

FISIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FRAGILIDAD EN EL ADULTO MAYOR.

FRAILTY SYNDROME PHYSIOLOGY IN GERIATRIC PATIENTS

Dra. Oris Lam de Calvo, MSc.

Profesora de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá

RESUMEN

La *fragilidad* es un estado asociado al envejecimiento, que se caracteriza por una **disminución de la reserva fisiológica** o lo que se ha llamado un estado de pérdida de la homeostasis. Este estado se traduciría en el individuo en un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos manifestada por mayor morbilidad y mortalidad. Otros autores lo traducen como una capacidad reducida del organismo para enfrentar el estrés.

Las manifestaciones clínicas de la *Fragilidad* consisten en un ciclo negativo de desnutrición, pérdida de la fuerza, pobre tolerancia al ejercicio y disminución del consumo de energía. Factores internos o externos (como depresión, lesiones físicas, reacciones adversas a medicamentos, etc) pueden iniciar o influenciar esta condición.

De lo anterior, surge la pregunta si el envejecimiento se asocia a fragilidad ¿es lo mismo hablar de fragilidad que de envejecimiento? ¿son todos los adultos mayores frágiles? ¿qué distingue a un adulto mayor frágil de uno que no lo sea? ¿existen marcadores clínicos y bioquímicos de fragilidad? ¿De qué sirve identificar individuos frágiles? Para responder estas preguntas revisaremos el concepto más en detalle y cuáles han sido los últimos avances en este tema.

ABSTRACT

Frailty is a state associated with aging, characterized by a decrease in physiological reserve or what is also known as loss of homeostasis. This state of loss can mean an increase in risk of disability, loss of resistance and greater vulnerability, which are manifestations of higher mortality. Other authors call this condition an organism's reduced capacity of dealing with stress.

Clinical manifestations of frailty are a negative cycle of chronic malnutrition, loss of strength, poor tolerance to exercise and a decrease in consumption of energy. Any internal or external factor (such as depression, physical injuries, negative reactions to medication, etc.) may start or influence this condition.

Based on the above, the question arises: is aging associated with frailty? Are old age and frailty the same? Are all senior people frail? What distinguishes a frail senior person from one who isn't? Are there clinical or biochemical indicators? Of what purpose is it to identify frail people? To answer these questions, we will go over the concept in more detail and the latest advancements.

En los últimos años, ha habido un interés creciente por la fragilidad. Si en los años 60-70 se iniciaron las bases de la evaluación del adulto mayor y en los 80 se demostró la utilidad de la valoración geriátrica integral, desde la década de los 90 el interés se concentró en la evaluación de la fragilidad en el anciano.

La mayoría de los autores concuerda en que la *fragilidad* es un estado asociado al envejecimiento, que se caracteriza por una **disminución de la reserva fisiológica** o lo que se ha llamado un estado de pérdida de la homeostasis. Este estado se traduciría en el individuo en un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos manifestada por mayor morbilidad y mortalidad.¹ Otros autores lo traducen como una capacidad reducida del organismo a enfrentar el estrés.²

A pesar de la claridad conceptual de las definiciones anteriores la dificultad es lo inespecífico de ellas, ya que no podemos ignorar el hecho de que el envejecimiento en sí, es un proceso de deterioro también caracterizado por una vulnerabilidad aumentada y una viabilidad disminuida que se da en el tiempo y que progresivamente disminuye la reserva fisiológica. Otra característica del envejecimiento es su heterogeneidad, que resulta de interacciones complejas entre los factores genéticos y ambientales, llevando a una variabilidad individual de edad fisiológica que no coincide exactamente con la edad cronológica y la presencia de la comorbilidad y discapacidad.

De lo anterior, surge la pregunta si el envejecimiento se asocia a fragilidad ¿es lo mismo hablar de fragilidad que envejecimiento? ¿son todos los adultos mayores frágiles? ¿qué distingue a un adulto mayor frágil de uno que no lo sea? ¿existen

marcadores de fragilidad? ¿De qué sirve identificar individuos frágiles? Para responder estas preguntas revisaremos el concepto más en detalle y cuáles han sido los avances en este tema.

I- Características y Criterios del Síndrome de fragilidad:

La fragilidad es un síndrome clínico que representa un continuo entre el adulto mayor saludable hasta aquel extremadamente vulnerable en alto riesgo de morir y con bajas posibilidades de recuperación.

Han surgido en la última década, numerosos intentos de encontrar cuáles son los criterios que mejor identifican a estos pacientes frágiles. Una de las principales investigadoras del tema, Linda Fried, publicó los resultados del seguimiento de 5 317 persona mayores entre 65 y 101 años, seguidos por 4 y 7 años, parte del estudio de la cohorte de *Cardiovascular Health Study*, en quienes definió la fragilidad de acuerdo a la presencia de al menos tres de cinco criterios. (Tabla 1).

Tabla 1. CRITERIOS DEL SÍNDROME DE FRAGILIDAD

1. Pérdida de peso involuntaria (4.5 Kg. a más por año).
2. Sentimiento de agotamiento general.
3. Debilidad (medida por fuerza de prehensión).
4. Lenta velocidad al caminar (basados en una distancia de 4.6 m).
5. Bajo nivel de actividad física (menor de 400 calorías a la semana).

DIAGNÓSTICO DE FRAGILIDAD: con tres a más criterios. **Fried 2001**

Los criterios de Fried han sido replicados y recientemente se publicaron los resultados en parte de la cohorte del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) en donde se usaron los mismos criterios pero medidos con otros instrumentos y se encontraron resultados similares. Se siguió a 40 657 mujeres (de 65 a 79 años) por 5,9 años, siendo clasificadas frágiles el 16 %, teniendo este grupo mayor riesgo de muerte, discapacidad, hospitalización y fractura de cadera.³

Se ha construido el concepto moderno de fragilidad, con sus criterios diagnósticos, síntomas y signos clínicos, y eventos adversos asociados identificados (Figura 1).

Teniendo definido el síndrome ha sido posible estudiar sus características fisiopatológicas

FIGURA 1



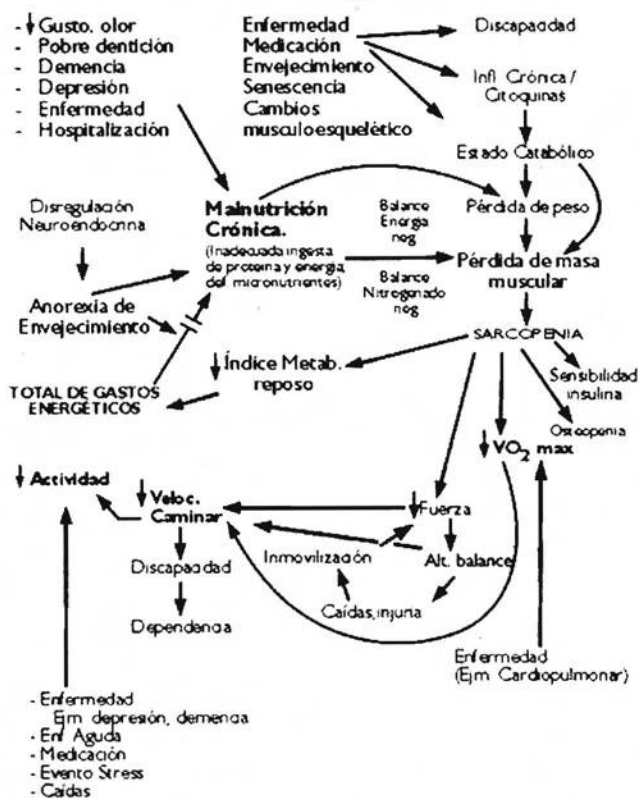
con mayor precisión. Se ha descrito un ciclo de fragilidad (Figura 2), cuyos elementos centrales, que subyacen a las manifestaciones clínicas, son un ciclo negativo de malnutrición crónica, sarcopenia, disminución de la fuerza, poder, tolerancia al ejercicio y disminución del gasto energético total. Cualquier elemento externo o interno (enfermedad, depresión, caídas, evento estresante vital, reacción adversa a medicamentos, etc.), puede activar el círculo vicioso o potenciarlo.⁴ Así mismo se entienden las intervenciones dirigidas a frenar el riesgo como serían mantener el normo peso, hacer ejercicio, evitar la inactividad, etc.

Un anciano podrá entrar al ciclo por uno o varios puntos a la vez que inexorablemente lo conducirá a un estado que se ha llamado "espiral de dependencia".

Se considera que algunos cambios fisiológicos asociados al envejecimiento podrían ser centrales al origen del síndrome, disfunción inmune caracterizada

FIGURA 2

CICLO DE FRAGILIDAD

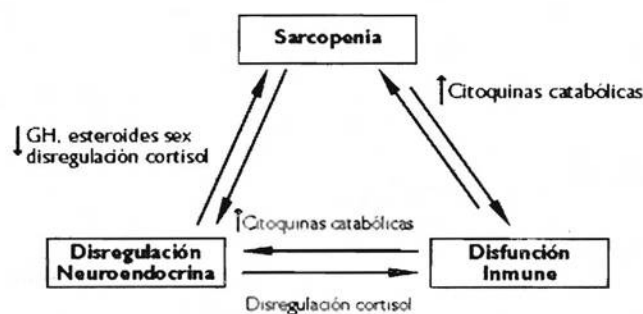


por un estado proinflamatorio, disminución de la regulación neuroendocrina y sarcopenia. (Figura 3)

Las líneas actuales de investigación muestran interesantes asociaciones con fragilidad entre

FIGURA 3

CAMBIOS FISIOLÓGICOS RELACIONADOS A LA EDAD EN EL SÍNDROME DE FRAGILIDAD



las que destacan mayor riesgo de fragilidad en pacientes obesos y de bajo peso,⁵ en pacientes con anemia.⁶ Así como mayor presencia de proteínas proinflamatorias, entre otros.⁷⁻⁹

II- Fisiopatología del Síndrome de Fragilidad.

Un artículo publicado por investigadores del Centro Geriátrico "Johns Hopkins" propone 3 trastornos relacionados con el envejecimiento, más los factores ambientales como base fisiopatológica.¹⁰

1. Sarcopenia.

La sarcopenia (disminución de la masa muscular relacionada con la edad) parece ser el principal componente del síndrome, y está relacionada con la disminución de la velocidad de la marcha, la disminución del apretón de mano, el incremento de caídas y la disminución de la capacidad para mantener la temperatura corporal.

Desde el punto de vista fisiológico, la sarcopenia puede estar provocada por la disminución de elementos contráctiles,¹¹ por la reducción del número total de fibras musculares (10 % a partir de los 50 años), por la disminución del tamaño de las fibras musculares tipo II o de contracción rápida y por una pérdida de unidades motoras.¹²

Es consecuencia, en lo fundamental, de la disminución de la regulación neuroendocrina y la disfunción inmune relacionada con el envejecimiento y de factores ambientales. La sarcopenia puede ser diagnosticada asociando la talla, el peso corporal, la circunferencia de la pelvis, la fuerza del apretón de mano y los pliegues cutáneos.¹³

2. Disfunción de la regulación neuroendocrina.

Está demostrado que en el envejecimiento se produce disfunción en el eje hipotálamo-glándula pituitaria-glándula suprarrenal, expresado por:

- Incremento del cortisol: La secreción de cortisol aumenta con la edad en ambos sexos. Altos niveles de cortisol están relacionados con la sarcopenia y con la disminución de la resistencia a enfermedades infecciosas. Las mujeres tienden a tener mayores niveles que los hombres, por lo que son más susceptibles de sufrir de fragilidad.
- Disminución de la hormona del crecimiento: Esta hormona juega un importante papel en el desarrollo y mantenimiento de la masa

muscular en todas las edades. En ambos sexos su secreción disminuye en la medida que envejecemos (aunque los hombres mantienen mayores niveles), favoreciendo así el desarrollo de la sarcopenia.

- Disminución de la testosterona: En los hombres se produce una gradual declinación en la secreción de testosterona según avanza la edad, debido a una disfunción del eje hipotálamo-pituitario y al fallo testicular. La testosterona ayuda a mantener la masa muscular y la disminución de su secreción contribuye a la sarcopenia.¹⁴
- Disminución de los estrógenos: Los niveles de estrógenos decrecen abruptamente con la menopausia acelerando la pérdida de masa muscular.

3. Disfunción inmune.

El envejecimiento está asociado con un incremento de los niveles de citoquinas catabólicas (como las interleukinas y el factor de necrosis tumoral) y con la declinación de la inmunidad humoral. La testosterona en los hombres limita la producción de citoquinas catabólicas, mientras que los estrógenos pueden aumentarlas, contribuyendo a una mayor incidencia de fragilidad en las mujeres.

III- Marcadores biológicos del Síndrome de Fragilidad.

Varios estudios han relacionado el síndrome de fragilidad con biomarcadores^{15,16} *Jeremy Walston* y colaboradores demostraron una relación positiva entre el estado de fragilidad y reactantes de fase aguda, inflamación, metabolismo y coagulación. Ellos demostraron que la proteína C reactiva se encuentra más elevada en pacientes frágiles que en los que no lo son, aun después de excluir a los diabéticos y cardiopatas. Afirman que existe una significativa asociación entre el riesgo de ser frágil y el incremento de los valores de la proteína C reactiva. También refieren que altos niveles de factor VIII de coagulación y fibrinógeno han sido asociados con el estado de fragilidad.¹⁷

Marcadores metabólicos como la insulina, la glicemia, los lípidos y las proteínas han sido seriamente estudiados. El estudio refleja que en la población no diabética altos niveles de insulina y glicemia en ayunas y 2 horas después de la ingestión de 75 g de glucosa, está significativamente relacionado con la fragilidad.¹⁷

Los autores obtuvieron en la población frágil niveles inferiores de albúmina y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad. Plantean que la disminución del riesgo de fragilidad está asociado al incremento de los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, de las de alta densidad. También, cuando se excluyen a los diabéticos y cardiopatas, aquellos con mayores niveles de colesterol total y el de las lipoproteínas de baja densidad, tienen menos posibilidad de ser frágiles. Ellos afirman que la disminución de los niveles séricos de albúmina están asociados al aumento del riesgo relativo para morir.¹⁷

Marcadores de la vía de coagulación como el D-dímero y el factor XI activo alfa1 antitripsina han sido ampliamente estudiados. El incremento del nivel de fragilidad ha sido asociado con altos nivel de el D-dímero y factor XI activo alfa1 antitripsina. Altos niveles de D-dímero y en menor medida de interleukina 6 están asociados a declinación del estado funcional y al aumento de la mortalidad.^{18,19}

De estos estudios se extraen elementos para afirmar con mayor solidez que la fragilidad:

- Es un síndrome que se presenta asociado al envejecimiento pero que es diferente a él.
- Es un tipo de síndrome de falla multiorgánica crónica, debido a la disfunción de múltiples sistemas fisiológicos.¹⁹
- Su diagnóstico temprano y tomar medidas oportunas, puede disminuir el riesgo de morbilidad, hospitalizaciones e incluso la muerte de los pacientes afectados.
- Como síndrome tiene múltiples causas posibles y un fenotipo de expresión que permite identificarlo.
- Es diferente a la comorbilidad y a la discapacidad, aunque se superponen y potencian.

- Es un síndrome, inicialmente silencioso, que se hace evidente al sumarse las deficiencias en los mecanismos fisiológicos y cruzar el umbral de discapacidad.
- Existen marcadores clínicos y funcionales estandarizados y replicables.
- Le confiere al individuo riesgos elevados de presentar eventos adversos (mortalidad, discapacidad, morbilidad y hospitalización).
- Es importante identificar a estos sujetos a tiempo, para intervenirlos y prevenir que sufran mayores eventos adversos.
- Es un tema foco de investigación actual, cada vez mejor conocido y en evolución.

Si somos capaces de identificar al paciente frágil, comprender mejor su fisiopatología y posiblemente identificar factores que antes no se conocían, se puede llegar a encontrar formas de prevenir su aparición o tratarla cuando exista.²⁰ En esta línea aún no hay tratamientos específicos disponibles, se estudian los efectos del factor de crecimiento tipo insulina.1 (IGF-1) y la dehidroepiandrosterona (DHEA) en revertir la sarcopenia en individuos frágiles, efectos de la suplementación hormonal, identificación de marcadores genéticos para plantear terapia génica. pero los mayores avances tienen relación con los beneficios que la actividad física ha demostrado disminuyendo la discapacidad funcional.²¹ El aumento de fuerza y masa muscular obtenido gracias al entrenamiento en los longevos supone por ello, una ganancia de independencia funcional y por lo tanto una mejoría en la calidad de vida, lo que implica menor dependencia de otras personas y, obviamente, reducción del riesgo de contraer patologías músculo-esqueléticas y, secundariamente, otras de índole metabólica.

REFERENCIAS

- 1- Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: Evidence for phenotype. *J Gerontol* 2001;56A(3):146-56.
- 2- Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):1069.
- 3- Woods N, LaCroix A, Gray S et al. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-1330.
- 4- Hazzard, W. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. Mc Graw Hill 1999.
- 5- Blaum C, Li Xue Q, Michelon E et al. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:927.
- 6- Chaves P, Semba R, Leng S et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol Med Sci*. 2005;60A(6):729-735.
- 7- Walston J; Mc Burnie, MA. Frailty and Activation of the Inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Ach Intern Med* 2002;162 (20):2333-41.
- 8- Leng S; Chávez, P. Serum Interleukin - 6 and hemoglobin as Physiological correlates in the Geriatric Syndrome of Frailty: A Pilot Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50 (7):1268-71.
- 9- Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003;114:180-7.
- 10- Walston J, Fried LP. Frailty and the old man. *Med Clin North Am* 1999;83(5):1173-94.
- 11- Young A, Stokes M, Crowe M. Size and strength of the quadriceps muscle of old and young women. *European Journal of Clinical Investigation*. 14:282-287. 1984.
- 12- Stolberg E, Fawcett, P. Macro EMG in healthy subjects of different ages. *J. Neurology Neurosurgery and Psychiatry*;45:870-878. 1982.
- 13- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.
- 14- Feldman et al, J. of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(2): 589-598, 2002
- 15- Monton KG, Stallard E. Changes in health, mortality, disability and their impact on long-term care needs. *J Aging Soc Policy* 1996;7:25-52.
- 16- Keller BK, Potter JF. Helping the elderly stay active: a technique for detecting disability in the primary care office. *Nebr Med J* 1994;4-10.
- 17- Reuben DB, Ferrucci L, Wallace R et al. The prognostic value of serum albumin in healthy older persons with low and high serum interleukin-6 levels. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1404-07.
- 18- Walston J, McBurnie A, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. *Arch Intern Med* 2002;162(11):2333-41.
- 19- Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003;114:180-7.
- 20- Fisher J. Frailty — and its dangerous effects- might be preventable. *Ann Intern Med* 2004. 141(6):489-492.
- 21- Gill T, Baker D, Gottschalk M et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-74.