

Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. *Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty. The Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med.* 2007;167:635-41.

Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. *Inflammation and frailty in older women. J Am Geriatr Soc.* 2007;55:864-71.

Trabajos recientemente publicados por el mismo grupo de investigadores en dos revistas diferentes, la primera de medicina interna y la segunda de geriatría, sobre la importancia de los fenómenos inflamatorios en el síndrome de fragilidad.

El primero analiza en una subcohorte de 3.141 personas mayores con edades comprendidas entre los 69 y los 74 años de edad del Cardiovascular Health Study, no frágiles y sin enfermedades «proinflamatorias», si los determinantes fisiológicos del síndrome metabólico (resistencia insulínica, marcadores inflamatorios, factores de coagulación y presión arterial) se asocian con fragilidad incidente 5 y 9 años después. Los principales resultados son que la resistencia insulínica (OR = 1,15; IC del 95%, 1,02-1,31) y los niveles de PCR (OR = 1,16; IC del 95%, 1,02-1,32) se asocian a fragilidad incidente, ajustado por variables sociodemográficas y comorbilidad cardiovascular. Asimismo, estos factores se asociaron a estados de prefragilidad, lo que sugiere un proceso crónico progresivo con distintos grados de severidad. Los autores confirman, con un período de observación más largo que en estudios previos, cómo la prefragilidad predice fragilidad posterior y cómo la pérdida de peso es el factor menos frecuente en el síndrome

de fragilidad, posiblemente por tratarse del estadio final del proceso.

El segundo estudio analiza de manera transversal en 558 mujeres, con edades comprendidas entre los 65 y 101 años de edad, de los estudios Women's Health and Aging Studies I y II si los valores de interleucina (IL)-6 y el recuento de leucocitos como marcadores de inflamación se asocian a fragilidad prevalente. Los autores encuentran que las mujeres en el tercil superior de IL-6 y de leucocitos tienen mayor riesgo de presentar fragilidad (OR = 9,85; IC del 95%, 3,04-31,99).

La importancia de ambos artículos radica en la confirmación (cada vez más asumida en revistas ajenas al campo exclusivo del envejecimiento) de la existencia del síndrome de fragilidad y de la implicación de mecanismos inflamatorios en su patogenia. Los mecanismos completos por los que un anciano se convierte antes o después en frágil son desconocidos, pero cada vez es más evidente que la inflamación es uno de ellos, y afecta a múltiples sistemas fisiológicos, entre los que destaca el músculo. Se piensa que la inflamación podría originar disfunciones en el metabolismo muscular alterando la producción proteica, tanto en cantidad como en calidad. Se ha descrito que incluso estados inflamatorios de baja intensidad podrían ser suficientes para predisponer o precipitar fragilidad. ¿Podemos estar ante los prolegómenos del descubrimiento de biomarcadores de fragilidad? Aunque es tentador, los resultados son preliminares y deben depurarse y testarse en otros grupos poblacionales. Por último, tampoco podemos olvidar que estos estudios no confirman la existencia de una relación causal entre inflamación y fragilidad, y aunque desde el punto de vista fisiopatológico parece plausible, se necesitan más estudios, con poblaciones más jóvenes sanas y sin criterios de inflamación, y con diseños adecuados para poder establecerla.