



EDITORIAL

Marcadores hematológicos y fragilidad

Haematology markers and frailty

Nicolás Martínez Velilla

Servicio de Geriatria, Complejo Hospitalario de Navarra-A, Pamplona, Navarra, España

La relevancia clínica y científica del concepto de fragilidad ha aumentado considerablemente en los últimos años¹. Mientras algunos clínicos creen que es el Santo Grial de la medicina geriátrica², piedra angular de la geriatría¹, o aclamado como uno de los grandes síndromes geriátricos³, otros no están convencidos de la factibilidad de trasladar los conocimientos teóricos a la práctica clínica habitual⁴. De hecho, los índices de fragilidad no deben sustituir a la valoración geriátrica integral a la hora de seleccionar sectores poblacionales determinados⁵.

Los ancianos son el grupo poblacional más heterogéneo en comparación con cualquier otro grupo de edad y, aunque un porcentaje accede a lo que denominamos «envejecimiento exitoso», otros acumulan multimorbilidad, fragilidad y discapacidad, con la consecuente disminución de la esperanza y la calidad de vida. A pesar de que la definición de fragilidad ha sido muy debatida, sí que parece existir cierto consenso en los rasgos fundamentales, constituyendo esta un estado o condición que antecede a la discapacidad, que está intrínsecamente unida al fenómeno biológico del envejecimiento mediante una pérdida de reserva funcional que origina vulnerabilidad a estresores, que en su constructo patológico predomina un desbalance energético-metabólico, y que es un importante predictor de eventos adversos en los ancianos^{1,6}.

Debemos considerar el fenómeno de la fragilidad como un proceso continuo multisistémico, potencialmente reversible, dinámico y con estados intermedios. Por eso, la clave fundamental son los criterios en los que se basará nuestro diagnóstico, pues será la base de una correcta investigación, prevención y tratamiento. Los recientes avances en el uso de biomarcadores asociados a la fragilidad nos ayudan a tener una visión más global del concepto de fragilidad y avanzar hacia el desarrollo de nuevos criterios de investigación. Más allá de los criterios tradicionales de Fried⁷, están apareciendo numerosos marcadores que reflejan la naturaleza multisistémica de la fragilidad. Entre ellos destacan la posibilidad de incluir la presencia del trastorno cognitivo o el índice de masa corporal dentro de su fenotipo⁸, aunque actualmente coexiste otro abordaje que relaciona la fragilidad con el acúmulo de múltiples déficits que pueden no estar relacionados por nexos fisiopatológicos comunes, como

los aportados por los índices de Searle et al.⁹ y Kulminski et al.¹⁰. De todas formas, salvo el índice fisiológico de comorbilidad¹¹, casi ninguno de los índices más conocidos de fragilidad incorpora marcadores hematológicos. Estos marcadores son otra demostración del aspecto multisistémico de la fragilidad, de la interrelación entre todos y cada uno de los aspectos que componen el «ciclo de la fragilidad» propuesto por Fried y Walston, en el cual, las alteraciones a nivel musculoesquelético, neuroendocrino, nutricional e inmunológico se combinan en una definición multisistémica¹². Este ciclo o cascada de la fragilidad asume la participación de un amplio rango de quimiorreguladores secundarios, factores de crecimiento, hormonas y citocinas.

Dentro de dichos marcadores hematológicos (o quizás sea más apropiado hablar de marcadores sanguíneos o bioquímicos) podemos encontrarnos parámetros tan habituales como el recuento de leucocitos, niveles de hemoglobina, monocitos, vitamina B12, colesterol, ácido metilmalónico, GOT, gamma GT, albúmina, beta-2 microglobulina o proteína C reactiva. Incluso algo tan simple como el índice de distribución de hematíes puede asociarse a complejidad y tener carácter pronóstico¹³. Otros parámetros se asocian a citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1, TNF α , IL-2, IFN α)¹⁴ y no se piden de manera rutinaria. También podemos ver reflejada la complejidad del concepto de fragilidad enmarcado en parámetros hormonales (GH, IGF-1, vitamina D, testosterona, globulina ligadora de hormona sexual, leptina, ghrelina, obestatina, estradiol, DHEAS, tiroxina o acúmulo de varios déficits hormonales)^{15–17} o en el sistema inmune (actividad monocito/macrófago, neopterina, células T CD8+, CD8+CD28-). A pesar de todo, ninguno de ellos ha demostrado la suficiente especificidad como para ser de utilidad en el manejo clínico.

El día a día nos impide en muchas ocasiones realizar una valoración más exhaustiva de nuestros pacientes, y completar un cribado de fragilidad operativo. La realización de los test habituales consume tiempo, en ocasiones son difíciles de realizar y a veces no están validados o suficientemente estandarizados. La utilización de marcadores hematológicos integrales pronósticos puede identificar o al menos contribuir a la identificación de manera precoz (situación de prefragilidad) de pacientes en riesgo de fragilidad de manera sencilla, a la vez que pedimos un análisis rutinario, y por consecuencia mejorar las decisiones terapéuticas. No pueden sustituir a los marcadores tradicionales, algunos con una importancia

Correos electrónicos: mvelilla@yahoo.com, nicolas.martinez.velilla@gmail.com

creciente como la velocidad de marcha¹⁸, pero probablemente de manera progresiva vayan añadiéndose a los índices de fragilidad que vayan surgiendo. La ventaja fundamental de estos parámetros es la comodidad de su realización, su sencillez, rapidez y fácil estandarización, aunque el aspecto económico puede limitar su generalización. Además, permitirían monitorizar la progresión de la fragilidad o la respuesta a intervenciones.

Bibliografía

1. Abizanda Soler P. Actualización en fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:106–10.
2. Conroy S. Defining frailty-the Holy Grail of geriatric medicine. *J Nutr Health Aging*. 2009;13:389.
3. Crome P, Lally F. Frailty: joining the giants. *CMAJ*. 2011;183:889–90.
4. De Lepeleire J, Degryse J, Illiffe S, Mann E, Buntinx F. Family physicians need easy instruments for frailty. *Age Ageing*. 2008;37:484, author reply 84–5.
5. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13:e437–44.
6. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an operational definition of frailty: a delphi method based consensus statement. The frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62–7.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146–56.
8. García-García FJ, Alfaro Acha A. Fragilidad: desde la epidemiología a la clínica. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:250–1.
9. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC geriatrics*. 2008;8:24.
10. Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:898–903.
11. Newman AB, Boudreau RM, Naydeck BL, Fried LF, Harris TB. A physiologic index of comorbidity: relationship to mortality and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:603–9.
12. Fried LP, Xue QL, Cappola AR, Ferrucci L, Chaves P, Varadhan R, et al. Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:1049–57.
13. Martínez-Velilla N, Ibáñez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr)*. 2012;34:717–23.
14. Collerton J, Martín-Ruiz C, Davies K, Hilkens CM, Isaacs J, Kolenda C, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ Study. *Mech Ageing Dev*. 2012;133:456–66.
15. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gale CR, Cooper C, et al. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)*. 2012.
16. Carcaillón L, García-García FJ, Tresguerres JA, Gutiérrez Ávila G, Kireev R, Rodríguez-Mañas L. Higher levels of endogenous estradiol are associated with frailty in postmenopausal women from the toledo study for healthy aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2898–906.
17. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Walsh JP, Hankey GJ, Almeida OP, et al. Higher free thyroxine levels are associated with frailty in older men: the Health In Men Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:741–8.
18. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172:1162–8.