

## ARTICULO DE REVISION

# La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica

José Alberto Ávila-Funes,<sup>a\*</sup> Sara Aguilar-Navarro<sup>a</sup> y Efrén Melano-Carranza<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Clinica de Geriatría y <sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 6 de diciembre de 2007

Aceptado: 29 de febrero de 2008

## RESUMEN

*La fragilidad es un concepto relativamente nuevo, complejo y controvertido. Con el aumento de los adultos mayores ha sido posible constatar el impacto de la fragilidad sobre las personas afectadas, sus familias, cuidadores y la sociedad. Puesto que es importante cambiar el antiguo concepto de los ochenta, cuando la fragilidad era sinónimo de discapacidad, presencia de una enfermedad crónica o envejecimiento extremo, los profesionales de la salud que trabajan con adultos mayores deben familiarizarse con este término, así como con sus características. Las publicaciones acerca este tema han crecido exponencialmente en el último decenio; sin embargo, todavía no hay una definición ni criterios universalmente reconocidos para su descripción. Puesto que se trata de un fenómeno multifactorial, la siguiente revisión tiene como propósito describir las características biológicas de la fragilidad, así como sus consecuencias, según los resultados de investigación recientes. Con la información presentada, el profesional de la salud conocerá los componentes fundamentales de la fragilidad hasta ahora propuestos, así como lo difícil que ha sido su integración.*

## Palabras clave:

Fragilidad, adulto mayor, sarcopenia, inflamación, discapacidad

## SUMMARY

*Frailty is a controversial, complex and enigmatic concept. Because the world's population is aging, it has been possible to assess the impact of frailty over patients themselves as well as on their relatives, community and mainly on their caregivers. Health care personnel must be able to identify and understand this entity and its components. In addition during the 80's frailty was understood as synonymous with disability, chronic illness, or extreme aging; this perspective must be modified. The literature on frailty has increased exponentially in the last years. However, there is still not a well defined and universally recognized description or definition. The purpose of this review was to understand frailty and its consequences based on the most recent advances in the field of aging. Frailty is a multifactorial phenomenon and for purposes of this review, only biological characteristics are discussed.*

## Key words:

Frailty, elderly, sarcopenia, inflammation, disability

## Introducción

El envejecimiento humano es un proceso caracterizado por la pérdida progresiva de múltiples capacidades físicas y cognoscitivas, lo cual favorece una mayor morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Siendo el cuidado de los adultos mayores difícil y complejo, el mantenimiento de la independencia funcional hasta el final de la vida constituye la meta más ambiciosa de la geriatría moderna.

En lugar de ser sinónimo de envejecimiento, comorbilidad o discapacidad, el concepto de fragilidad ha surgido como una condición distinta asociada a un mayor riesgo de situaciones adversas para la salud de los adultos mayores.<sup>2-4</sup>

Fragilidad describe un síndrome predominantemente biológico, producto de la disminución de la reserva homeostática del organismo y de la resistencia frente al estrés, lo cual incrementa la vulnerabilidad para muchos efectos deletéreos, incluyendo el mayor uso de los servicios de salud, mayor riesgo de inmovilidad, de discapacidad y muerte.<sup>5-8</sup>

En Latinoamérica se vive una transición demográfica y epidemiológica donde las consecuencias de la fragilidad son aún ignoradas y el término es desconocido en los medios no especializados. Aunque no hay todavía una definición ni criterios universalmente reconocidos para su descripción, ello no ha obstaculizado su identificación a través de la adopción de hallazgos consistentes y sistemáticos. Sin

\*Correspondencia: José Alberto Ávila-Funes. Clínica de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2258. Fax: (55) 5655 9362. Correo electrónico: avila1@hotmail.com

embargo, las diferentes definiciones y concepciones de la fragilidad han incluido diversos componentes entre los que se incluyen las capacidades físicas, la función cognoscitiva, características psicológicas, y factores sociales.<sup>9</sup> Debido a la existencia de múltiples síntomas y signos relacionados con la fragilidad del adulto mayor, es poco probable que la alteración de un solo sistema explique este estado.<sup>10</sup> Es por ello que la siguiente revisión pretende describir sólo los componentes biológicos que participan en la declinación multisistémica presente en el síndrome de fragilidad, donde es posible una conexión fisiopatológica entre sus distintos elementos.

## Envejecimiento, dependencia funcional y discapacidad

El envejecimiento “usual” es el resultado de una combinación entre el efecto del tiempo, las características propias de un sujeto y un estilo de vida determinado. En este tipo de envejecimiento existe una pérdida de capacidades funcionales, la cual es relativamente pequeña y no interfiere con mantener una vida normal, independiente y de calidad.<sup>11</sup> Por lo mismo, cuando se habla de la salud en el adulto mayor es mejor expresarla en términos de “funcionalidad” más que la presencia o ausencia de enfermedad. Aunque este envejecimiento usual no es patológico, se le considera de alto riesgo para una morbilidad elevada cuando se le compara al envejecimiento “óptimo” o “exitoso”, el cual resulta del paso del tiempo combinado con un estilo de vida favorable y un efecto mínimo o nulo de la enfermedad, donde además existe mayor reserva funcional que se traduce como robustez, mayor funcionalidad y estado más prolongado de salud (Figura 1).<sup>12</sup>

El envejecimiento de las células y los tejidos no sólo aumenta la vulnerabilidad del organismo, sino que aumenta el riesgo de la aparición de deficiencias y discapacidades. Según el modelo de Wood de la Organización Mundial de la Salud, una deficiencia corresponde a toda pérdida o alteración de la estructura o función psicológica, fisiológica o

anatómica; mientras que una discapacidad corresponde a una reducción (producto de una deficiencia) parcial o total de la capacidad de llevar a cabo una actividad de la forma o en los límites considerados normales para el ser humano. Este último estado puede progresar a la minusvalía o desventaja social, la cual constituye una brecha o intervalo entre la discapacidad del individuo y los recursos personales, materiales y sociales con los que dispone para compensar esa discapacidad.<sup>13</sup> Los problemas que llevan a la discapacidad son diversos: deterioro cognitivo, depresión, comorbilidad, índice de masa corporal elevado o bajo, limitación funcional de los miembros inferiores, aislamiento social, actividades físicas limitadas, mala percepción de salud, tabaquismo y disminución de la agudeza visual.<sup>14</sup> La interrelación entre estos factores y su impacto sobre la autonomía de los adultos mayores no ha sido del todo estudiada, pero cada uno, de forma individual, es frecuente y clínicamente importante.<sup>2</sup> Es por eso que el modelo explicativo de la generación de la fragilidad probablemente sea uno de los progresos destacados.

## El término de fragilidad en el tiempo

Hace casi 20 años, fragilidad era un término que describía a los individuos mayores de 65 años que dependían de otras personas para satisfacer sus necesidades básicas.<sup>15</sup> También se utilizaba para referirse a “las personas mayores débiles quienes no podrían sobrevivir sin la asistencia de una tercera persona” con sus respectivas consecuencias sociales.<sup>16</sup> La fragilidad fue equiparada también con la dependencia para realizar las actividades de la vida diaria.<sup>17-20</sup> El término fue aplicado a los sujetos con múltiples patologías<sup>21</sup> o a los afectados de diversas enfermedades crónicas,<sup>22</sup> y también para los “institucionalizados por enfermedades crónicas debilitantes”.<sup>23</sup> En geriatría hay múltiples situaciones del adulto mayor en las cuales el término “frágil” ha sido aplicado, incluyendo la debilidad muscular, la fragilidad ósea, un índice de masa corporal bajo, susceptibilidad a las infecciones, predisposición al delirium, inestabilidad en la tensión arterial o en la pérdida importante de las capacidades físicas.<sup>3</sup> Sin embargo, desde el punto de vista práctico, el término ha descrito una condición en la cual varias de estas situaciones ocurren conjuntamente. La comprensión de los factores médicos, biológicos y ambientales que contribuyen en el fenómeno de la fragilidad, es el principal objetivo de la investigación actual en esa área, por lo que es muy importante cambiar la concepción heredada de la década de 1980. No obstante, es necesario reconocer que la línea que divide a la fragilidad de la discapacidad, la comorbilidad o el envejecimiento extremo, es tenue y aún imprecisa.<sup>7,24</sup>

## Definición de la fragilidad

Lo anterior explica por qué la fragilidad es un concepto complejo. Sabemos que es una condición que aumenta el riesgo de discapacidad y dependencia de los adultos mayo-

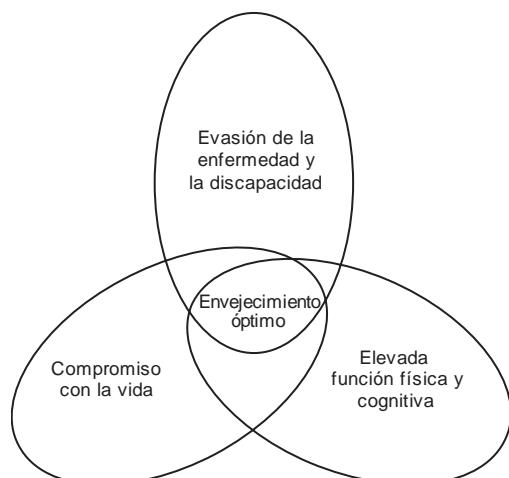


Figura 1. Modelo del envejecimiento óptimo.<sup>12</sup>

res y que bien puede representar la compleja interacción de diferentes factores biológicos; también confluyen factores psicológicos, cognitivos y sociales (Figura 2). Una característica distintiva de las personas frágiles es que parecen incapaces de resistir agresiones tales como los cambios del medio ambiente, heridas o enfermedades agudas. Dichas agresiones pueden desencadenar una caída en espiral del estado general del individuo y llevárselo hacia un círculo vicioso, del cual el adulto mayor no logra restablecerse ni regresar a su estado de salud anterior.<sup>7</sup> Por lo tanto, la fragilidad puede considerarse una etapa que se desprende de un estado de robustez y que va hacia la fragilidad en diversos grados de intensidad.<sup>25</sup>

El trabajo de investigación, principalmente de dos grupos, ha descrito una definición operativa de la fragilidad basada en componentes físicos. Para Fried y colaboradores,<sup>15</sup> la fragilidad es un "síndrome biológico" que resulta de la disminución de la homeostasis y de la resistencia frente al estrés, y que además incrementa la vulnerabilidad, la discapacidad y favorece la muerte prematura. Para este grupo, la fragilidad existe si tres o más de los siguientes criterios están presentes:

1. Pérdida de peso involuntaria de al menos 5 kg durante el año precedente.
2. Autorreporte de agotamiento.
3. Disminución de la fuerza muscular (evaluado con dinamómetro).
4. Actividad física reducida.
5. Velocidad lenta para la marcha (metros por segundo).

En contraste, para Brown y colaboradores<sup>26</sup> la fragilidad se atribuye a varios factores físicos que incluyen el enlentecimiento y la falta o pérdida de la amplitud del movimiento, el desequilibrio, la disminución de la fuerza y la resistencia física; particularmente durante la realización de una prueba de marcha con obstáculos. Este grupo propone que la fragilidad puede identificarse con sólo realizar pruebas de función física.

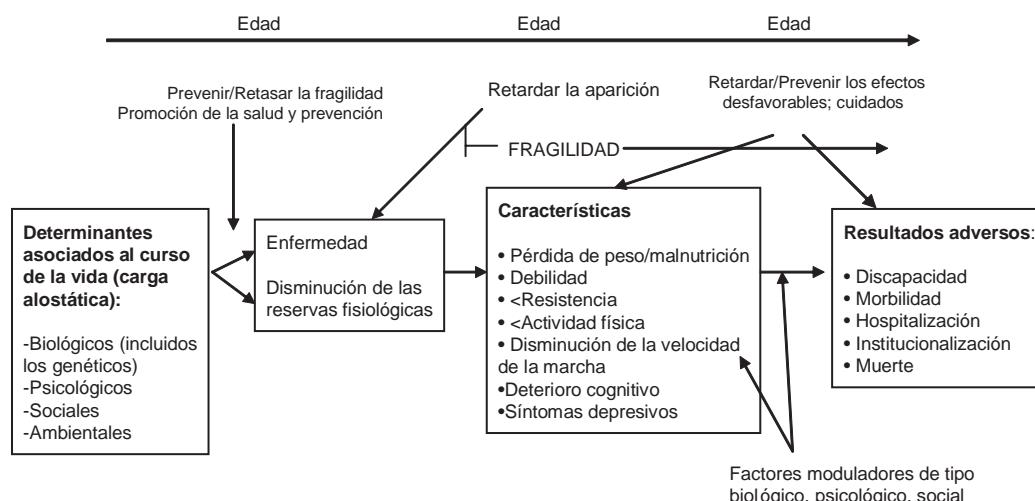
La comparación de las definiciones de la fragilidad no es fácil, porque no es claro cómo hacerla.<sup>9</sup> Ambas consideran la disminución de la fuerza pero difieren en relación a los componentes esenciales. Para Brown y colaboradores, la fragilidad está más asociada a la deficiencia del sistema músculo-esquelético y del control neurológico del movimiento; mientras que para Fried y colaboradores, los elementos más importantes son la fatiga, la pérdida de peso, la lentitud y la disminución de la actividad física.<sup>27</sup> No obstante, el elemento central está relacionado con la función motriz.<sup>11</sup> Por otro lado, aunque la definición de Fried considera a la fragilidad como un fenómeno de pérdidas y de vulnerabilidad fisiológica, la obesidad no es excluyente de presentar esta condición.<sup>28</sup>

Es importante destacar que no todos los adultos mayores con discapacidades son frágiles, y que no todos los ancianos frágiles presentan discapacidades,<sup>5</sup> por lo que la discapacidad puede considerarse la consecuencia más grave e importante de este síndrome.<sup>29</sup>

Debido a la interacción y adaptación continua de los individuos frente a un medio ambiente permanentemente hostil, es probable que la fragilidad no sea un fenómeno compuesto exclusivamente por elementos físicos. Otros componentes han sido discutidos y propuestos para enriquecer el concepto.<sup>30,31</sup> Determinar si otros componentes clínicos pudieran mejorar el valor predictivo de la definición de fragilidad, así como identificar potenciales factores etiológicos, es uno de los numerosos retos de investigación en este campo. Se deberá reconocer, por ejemplo, la real influencia de las condiciones sociales adversas o psicológicas con el propósito de definir si son causas, componentes o consecuencias de la fragilidad.<sup>3</sup>

## Marcadores biológicos de la fragilidad

A través de los años se ha establecido una relación positiva entre la fragilidad y diversos biomarcadores, los cuales son



**Figura 2.** Modelo provisional de la fragilidad de la iniciativa canadiense sobre la fragilidad y envejecimiento.<sup>7</sup>

componentes fisiopatológicos importantes del síndrome. Sin embargo, no hay uno suficientemente específico para diagnosticarla, por lo que sus implicaciones aún se encuentran bajo investigación y su uso cotidiano por el clínico no es conveniente. Actualmente la identificación de los individuos frágiles se basa en la evaluación de la función neuromuscular pero, eventualmente, la identificación de los mecanismos moleculares implicados conduciría a una detección precoz de este síndrome.<sup>11</sup> Algunos estudios trasversales han demostrado una fuerte relación entre fragilidad y alteraciones de marcadores biológicos, los cuales son representativos de múltiples sistemas y que incluyen el aumento de los marcadores de la inflamación y la coagulación.<sup>32,33</sup>

Un estado de inflamación crónica está presente en la edad avanzada.<sup>11</sup> La vulnerabilidad y el deterioro del adulto mayor pueden ser el producto de un proceso en el cual las citosinas son el mediador. Éstas son producidas en exceso como consecuencia de deficiencias, infecciones, estrés o defectos del sistema inmunológico o de los mecanismos inflamatorios,<sup>27</sup> y su efecto no es solamente sobre la masa muscular sino también sobre otros elementos quizá ligados a la fragilidad, como el estado nutricional.<sup>34</sup> Así, cuando la desnutrición se presenta, el problema puede agravarse puesto que el anciano está en riesgo de infecciones de repetición o úlceras de presión u otros problemas que provocan una nueva liberación de citosinas y la consecuente cronicidad de la respuesta inflamatoria.<sup>29</sup> Los potenciales mediadores implicados son citosinas como la interleucina 6 y 1 (IL6 e IL1). Es importante considerar que el adulto mayor las produce en cantidades más elevadas como respuesta a diversos estímulos y que su respuesta inflamatoria es más prolongada que en los jóvenes; todo esto es sugerente de que el mecanismo modulador de la inflamación está deficiente en los ancianos.<sup>35,36</sup>

Al respecto y a partir de lo visto en modelos animales, la irregularidad en la transcripción del factor nuclear kappa B (Nf- $\kappa$ B) parece ser crucial de la inmunosenescencia.<sup>37</sup> Dicho factor es fundamental en la regulación de la expresión de una amplia variedad de citosinas, incluyendo IL1, IL2, IL6 y el factor de necrosis tumoral. Las citosinas tienen un efecto benéfico como mecanismo de protección, pero su sobreproducción y la cronicidad del estado inflamatorio pueden ser dañinos. Sus altos niveles, particularmente de IL6, provocan el catabolismo acelerado de proteínas. IL6 está implicada de manera importante en la respuesta inmune contra los estímulos dañinos,<sup>38</sup> además de que induce la síntesis de otras proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, las haptoglobinas, el fibrinógeno, el factor VIII y el dímero D, pero influye de forma negativa en la síntesis de otras como la albúmina.<sup>32,39</sup> IL6 es también un mediador de los cambios en la composición corporal asociados al proceso de envejecimiento,<sup>40</sup> y está implicada en enfermedades de fisiopatología diferente pero bastante comunes en el anciano, como la enfermedad vascular cerebral, insuficiencia cardiaca, osteoporosis, artritis, depresión y demencia.<sup>35</sup>

Se ha propuesto que los niveles de la IL6 pueden predecir la aparición de la pérdida de masa muscular en el anciano, identificar aquel en riesgo de desarrollarla y guiar la efectivi-

dad de posibles intervenciones de prevención.<sup>40</sup> Por otro lado, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la IL1, el  $\gamma$ -interferón y el factor neurotrófico ciliar, han demostrado una relación con la "anorexia" del envejecimiento, y a su vez con el estado nutricional y la masa muscular.<sup>41,42</sup> A pesar de que el mecanismo no es del todo claro, la elevación de citosinas resulta en disminución progresiva del número de fibras musculares, pérdida de peso, pérdida de masa muscular con la respectiva pérdida de la fuerza.<sup>43</sup>

La posible interacción entre los sistemas endocrino e inmunológico en la génesis de la fragilidad ha favorecido la búsqueda de nuevos biomarcadores que puedan explicar mejor la relación entre las hormonas relacionadas con el mantenimiento de la masa muscular y el sistema inflamatorio. Un ejemplo claro es la reciente evidencia que implica a la resistencia a la insulina como un elemento clave en la incidencia de la fragilidad.<sup>44</sup> Modelos experimentales han sugerido que la fragilidad podría identificarse, prevenirse y tratarse, como se logró con la activación del factor NF- $\kappa$ B en el hipocampo de ratones diabéticos.<sup>45</sup>

Otros marcadores endocrinos relacionados con la declinación del sistema músculo-esquelético son los niveles bajos del sulfato de dehidroepiandrosterona (considerado el primer mensajero en la secreción de la hormona del crecimiento y que desempeña un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular) y la deficiencia de vitamina D, la cual es común en los ancianos y se ha asociado a caídas, fracturas de fémur y la sarcopenia.<sup>46-48</sup>

Finalmente, el polimorfismo genético en cientos de genes y los cambios moleculares relacionados a la edad, incluyendo los que tienen un impacto en la protección contra el estrés oxidativo, podrían ser clave desde el punto de vista molecular. Las células viejas, las cuales participan en la inflamación crónica y son importantes para mantener el sistema endocrino y músculo-esquelético, podrían estar involucradas en el desarrollo de la fragilidad al final de la vida.<sup>49</sup> La comorbilidad y el proceso de envejecimiento influyen en la presencia de estos marcadores, y los estudios actuales no permiten establecer un vínculo causal entre estos fenómenos biológicos y la fragilidad, por lo tanto tendrán que seguir explorándose.

## Sarcopenia y los determinantes biológicos de la fragilidad

La fisiopatología de la fragilidad está influida por la interacción y superposición de factores tales como el deterioro cognoscitivo, alteraciones del estado de ánimo y manifestaciones clínicas inespecíficas, que pueden encontrarse dentro del espectro de muchas enfermedades crónicas no fatales y propias del envejecimiento. La etiología de la fragilidad parece también ser multifactorial. Por ejemplo, habría una relación entre un cierto estilo de vida (ejercicio físico, nivel de educación, ingreso económico, actividades sociales e intelectuales) y la aparición de la fragilidad. Morley y colaboradores<sup>6</sup> sugieren cuatro mecanismos principales como los responsables del origen de la fragilidad: la aterosclerosis, el

deterioro cognitivo, la desnutrición y la sarcopenia, con sus respectivas alteraciones metabólicas, donde la interacción entre éstos podría conducir al adulto mayor a ese estado.

La disfunción entre distintos sistemas interrelacionados puede explicarse por cambios en la composición corporal, los cuales implican principalmente al tejido muscular. La preservación del músculo esquelético es multifactorial y en ella participan componentes hormonales, inflamatorios, neurológicos, nutricionales y de actividad física.<sup>50</sup>

La pérdida involuntaria del músculo esquelético asociada al envejecimiento llamada sarcopenia es para muchos el hallazgo clínico distintivo de la fragilidad.<sup>51,52</sup> La sarcopenia parece ser un fenómeno universal secundario a una combinación de factores genéticos y ambientales (Figura 3).<sup>53</sup> El término "sarcopenia" fue propuesto por Rosenberg y se refiere a la pérdida de la masa muscular apendicular esquelética menor a dos desviaciones estándar por debajo del promedio de personas jóvenes sanas, corregida para la superficie corporal en metros cuadrados.<sup>51,53,54</sup> Con esta definición, su prevalencia varía de 13 a 24% entre los 65 y 70 años y es hasta de 50% en los mayores de 80 años, con una mayor incidencia en personas de origen latino en relación a la población blanca.

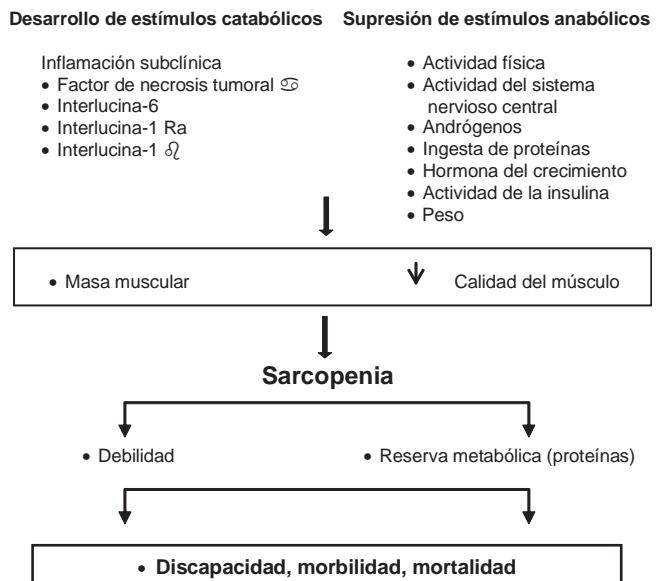
Varios mecanismos han sido propuestos en la aparición de la sarcopenia, pero su contribución específica aún es desconocida. Probablemente es un proceso multifactorial donde participa la pérdida de las neuronas motoras alfa, cambios hormonales, mecanismos inflamatorios, el estrés oxidativo, ingesta de proteínas y actividad física.<sup>36,40,55-57</sup> La pérdida muscular ha sido demostrada de manera directa por biopsias de músculo y métodos radiológicos, pero también de manera indirecta a través de la disminución en la eliminación de la creatinina y la 3-metilhistidina en la orina.<sup>58</sup> Las fibras musculares de contracción rápida y de capacidad

glucolítica elevada se pierden de forma selectiva (fibras IIb), y cambios ultraestructurales están presentes en el músculo (disminución de la síntesis de proteínas mitocondriales y miofibrilares, de hormonas miotrópicas, etcétera).<sup>59</sup> La pérdida muscular se reemplaza con tejido adiposo y fibroso, la cual provoca disminución en la funcionalidad del organismo, de la fuerza, de la tolerancia al ejercicio, debilidad, fatiga, así como disminución de la habilidad para realizar algunas actividades de la vida diaria, discapacidad y muerte.<sup>35,60-63</sup> Las implicaciones de la infiltración grasa en el músculo son poco comprendidas, pero una posibilidad es que su presencia refleja una alteración en la diferenciación de las células progenitoras.<sup>64</sup> Esta grasa intramuscular presenta características metabólicas similares a la grasa visceral, por lo que tendría actividades endocrinas y paracrinas incluyendo la secreción de hormonas y marcadores inflamatorios;<sup>32</sup> estos depósitos grasos metabólicamente activos pueden exacerbar la sarcopenia y contribuir a la aparición de la fragilidad.<sup>28</sup>

Muchas de las alteraciones presentes en el desarrollo de la sarcopenia tienen elementos comunes con algunas infecciones crónicas o el cáncer, donde también existe debilidad muscular provocada por una ruptura acelerada de las proteínas musculares.<sup>35</sup> Conforme la cantidad de músculo disminuye es evidente que se mengua su calidad, lo cual se convierte en un factor de riesgo para el desequilibrio, una marcha lenta y caídas.<sup>53,59</sup> Pero las consecuencias de la pérdida de la fuerza atribuida a la pobre calidad y cantidad de fibras musculares van mucho más allá, puesto que la sarcopenia se asocia a una tasa metabólica baja, a alteraciones en la termorregulación, al aumento en la resistencia a la insulina, además de que contribuye al estado catabólico.<sup>53</sup>

En relación a los estímulos anabólicos (incluyendo los cambios hormonales asociados al envejecimiento), es razonable considerar que la disminución de los andrógenos desempeña un papel importante en la aparición de sarcopenia y el desarrollo del síndrome, puesto que ellos, así como la hormona del crecimiento, están asociados con la fuerza y la masa muscular.<sup>6</sup> La disminución de la testosterona ha sido el principal factor asociado con la pérdida de la masa y fuerza muscular en hombres y mujeres ancianos.<sup>42</sup> Esta disminución está asociada a la discapacidad y a la pérdida de la fuerza de los miembros inferiores.<sup>65</sup> Entre los 25 y 75 años, los niveles medios de testosterona en suero disminuyen alrededor de 30% y la testosterona libre más de 50%.<sup>53,66</sup> Por otro lado, la hormona del crecimiento y las concentraciones circulantes del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) disminuyen igualmente con el avance de la edad.<sup>67</sup> La deficiencia de la hormona de crecimiento y el IGF-1 promueven la sarcopenia,<sup>40,53</sup> y sus bajos niveles predicen la mortalidad de esta población.<sup>68</sup> La terapia de reemplazo con hormona de crecimiento favorece el apetito y ha invertido el catabolismo en los ancianos desnutridos.<sup>69</sup> A pesar de que esta hormona favorece el aumento de la masa muscular, no se ha asociado a una mejoría de su fuerza,<sup>29</sup> además que aumenta la mortalidad<sup>70</sup> y el daño oxidativo.<sup>71</sup>

La leptina, por su parte, es una hormona que se incrementa de manera secundaria en respuesta a la deficiencia de andrógenos.<sup>72</sup> La leptina favorece la anorexia e incrementa



**Figura 3.** Potenciales factores etiológicos en el desarrollo de la sarcopenia.<sup>53</sup>

la tasa metabólica, lo cual disminuye el aporte de alimentos, promueve los mecanismos catabólicos y puede llevar a desnutrición, sarcopenia y fragilidad.<sup>42,72</sup>

En el anciano frágil, la pérdida de la masa muscular también tiene un impacto negativo sobre el estado nutricional. Sin embargo, la fragilidad no se explica completamente por la disminución del aporte calórico o de algún nutriente específico, sino que parece más bien ser el reflejo de la supresión de los estímulos anabólicos y el aumento de los procesos catabólicos.<sup>40</sup> La desnutrición puede favorecer el deterioro de la respuesta inmunológica, lo cual se suma a los cambios inespecíficos del sistema inmunitario asociados al envejecimiento, especialmente con la inmunidad humoral. El desequilibrio entre la función normal de los macrófagos y de las funciones de la célula T también es parcialmente responsable de una respuesta inflamatoria de larga duración en los pacientes sometidos a estrés continuo. Nuevas infecciones o elementos de estrés promoverán nueva liberación de citosinas, pérdida de masa muscular y acentuación de la discapacidad. Tal desequilibrio, estrés tras estrés, favorece la aparición de la fragilidad.<sup>73</sup>

Diversos investigadores no han considerado la aterosclerosis como un componente importante de la fragilidad, sin embargo, la alteración en la perfusión, por ejemplo de los miembros inferiores, conduce a disminución de la irrigación de nervios y músculos, lo que agrava la sarcopenia y disminuye la disponibilidad del oxígeno en los músculos. También la enfermedad vascular cerebral puede ser sutil y llevar al deterioro cognitivo y, por su parte, la cardiopatía isquémica favorece la disminución del gasto cardíaco y la disminución del consumo máximo de oxígeno.<sup>6</sup>

Poco se sabe del papel del sistema nervioso en la fragilidad. Además de la pérdida de motoneuronas, la pérdida de la masa muscular o la declinación de la funcionalidad pueden resultar de alguna enfermedad del sistema nervioso central. Se ha propuesto que el cerebro puede estar en el centro de un círculo vicioso que incluye la aparición de un daño y la declinación de la función física.<sup>74</sup> Es probable que la fragilidad esté asociada a un enlentecimiento psicomotor, a mayor lentitud para efectuar tareas físico-cognitivas y a la incapacidad de bloquear distractores ambientales, pero esto deberá corroborarse en investigaciones futuras.<sup>3</sup>

Debido a que la gravedad de la sarcopenia se refleja en el desempeño físico de las personas mayores, mediciones individuales<sup>75,76</sup> o combinadas<sup>77,78</sup> de sus capacidades físicas podrían convertirse en herramientas útiles y prometedoras para su aplicación clínica, y así identificar a los sujetos frágiles antes de la aparición de la discapacidad o de otra consecuencia adversa. Sin embargo, son necesarios estudios comunitarios que incluyan a las personas frágiles si se pretenden dictar normas para un diagnóstico precoz.<sup>24</sup>

## ¿Es posible el tratamiento y prevención de la fragilidad?

Puesto que la disminución en la actividad física y de los niveles de testosterona está en el origen de la sarcopenia,

las intervenciones para la prevención y tratamiento de la fragilidad se han centrado en estas dos áreas. Los efectos de la actividad física en la masa y función muscular son altamente variables. La actividad aeróbica mejora la función cardiovascular, capacidad de resistencia, y la acumulación de masa muscular es mínima. Un programa regular de ejercicios que incluya aeróbicos y entrenamiento de resistencia previene o revierte la sarcopenia relacionada con la edad.<sup>79-83</sup> El ejercicio exclusivamente aeróbico realizado regularmente aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el riesgo de enfermedades cardiovasculares y aumenta la esperanza de vida. Sin embargo, no previene la sarcopenia. Los ejercicios de resistencia progresivos mejoran la fuerza y el tamaño muscular, las necesidades energéticas diarias totales, la densidad ósea y el equilibrio.<sup>84</sup> También se ha demostrado que disminuye los síntomas de depresión. El ejercicio es seguro y eficaz para personas de todas las edades.

Las intervenciones nutricionales basadas sólo en la suplementación calórica no han demostrado ser efectivas en revertir la pérdida funcional.<sup>85</sup> Aunque el aumento de la edad y la disminución de la función muscular están asociados con disminución del nivel de testosterona en hombres, el papel del suplemento de esta hormona y de otros anabólicos es controvertido.<sup>86</sup> Existe evidencia de que la testosterona aumenta la masa muscular, la síntesis de proteínas musculares y que incluso ha mejorado los resultados en un programa de rehabilitación física en hombres ancianos,<sup>87,88</sup> pero todavía la evidencia no es suficiente para su recomendación sistemática. La administración de vitamina D podría ser apropiada para la prevención de la fragilidad, ya que los beneficios en la masa muscular derivados de la interacción de esta vitamina con el músculo-esquelético, son considerados un mecanismo con potencial terapéutico para la disminución de caídas y fracturas.<sup>48,89</sup> Por sus efectos, otros fármacos como los agonistas beta-2 adrenérgicos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las estatinas, e incluso la suplementación con eritropoyetina, han sido propuestos como posibles opciones terapéuticas o de preventión de la fragilidad.<sup>3</sup> Sin embargo, la evidencia al respecto invita a reflexionar y esperar mayores publicaciones que apoyen dichas intervenciones.

Por ahora, el desafío consiste en promover un estilo de vida "sano", en el que se incluya la actividad física y una alimentación equilibrada, a través de programas de promoción a la salud y de programas de prevención, con el propósito de favorecer un envejecimiento óptimo.

## Conclusión

La fragilidad es un concepto controvertido y enigmático. La sarcopenia es un elemento fundamental del modelo de la fragilidad pero no el único. El papel preciso del sistema nervioso central, la hormona de crecimiento y las hormonas sexuales está bajo discusión; sin embargo, las modificaciones en la dieta y la promoción de la actividad física parecen ser las vías adecuadas para su prevención. Los esfuerzos

deben dirigirse a la detección temprana del síndrome antes de que la discapacidad u otra complicación aparezcan. Los adultos mayores frágiles podrían beneficiarse de complejas intervenciones multidisciplinarias en relación a los cuidados convencionales;<sup>90,91</sup> sin embargo, es necesario un consenso que defina qué es la fragilidad para así identificar a la población que puede beneficiarse de intervenciones específicas, si bien aún es difícil responder si la aplicación de tales programas podrá retrasar o revertir el fenómeno de la fragilidad.

Por otro lado, se necesitan otros estudios para comprender la interacción entre los distintos sistemas biológicos involucrados y el valor real de los problemas psicoafectivos y sociales, lo cual permitiría acercarse a la etiología de la fragilidad. La familiarización con este término permitirá a los profesionales de la salud estar atentos de los avances científicos en este campo, y a no utilizar erróneamente este concepto, lo cual entorpece el establecimiento de un consenso. Actualmente se realizan esfuerzos con el propósito de difundir el término de fragilidad en la literatura no especializada.<sup>92-94</sup>

## Referencias

- Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. Clin Geriatr Med 1992;8:1-17.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:255-263.
- 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.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunananthan S, et al. Frailty: An emerging research and clinical paradigm issues and controversies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:731-737.
- 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-M156.
- Morley JE, Perry HM 3rd, Miller DK. Editorial: Something about frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:M698-704.
- Bergman H, Beland F, Karunananthan S, Hummel S, Hogan D, Wolfson C. Développement d'un cadre de travail pour comprendre et étudier la fragilité. Gérontologie et Société 2004;109:15-29.
- Fried LP, Hadley EC, Walston JD, Newman A, Guralnik JM, Studenski S, et al. From bedside to bench: research agenda for frailty. Sci Aging Knowledge Environ 2005;2005:pe24.
- Rockwood K. Frailty and its definition: a worthy challenge. J Am Geriatr Soc 2005;53:1069-1070.
- Rockwood K. What would make a definition of frailty successful? Age Ageing 2005;34:432-434.
- Ferrucci L, Cavazzini C, Corsi A, Bartali B, Russo CR, Lauretani F, et al. Biomarkers of frailty in older persons. J Endocrinol Invest 2002;25:10-15.
- Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. Gerontologist 1997;37:433-440.
- World Health Organization. Classification internationale des handicaps: Déficiences, incapacités, désavantages. Paris, France: WHO; 1993.
- Stuck AE, Walther JM, Niklaus T, Bula CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. Soc Sci Med 1999;48:445-469.
- Woodhouse KW, Wynne H, Baillie S, James OF, Rawlins MD. Who are the frail elderly? Q J Med 1988;68:505-506.
- Gilllick MR. Long-term care options for the frail elderly. J Am Geriatr Soc 1989;37:1198-1203.
- Mellinger JC. Emergency housing for frail older adults. Gerontologist 1989;29:401-404.
- Tennstedt SL, McKinlay JB, Sullivan LM. Informal care for frail elders: the role of secondary caregivers. Gerontologist 1989;29:677-683.
- Berkman B, Foster LW, Campion E. Failure to thrive: paradigm for the frail elder. Gerontologist 1989;29:654-659.
- Wynne HA, Cope LH, James OF, Rawlins MD, Woodhouse KW. The effect of age and frailty upon acetanilide clearance in man. Age Ageing 1989;18:415-418.
- Pawlson LG. Hospital length of stay of frail elderly patients. Primary care by general internists versus geriatricians. J Am Geriatr Soc 1988;36:202-208.
- MacAdam M, Capitman J, Yee D, Prottas J, Leutz W, Westwater D. Case management for frail elders: the Robert Wood Johnson Foundation's Program for Hospital Initiatives in Long-Term Care. Gerontologist 1989;29:737-744.
- Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. Age Ageing 1989;18:39-42.
- Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB Jr, Walston JD. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: A consensus report. J Am Geriatr Soc 2004;52:625-634.
- Chin A, Paw MJ, de Groot LC, van Gend SV, Schoterman MH, Schouten EG, Schroll M, et al. Inactivity and weight loss: effective criteria to identify frailty. J Nutr Health Aging 2003;7:55-60.
- Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:M350-355.
- Katz IR. Depression and frailty: the need for multidisciplinary research. Am J Geriatr Psychiatry 2004;12:1-6.
- Blaum CS, Xue QL, Michelson E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the women's health and aging studies. J Am Geriatr Soc 2005;53:927-934.
- Morley JE. Hormones and the aging process. J Am Geriatr Soc 2003;51:S333-337.
- Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. Lancet 1999;353:205-206.
- Minitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. BMC Geriatr 2002;2:1.
- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2002; 162:2333-2341.
- Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston ID, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. J Am Geriatr Soc 2007;55:864-871.
- Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. Med Clin North Am 1999;83:1173-94.
- Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. J Am Geriatr Soc 1999;47:639-646.
- Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. J Am Geriatr Soc 2002;50:1947-1954.
- Ponnappan U. Regulation of transcription factor NF kappa B in immune senescence. Front Biosci 1998;3:152-168.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today 1994;15:74-80.
- 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;114:180-187.
- Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW, et al. Insulin-like growth factor-I and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. J Am Geriatr Soc 2003;51:1237-1243.
- Morley JE, Thomas DR. Anorexia and aging: pathophysiology. Nutrition 1999;15:499-503.
- Morley JE. Anorexia, sarcopenia, and aging. Nutrition 2001;17:660-663.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. N Engl J Med 1996;335:1897-1905.
- Barzilay JL, 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;167:635-641.
- Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. Annu Rev Immunol 1996;14:649-683.
- Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. J Am Geriatr Soc 1991;39:497-500.
- Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4139-4146.
- Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. Mol Aspects Med 2005;26:203-219.
- Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: how cellular responses might influence aging phenotypes. Exp Geronto 2003;38:5-11.
- Evans WJ. What is sarcopenia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995;50:5-8.
- Rosenberg IH. Summary comments. Am J Clin Nutr 1989;50:1231-1233.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. J Nutr 1997; 127:990S-991S.

53. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M716-724.
54. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763.
55. Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, et al. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;133:1502-1506.
56. Gross R, Javanbakht M, Basbin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3420-3430.
57. Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasteen DL, Obert KA, Brown MB, Sinacore DR. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men  $\geq$  76 year old. *Am J Physiol* 1999;277:E118-125.
58. Pollock ML, Graves JE, Swart DL, Lowenthal DT. Exercise training and prescription for the elderly. *South Med J* 1994;87:S88-S95.
59. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* 2000;88:1321-1326.
60. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-year-old men and women. *J Appl Physiol* 1991;71:644-650.
61. Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997;127:998S--1003S.
62. Dutta C, Hadley EC. The significance of sarcopenia in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50 Spec No:1-4.
63. Bassey EJ, Fiatarone MA, O'Neill EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensor power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci* 1992;82:321-327.
64. Kirkland JL, Tcheknava T, Pirtskhalaia T, Han J, Karagiannis I. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? *Exp Gerontol* 2002;37:757-767.
65. Perry HM 3rd, Miller DK, Patrick P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 2000;49:1085-1091.
66. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism* 1997;46:410-413.
67. Morley JE. Growth hormone: fountain of youth or death hormone? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1475-1476.
68. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, Abad LW, D'Agostino R, Jacques PF, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med* 2003;115:429-435.
69. Kaiser FE, Silver AJ, Morley JE. The effect of recombinant human growth hormone on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:235-240.
70. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-792.
71. Hauck SJ, Bartke A. Free radical defenses in the liver and kidney of human growth hormone transgenic mice: possible mechanisms of early mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:B153-162.
72. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, et al. Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res* 1999;7:141-149.
73. Lesourd B. Nutrition: a major factor influencing immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004;8:28-37.
74. Gauchard GC, Gangloff P, Jeandel C, Perrin PP. Influence of regular proprioceptive and bioenergetic physical activities on balance control in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M846-850.
75. Syddall H, Cooper C, Martin F, Briggs R, Aihie Sayer A. Is grip strength a useful single marker of frailty? *Age Ageing* 2003;32:650-656.
76. Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people-results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1675-1680.
77. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49:M85-M94.
78. Ávila-Funes JA, Gray-Donald K, Payette H. Measurement of physical capacities in the elderly: A secondary analysis of the Québec longitudinal study NuAge. *Salud Publica Mex* 2006;48:446-454.
79. Evans WJ. Exercise, nutrition, and aging. *Clin Geriatr Med* 1995;11:725-734.
80. Evans WJ. Exercise training guidelines for the elderly. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:12-17.
81. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994;330:1769-1775.
82. Nelson ME, Layne JE, Bernstein MJ, Nuernberger A, Castaneda C, Kaliton D, et al. The effects of multidimensional home-based exercise on functional performance in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:154-160.
83. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:324-333.
84. Ávila-Funes JA, García-Mayo EJ. The benefits of doing exercise in the elderly. *Gac Med Mex* 2004;140:431-436.
85. Gray-Donald K, Payette H, Boutier V. Randomized clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on functional status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995;125:2965-2971.
86. Muller M, Grobbee DE, Thijssen JH, van den Beld AW, van der Schouw YT. Sex hormones and male health: effects on components of the frailty syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:289-296.
87. Tenover JS. Androgen replacement therapy to reverse and/or prevent age-associated sarcopenia in men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:419-425.
88. Bakhtshi V, Elliott M, Gentili A, Godschalk M, Mulligan T. Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:550-553.
89. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77-80.
90. Rockwood K, Stadnyk K, Carver D, MacPherson KM, Beanlands HE, Powell C, et al. A clinimetric evaluation of specialized geriatric care for rural dwelling, frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1080-1085.
91. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, Peduzzi PN, Allore H, Byers A. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-1074.
92. Torpy JM, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Frailty in older adults. *JAMA* 2006;296:2280.
93. Strandberg TE, Pitkala KH. Frailty in elderly people. *Lancet* 2007;369:1328-1329.
94. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J* 2007;83:16-20.