Determinantes biológicos de la fragilidad y sus marcadores.

Dr. Clemente H. Zúñiga Gil
Universidad Autónoma de Baja California
Academia Latino Americana de Medicina del Adulto Mayor

Fragilidad

Afecta entre el 10 y 25% adultos mayores

Cerca del 50% de ≥ 85 años

"Centro de la medicina geriátrica"

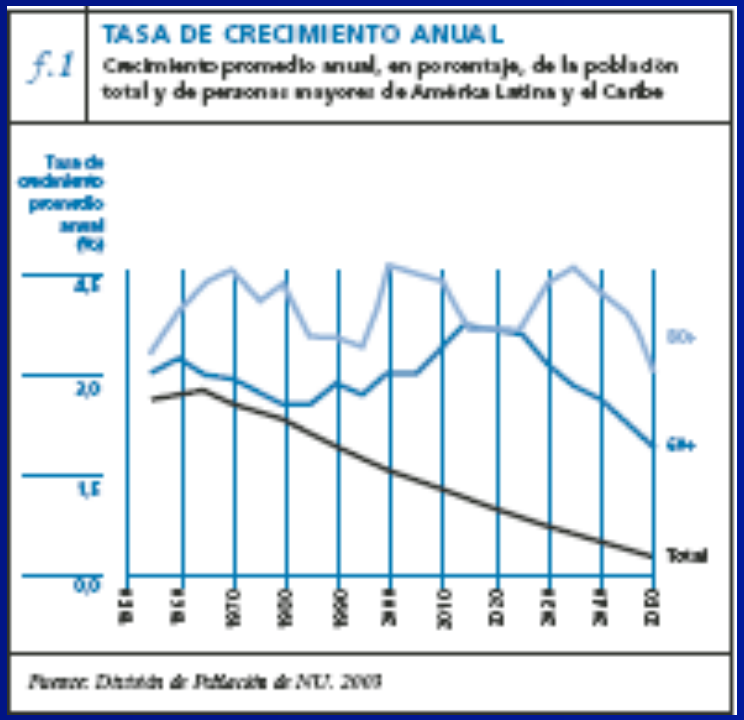
Demografía ALC

2000	2025
42,000,000	100,000,000
8%	14%
1/12	1/7

Del 2010 al 2020 se tendrá una tasa de crecimiento anual del 3.45 %

El estado de envejecimiento y salud en ALC. **OPS/MIAH 2004**

Índice de crecimiento anual



El estado de envejecimiento y salud en ALC. **OPS/MIAH 2004**

Incremento de la población más vulnerable

- Grupo de mayores 80 años es el de más rápido crecimiento.
- Es el grupo más vulnerable
- Más riesgo de deterioro funcional
- Más riesgo de fragilidad



Una medida clínica global de fragilidad

Box 1: The CSHA Clinical Frailty Scale

1 *Very fit* — robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age

2 *Well* — without active disease, but less fit than people in category 1

3 *Well, with treated comorbid disease* — disease symptoms are well controlled compared with those in category 4

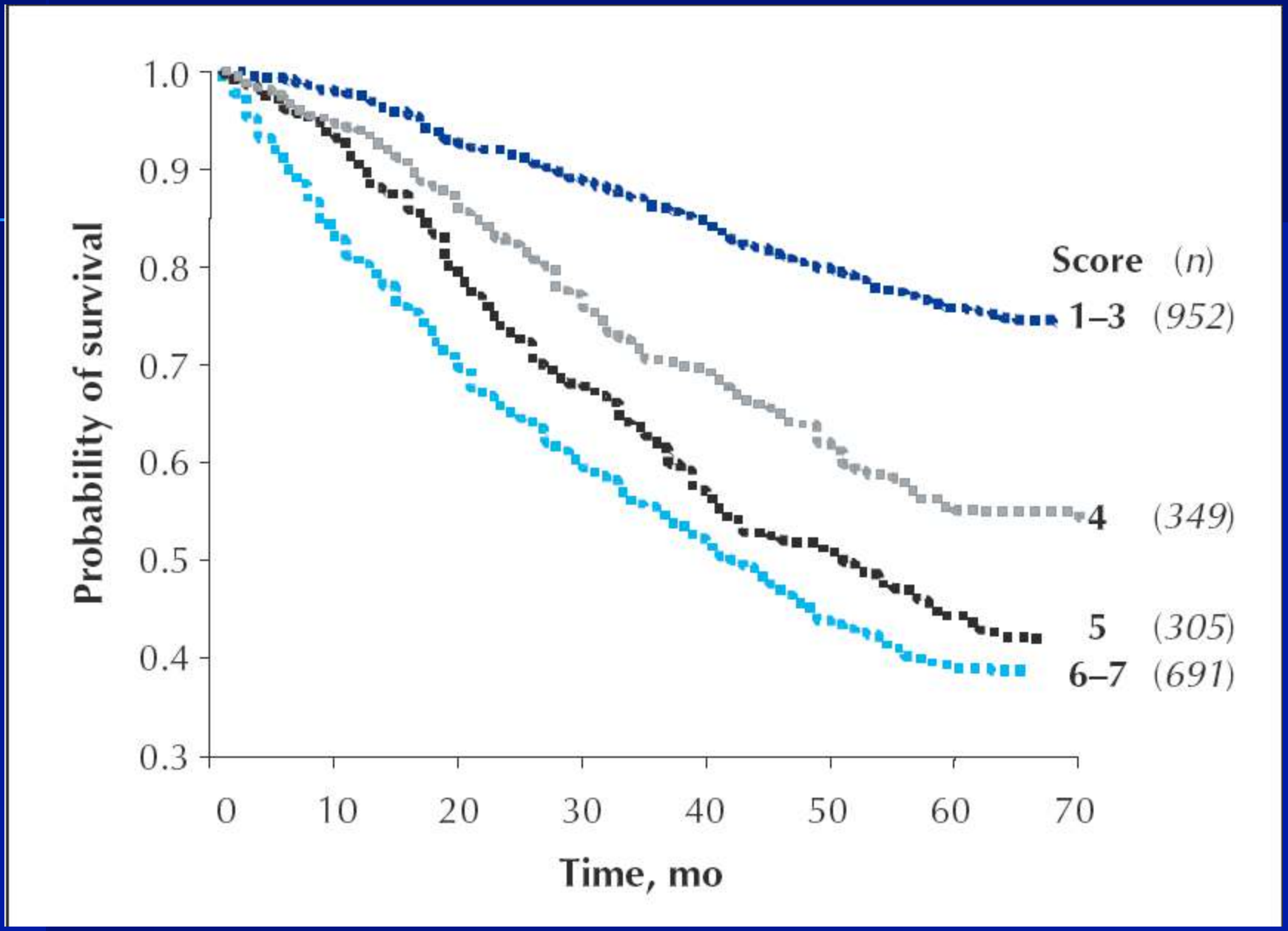
4 *Apparently vulnerable* — although not frankly dependent, these people commonly complain of being "slowed up" or have disease symptoms

5 *Mildly frail* — with limited dependence on others for instrumental activities of daily living

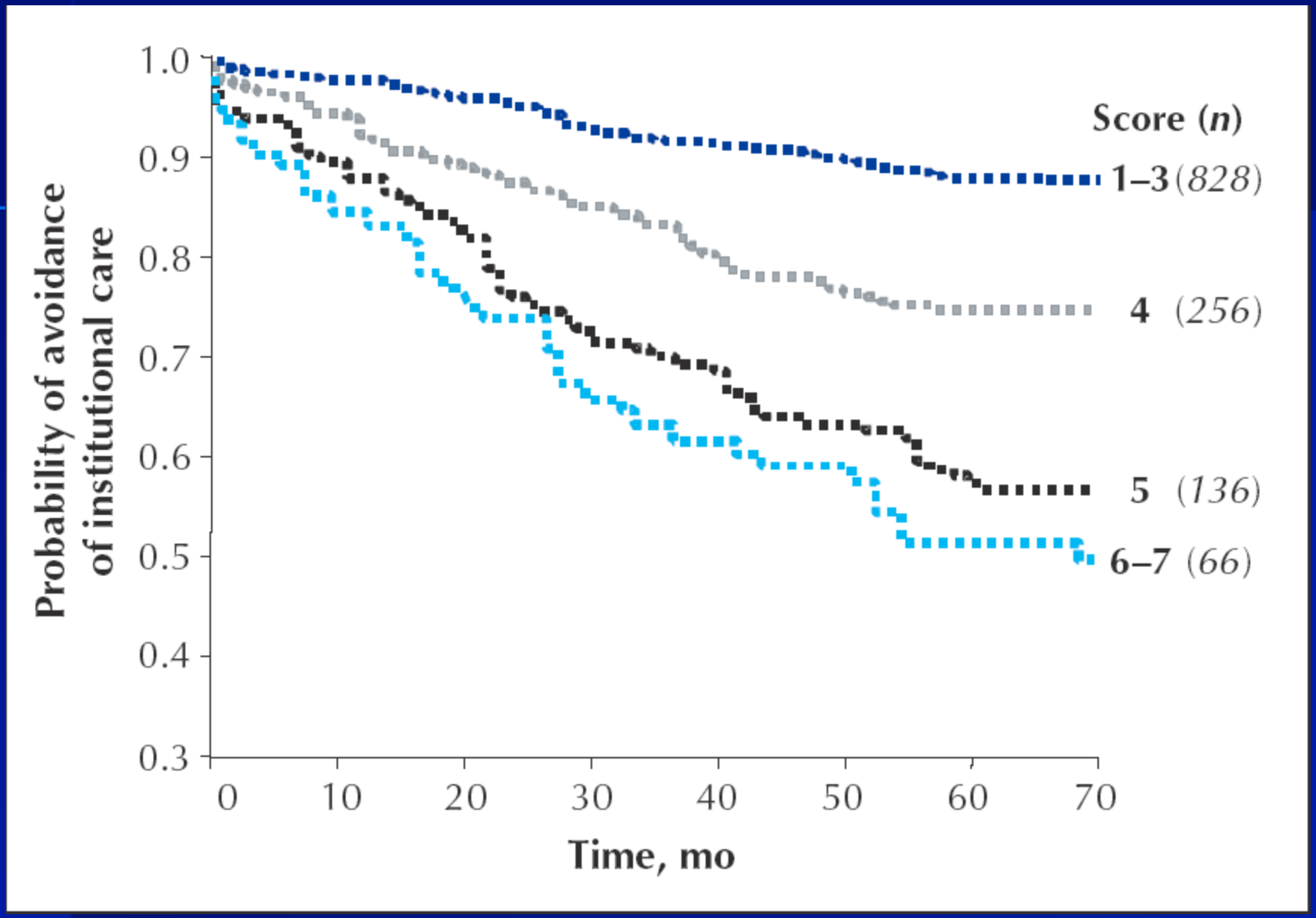
6 *Moderately frail* — help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living

7 *Severely frail* — completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill

Note: CSHA = Canadian Study of Health and Aging.



Rockwood et al CMAJ 2005



Rockwood et al CMAJ 2005

Modelo clínico de la fragilidad

Alteraciones Subyacentes	Síndrome Clínico	Consecuencias Adversas
Disminución reservas fisiológicas	**Peso**	**Caídas**
	Fatiga	**Incontinencia**
	Anorexia	**Demencia**
	Inactividad	**Enf. Aguda**
Enfermedad	**Sarcopenia**	**Dependencia**
	Osteopenia	**Muerte**
	Malnutrición	
	Alteraciones marcha	

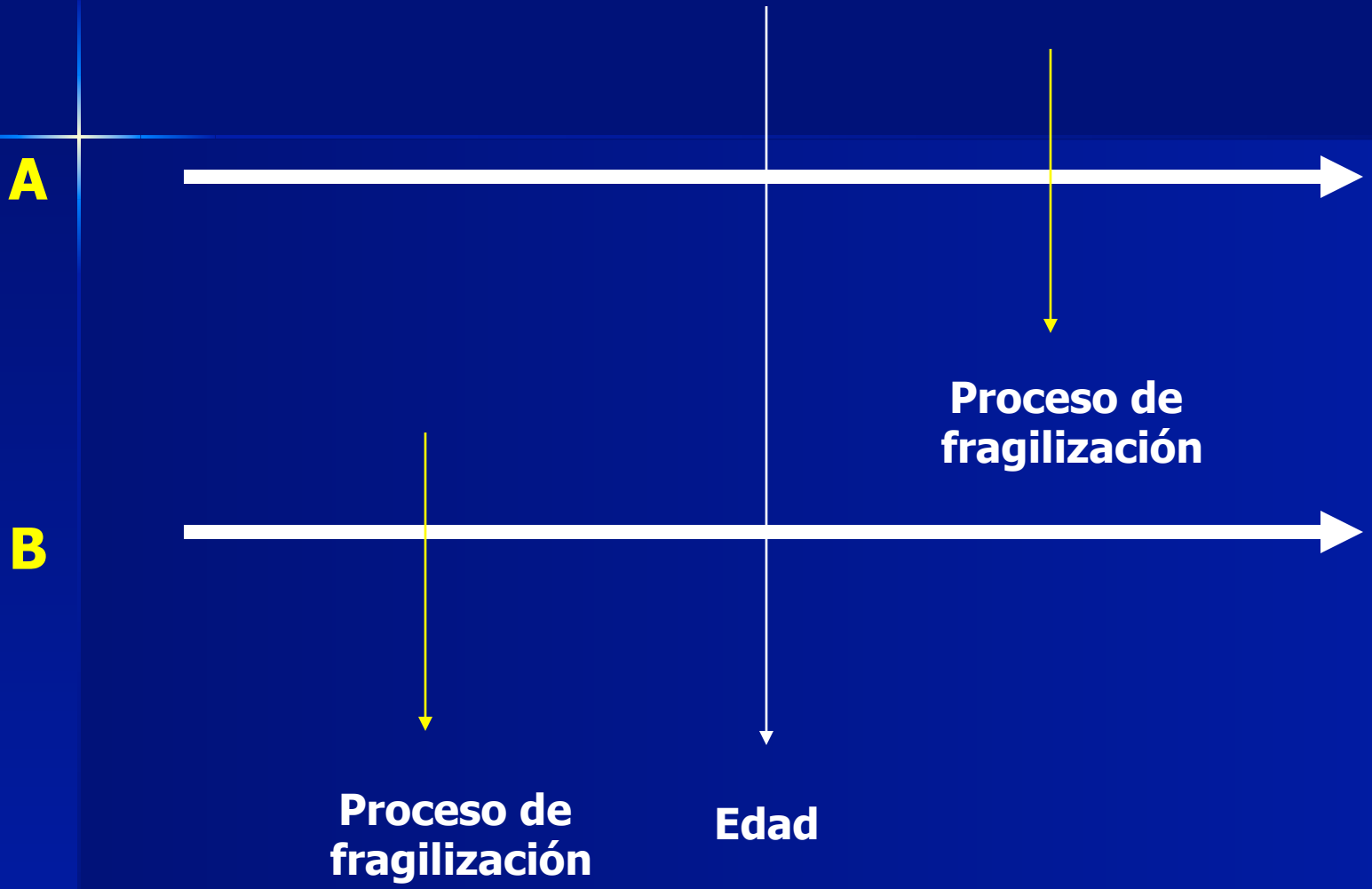
Fried LP. J Gerontol A Biol Sci Med 2001

El problema de la definición:

- Debe diferenciar entre discapacidad, comorbilidad y fragilidad.
- ***Debe fundamentarse en sus bases biológicas y no meramente en características clínicas.***
- Roubenoff / Fried / Rockwood: proponen para alcanzarla el integrar una cohorte con características bien definidas.
- Bortz (Symmorphosis): Deterioros múltiples ligados a diferentes niveles (musculoesquelético, cardiovascular, metabólico, inmunológico, etc.)

Estado fisiopatológico Vs Síndrome




A
B
Proceso de fragilización
Proceso de fragilización
Edad

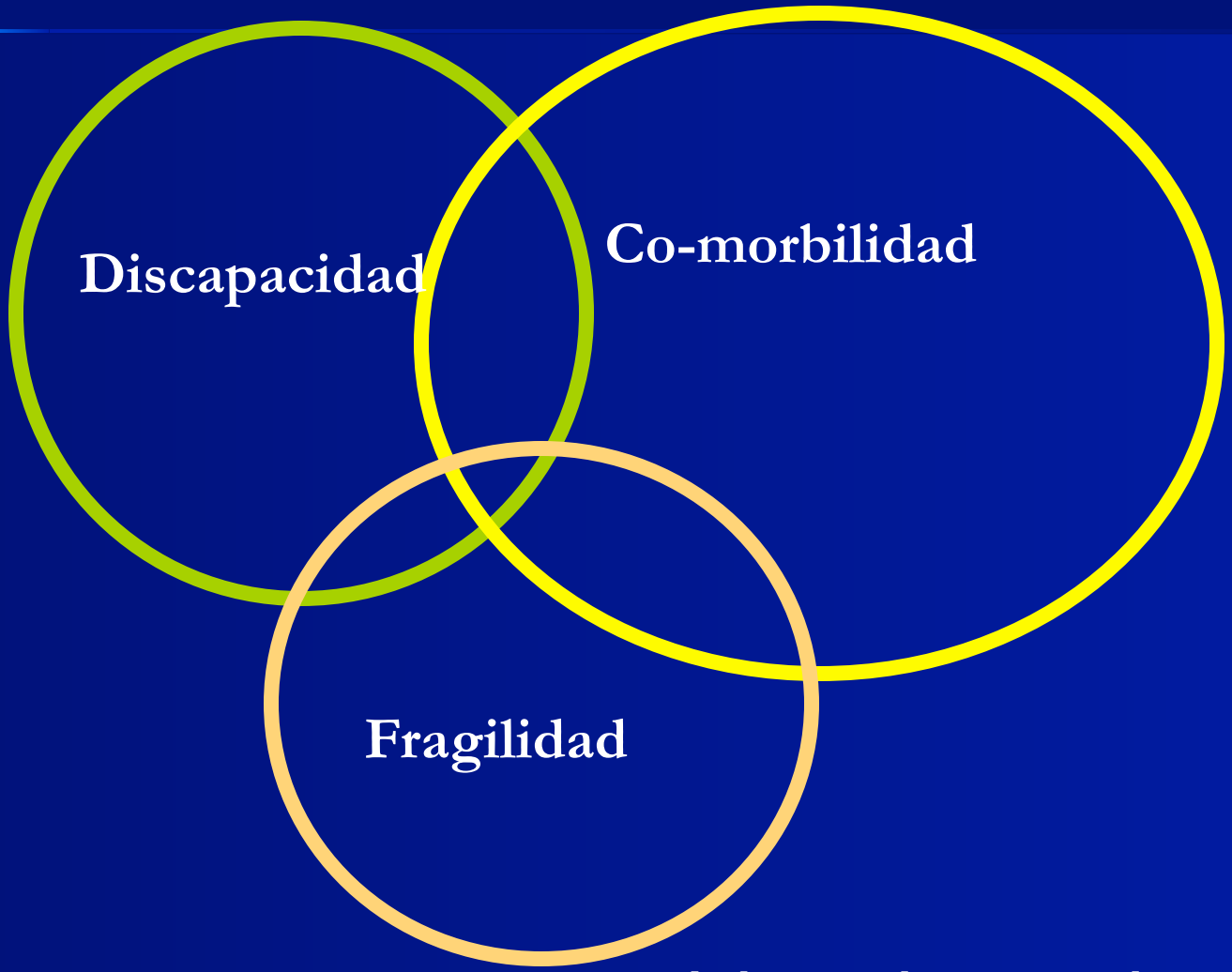
Marcadores de fragilidad

Físicos	Bioquímicos	Mentales	Sociales
Autocuidado. Marcha. Cardiovascular Continencia	Colesterol PFHC Testosterona Albúmina sérica HL DHEA Cortisol Marcadores de inflamación Interleukinas Hemoglobina	Pensamiento Memoria Depresión Ansiedad	Pobreza Pobre red de apoyo Aislamiento No pareja No cuidador

Nourashemi F et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001
Ranieri P et al. Exp Aging Res 1998
Morley JE et al. Clin Geriatr Med 1997
Hazzard WR. J Am Geriatr Soc 2001
Van den Beld A et al. J Clin Endocrinol Metab 1999
Mc Dougal GJ et al. Geriatr Nurs 1998



Relación enfermedad crónica-discapacidad-fragilidad



Fried LP et al. J Gerontol 2004. 59:255-263

Dos principales vías a la discapacidad

Factores de riesgo→movilidad →

IADL
ADL

Factores de riesgo→Cognición →

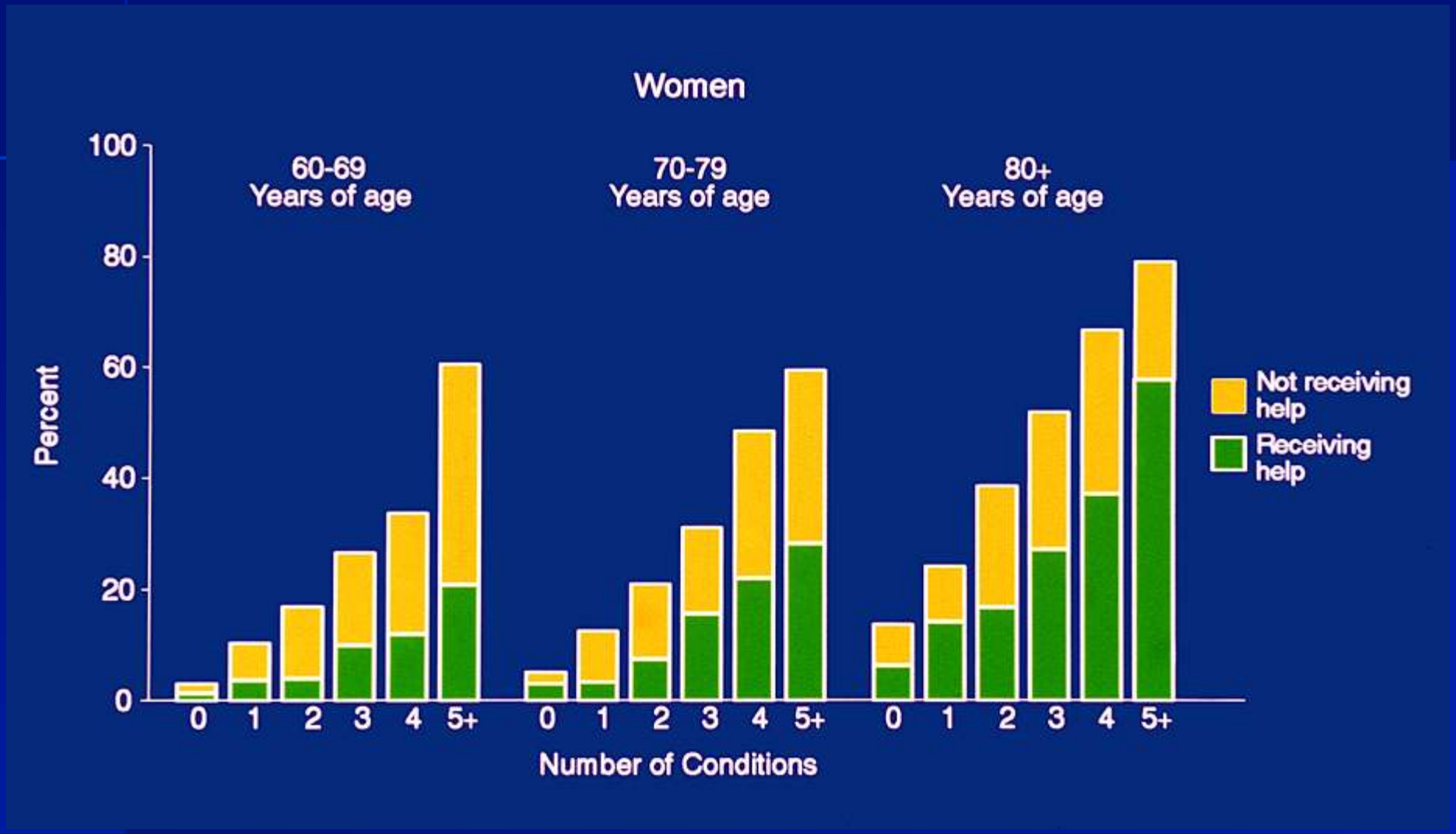
Historia Natural de la discapacidad

- Discapacidad (50%) es crónica y progresiva (Ferrucci, Guralnik)

1. Alteraciones en la movilidad predicen dificultad en ABVD y AIVD (Harris 1989)

2. Dificultad predice dependencia (Gill et al)

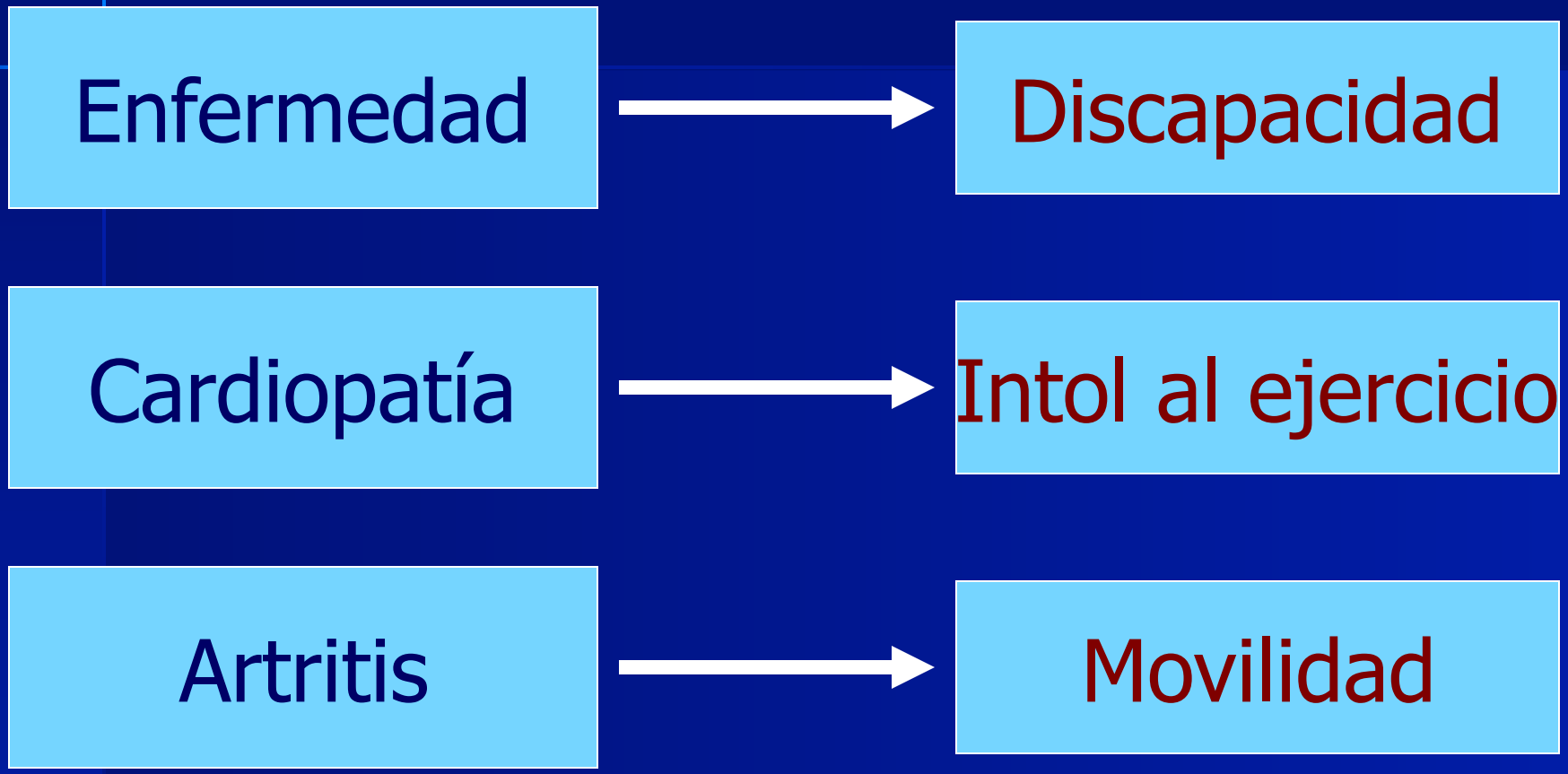
3. Dependencia predice mortalidad (Ferrucci and Guralnik)


Women
60-69
Years of age
70-79
Years of age
80+
Years of age
100
80
60
40
20
0
Percent
0 1 2 3 4 5+
0 1 2 3 4 5+
0 1 2 3 4 5+
Number of Conditions
Not receiving help
Receiving help

El rol de la comorbilidad en el desarrollo de discapacidad y dependencia

Enfermedades "independientes" tienen efectos particulares

- *Cardiopatía:* Síntomas, tolerancia al ejercicio (discapacidad)
- *Artritis de caderas y rodillas*: Síntomas, debilidad, alt movilidad (discapacidad)


Enfermedad
Discapacidad
Cardiopatía
Intol al ejercicio
Artritis
Movilidad

Prevalencias

Enfermedad	México	EU
Cardiopatía	10 %	30 %
Artritis	24 %	47 %
Ambas	8 %	18 %

SABE 2002, Ettinger 1994

Comorbidity with disability: Women's Health and Aging Study (WHAS)

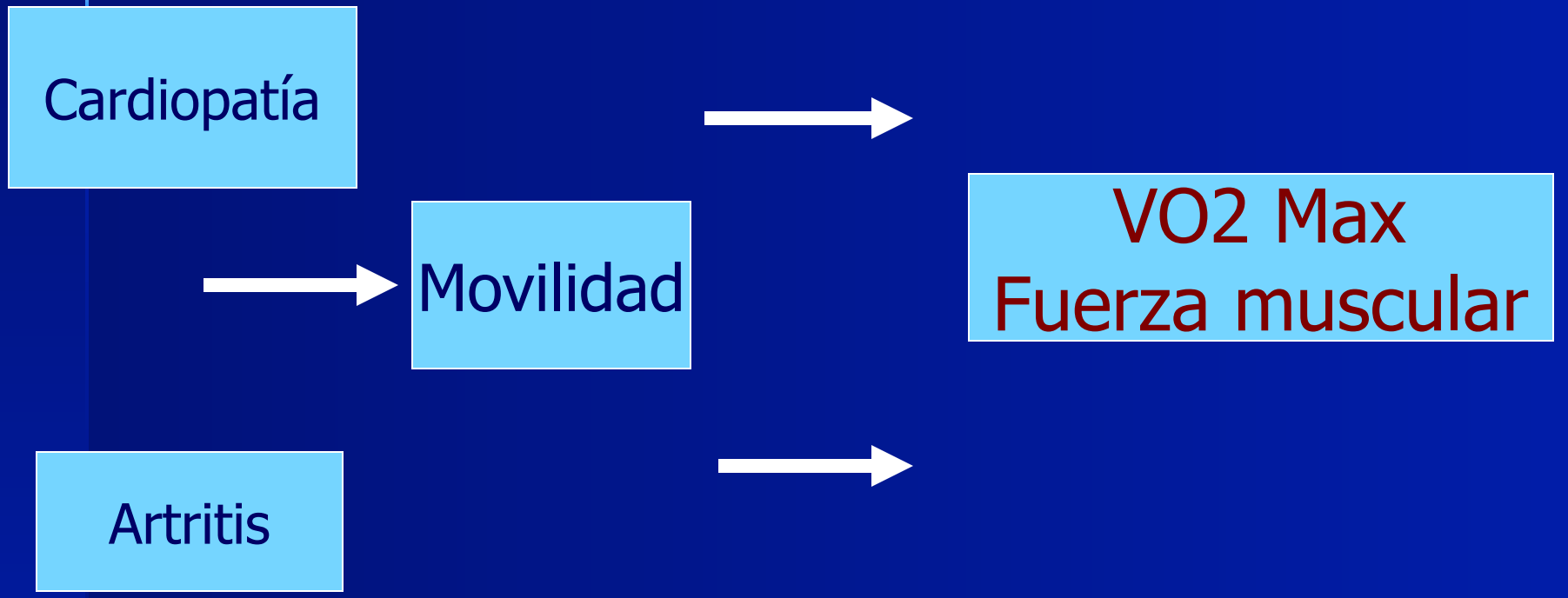
Disease	O.R. for Mobility Disability	
	Main effects only	Model with Interaction
Heart disease	2.1*	3.0*
Arthritis	2.0*	1.3
Visual Imp	1.2	0.9
Stroke	1.8*	0.5
Diabetes	1.6*	1.6*
Arth*Vis Imp		1.9*
Heart dis*Arth		1.9*
Stroke* HBP		3.4*

*p<.05

Fried et al,1999



Siguiente pregunta: ***¿Qué tiene que ver todo esto con fragilidad?***


Cardiopatía
Movilidad
Artritis
VO2 Max
Fuerza muscular

- La fragilidad predice deterioro o mal pronostico independientemente de la edad o discapacidad, lo que sugiere una

etiología fisiológica independiente

Fried LP. J Gerontol A Biol Sci Med 2001

Fragilidad…otro punto de vista

- Symmorphosis: Diferentes estructuras y funciones corporales se ajustan de manera coordinada a niveles de flujos energéticos cambiantes
- Sistemas energéticos
  - Oxigeno
  - Digestivo
  - Metabólico

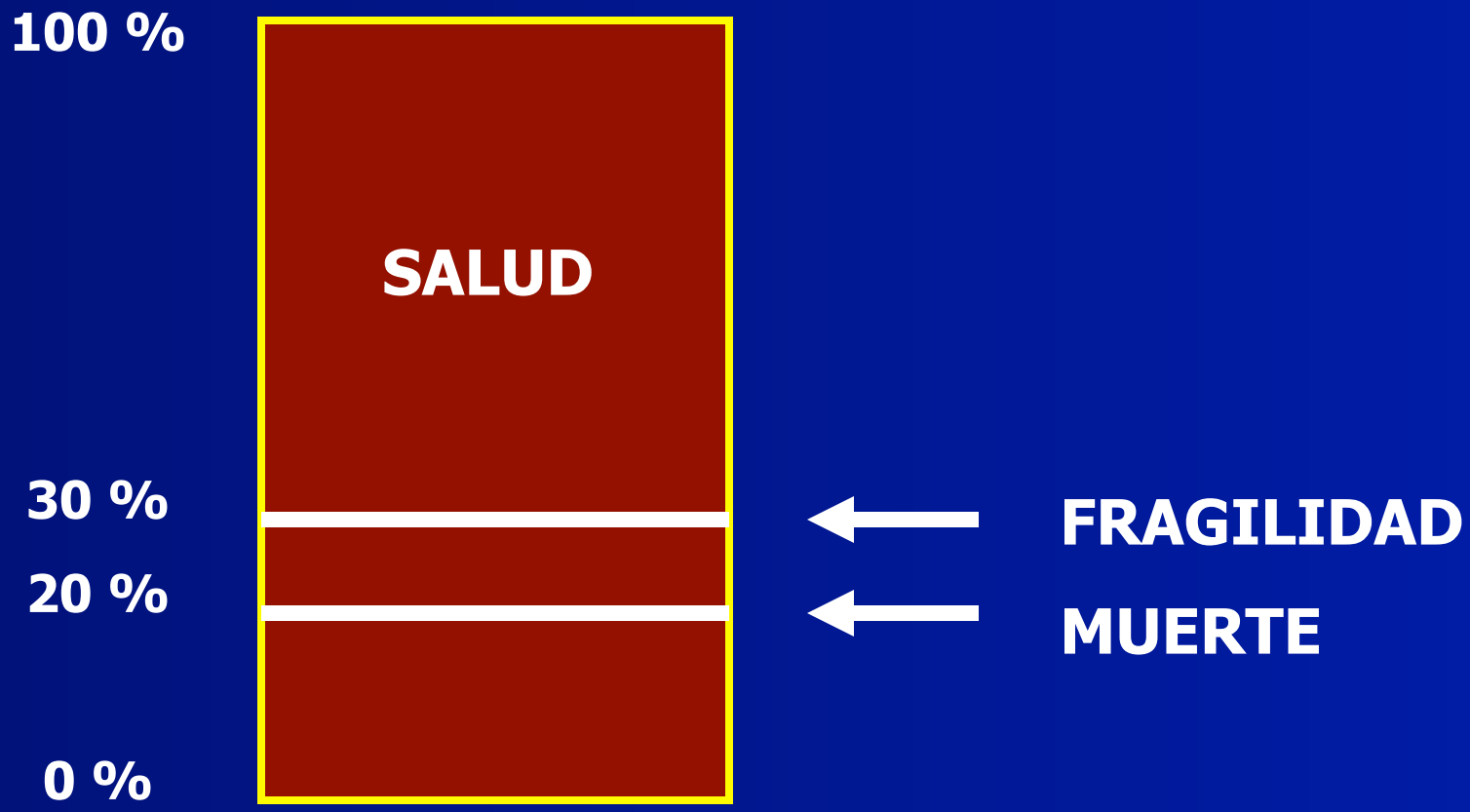
Bortz WM. J Gerontol 2002. 57 A:283-288

Fragilidad…otro punto de vista

- Symmorphosis: Proceso anabólico de construcción trabaja según la demanda, por lo que una disminución de la misma podría comenzar un proceso de deterioro
- Fragilidad: Estado de debilidad muscular y perdida de función y estructura en múltiples sistemas que generalmente se inicia por bajos niveles de actividad física.

Bortz WM. J Gerontol 2002. 57 A:283-288

Fragilidad…otro punto de vista



Bortz WM. J Gerontol 2002. 57 A:283-288

Dificultades en la evaluación

- Complejidad del problema
- Interacciones
- Falta de una definición universalmente aceptada

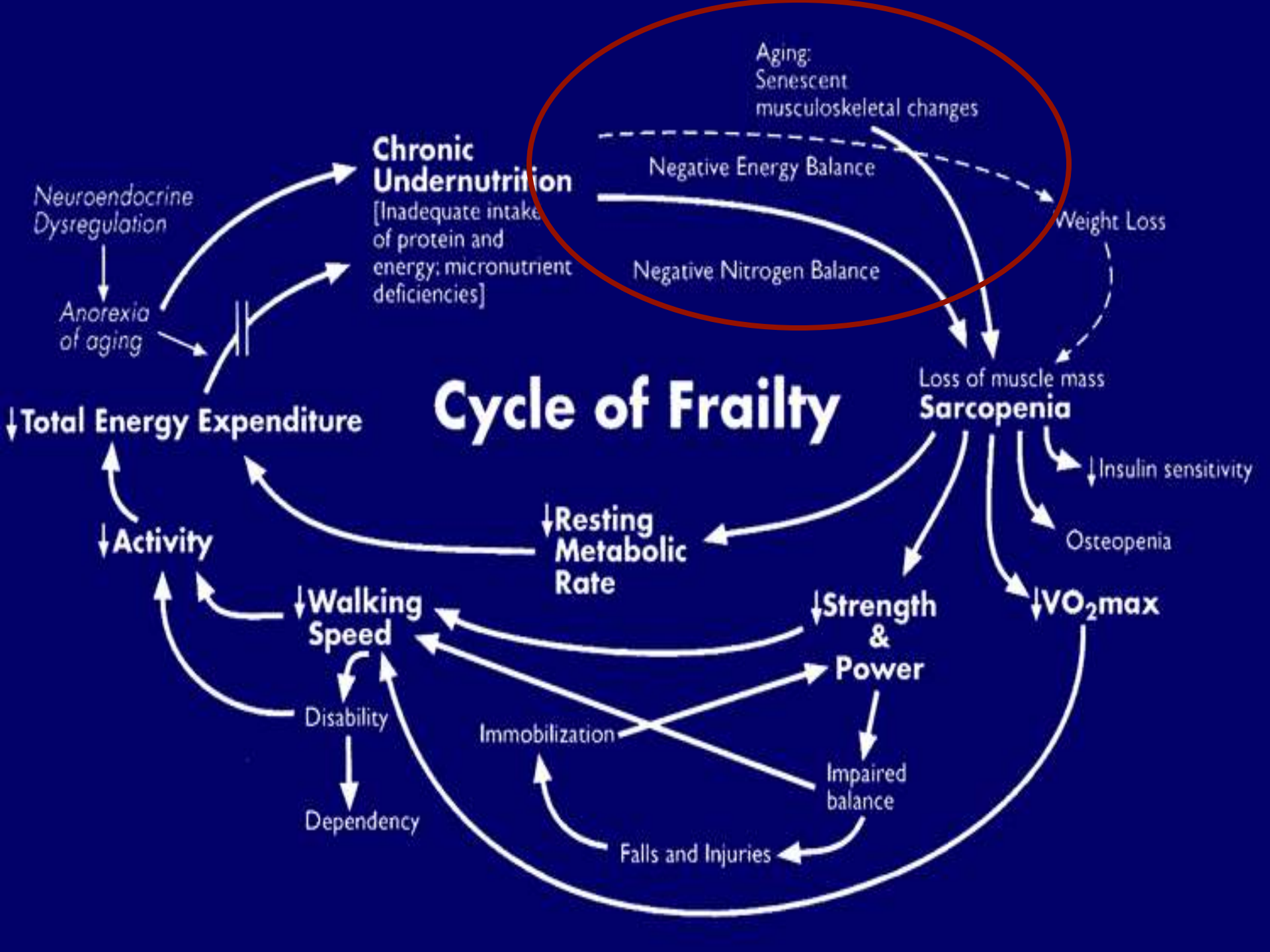
Sistemas involucrados

- Neurológico
- Músculo esquelético
- Metabolismo energético
- Eje hipotálamo-hipófisis
- Inflamación
- Inmune

Fried LP et al. J Gerontol 2004

Walston J et al. Arch Intern Med 2002

Buchner DM et al. Clin Geriatr Med 1992


Aging:
Senescent
musculoskeletal changes
Chronic
Undernutrition
[Inadequate intake
of protein and
energy; micronutrient
deficiencies]
Negative Energy Balance
Weight Loss
Negative Nitrogen Balance
Neuroendocrine
Dysregulation
Anorexia
of aging
Cycle of Frailty
Loss of muscle mass
Sarcopenia
↓Total Energy Expenditure
↓Insulin sensitivity
↓Resting
Metabolic
Rate
↓Activity
Osteopenia
↓Walking
Speed
↓Strength
&
Power
↓VO2max
Disability
Immobilization
Impaired
balance
Dependency
Falls and Injuries

Alteraciones de la regulación de la ingesta energética:

- Balance energético negativo
  - Deterioro de la percepción gustativa
  - Salud oral
  - Depresión
  - Aislamiento
- Alteraciones de la regulación del apetito
  - Anorexia de la vejez
  - Comer solo (disminución del 30%)
  - Monotonía de la dieta

Causas comunes de anorexia:

- Efectos adversos de fármacos
- Cambios psicológicos
- Alteraciones en los neurotransmisores que regulan la ingesta
- Anorexia terminal de la desnutrición

Proceso subyacente omnipresente: DESNUTRICION

∅ **BALANCES PROTEICO Y ENERGETICO**

⇓

↓ masa muscular *(sarcopenia)*

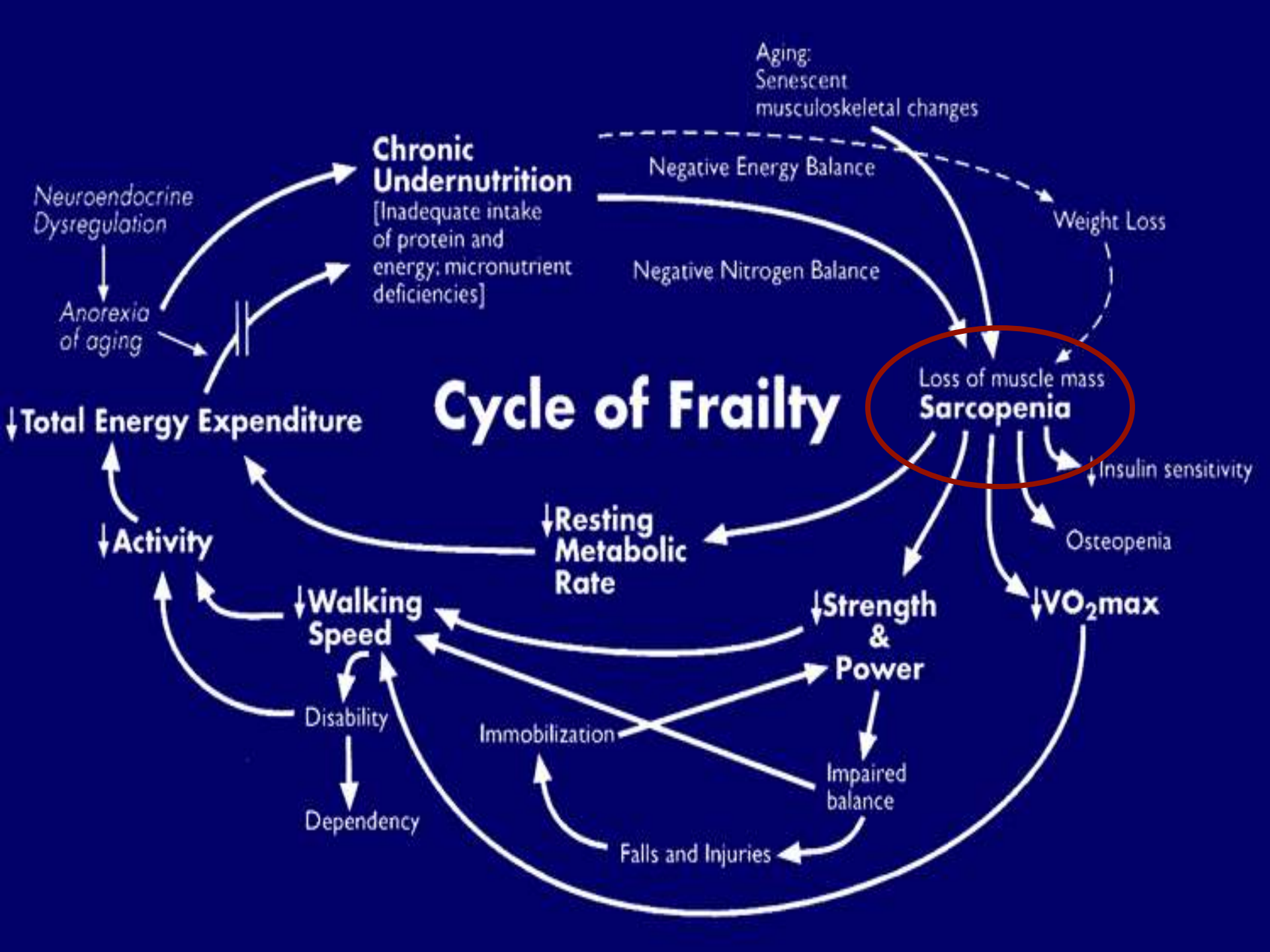
↓ masa ósea *(osteopenia)*

⇓

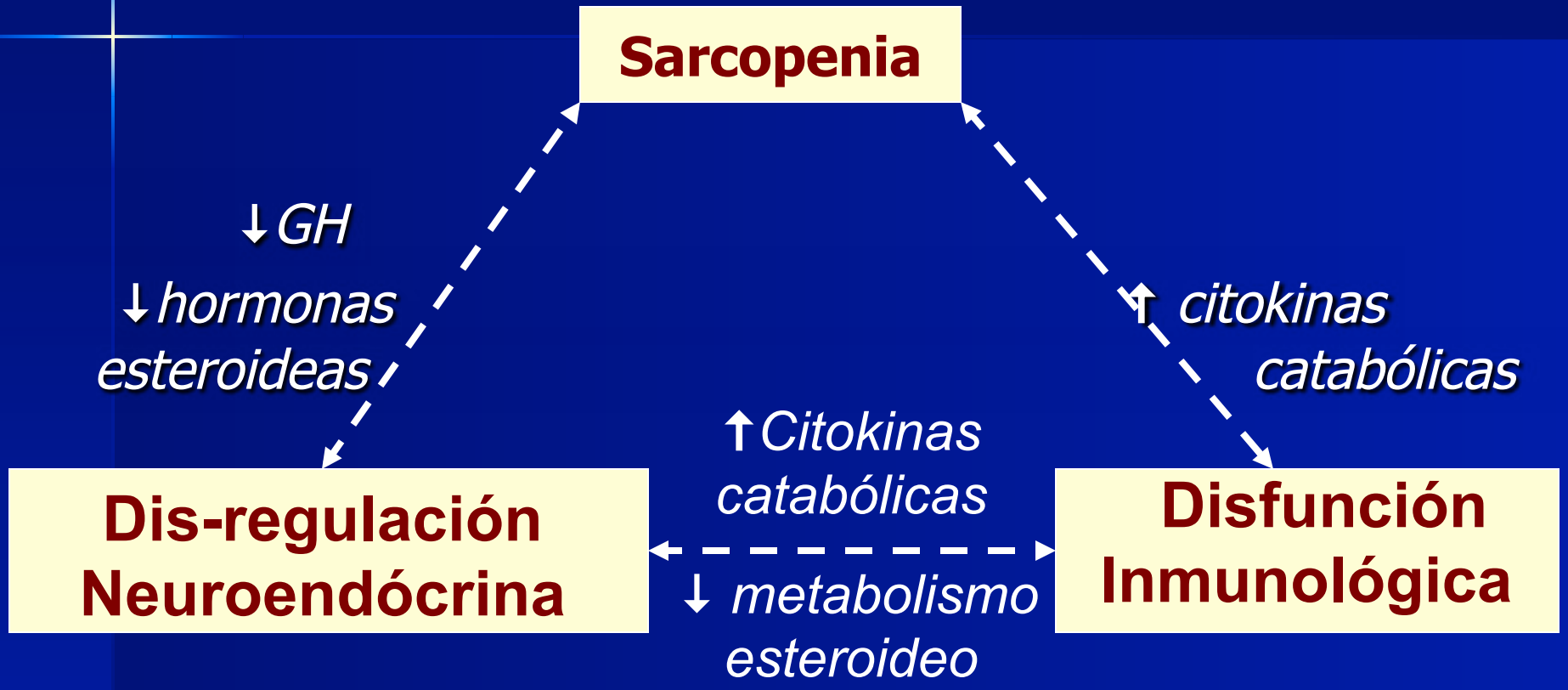
↓ ↓ fuerza muscular

↓ tolerancia al ejercicio y al esfuerzo

FRIED L et al In: HAZZARD W New York 1998: 1387-1402


Aging:
Senescent
musculoskeletal changes
Chronic
Undernutrition
[Inadequate intake
of protein and
energy; micronutrient
deficiencies]
Negative Energy Balance
Weight Loss
Neuroendocrine
Dysregulation
Anorexia
of aging
Negative Nitrogen Balance
Loss of muscle mass
Sarcopenia
Cycle of Frailty
↓Total Energy Expenditure
↓Insulin sensitivity
↓Resting
Metabolic
Rate
↓Activity
Osteopenia
↓Walking
Speed
↓Strength
&
Power
↓VO2max
Disability
Immobilization
Impaired
balance
Dependency
Falls and Injuries

A la fragilidad por la desnutrición.



WALSTON J et al Med Clin North Am 1999; 83: 1173-94

Efectos del ejercicio sobre la función muscular

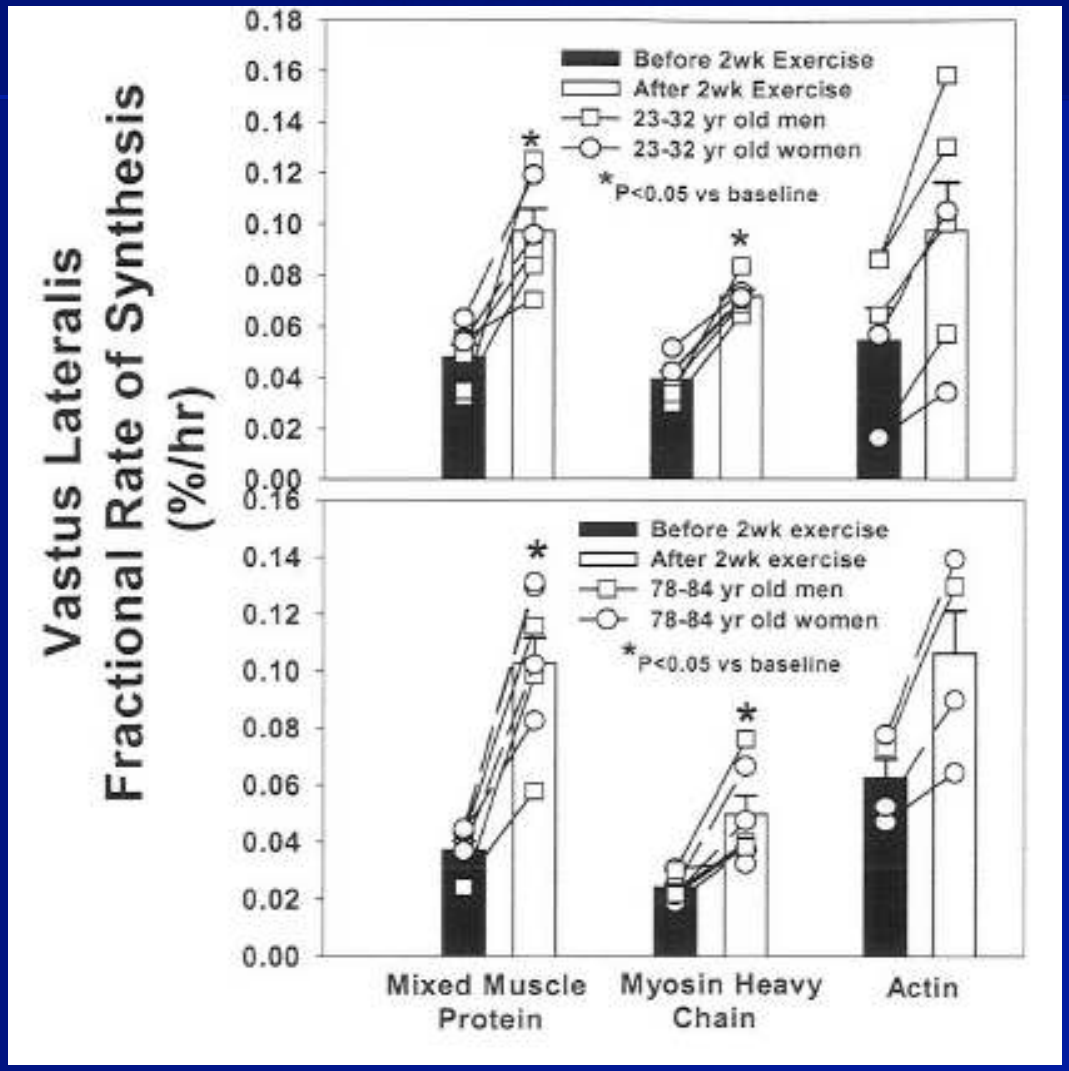
- Sarcopenia: Desequilibrio entre el índice de síntesis de proteína muscular y la proteolisis muscular.
- La capacidad de incrementar síntesis proteica con el ejercicio parece mantenerse con la edad.
- Esto parece ser cierto inclusive en el paciente frágil.

Yarashesky KE. J. Gerontol 2003; 58 A (10): 918-922

Efectos del ejercicio

- **Factores contribuyentes**
  - Envejecimiento
  - Enfermedad crónica
  - Nutrición
  - Inactividad
- **Resultados**
  - Disminución en masa muscular
  - Disminución en fuerza muscular
  - Disminución flexibilidad
  - Balance
  - Coordinación neuromuscular
  - Función cardiovascular

Efectos del ejercicio sobre la función muscular.



Yarashesky KE. J. Gerontol 2003; 58 A (10): 918-922

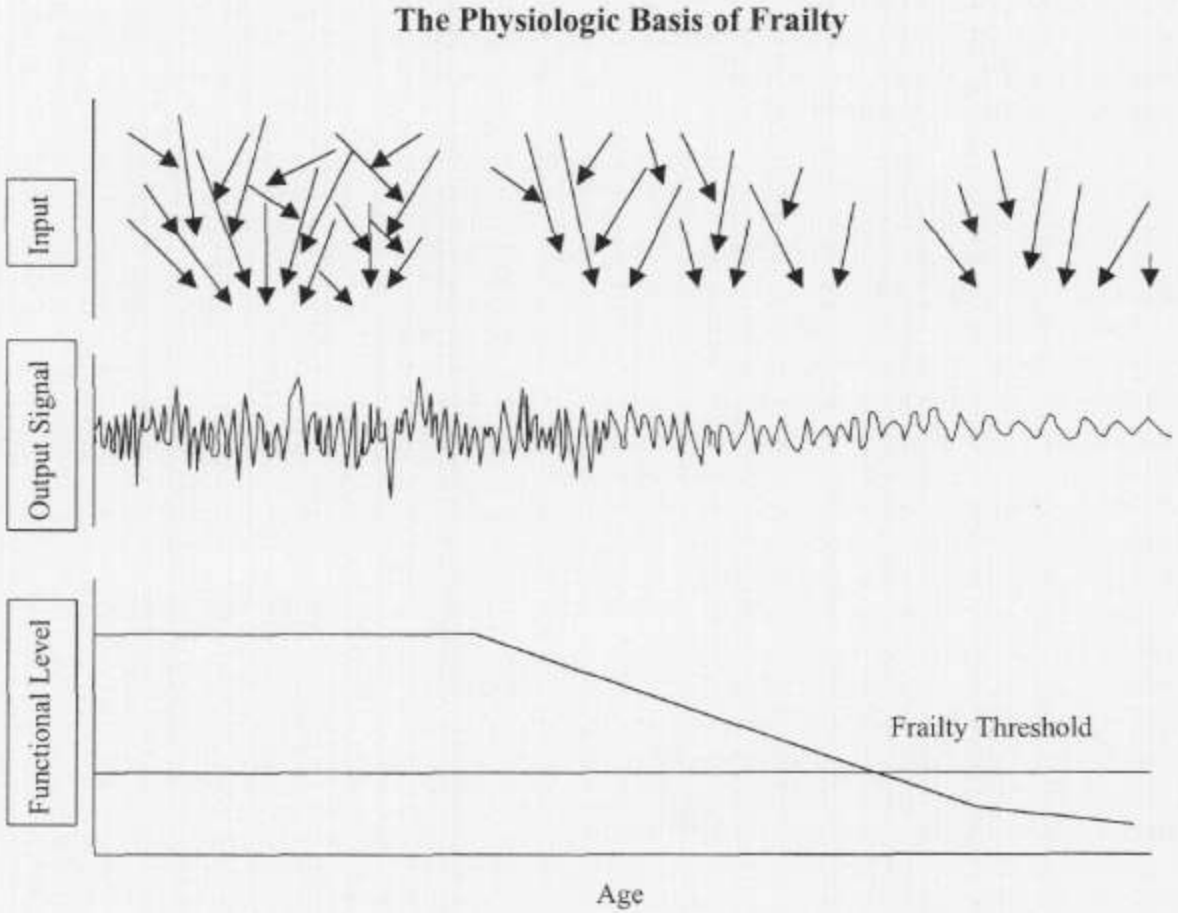


Figure 6. The physiologic basis of frailty. Multiple interacting physiologic inputs (top) produce highly irregular, complex dynamics (middle), which impart a high level of functionality (bottom) on an organism. As the inputs and their connections degrade with age, the output signal becomes more regular and less complex, resulting in functional decline. Ultimately, with continued loss of physiologic complexity, function may fall to the critical level below which an organism can no longer adapt to stress (the frailty threshold).

Lewis A Lipsitz. **Dynamics of stability: The physiologic basis of functional health and frailty.** *J Gerontol;* 2002; 57A, 3; 115-125



Relación transversal de la fragilidad con algunos marcadores:

- Inflamación
  - PRC: Actúa a través de la IL 6
- Metabolismo
  - Resistencia a la insulina
  - Lípidos
- Marcadores de coagulación

Walston J et al. Arch Intern Med 2002

Biomarcadores inflamatorios

Characteristic	Not Frail (n=2289)	Intermediate (n=2147)	Frail (n=299)	P Value
C-reactive protein (mg/L)	2.7 (4.0)	3.7 (6.5)	5.5 (9.8)	<.001
Fibrinogen (mg/dL)	313.3 (60.9)	324.1 (66.7)	340.7 (78.6)	<.001
Factor VII (mg/dL)	124.0 (28.3)	125.5 (29.4)	124.9 (33.1)	.42
Factor VIII (mg/dL)	118.6 (34.6)	123.3 (37.8)	137.9 (44.8)	<.001

Walston J et al. Arch Intern Med 2002

Biomarcadores metabólicos

Characteristic	Not Frail (n=2289)	Intermediate (n=2147)	Frail (n=299)	P Value
Fasting Glucose level (mg/L)	107.3 (28.8)	111.4 (34.8)	119.8 (57.2)	<.001
2-hour Glucose level (mg/dL)	141.4 (55.6)	151.4 (59.3)	160.6 (65.0)	<.001
Fasting Insulin level (IU/mL)	15.8 (23.8)	18.2 (26.5)	18.0 (29.9)	.001
2-hour Insulin level (IU/mL)	79.9 (61.7)	87.5 (64.8)	89.0 (63.6)	<.001

Walston J et al. Arch Intern Med 2002

Marcadores de coagulación

Markers of Clotting Process	Not Frail (n=165)	Intermediate (n=186)	Frail (n=29)	P Value
PAP Complex (mno/L)	6.2 (2.8)	6.4 (2.5)	9.3 (6.3)	<.011
Fibrinopeptide A (ng/mL)	7.2 (39)	12.0 (42)	5.9 (5)	.57
Fragment 1.2 (mnol/L)	0.36 (0.18)	0.43 (0.54)	0.47 (0.28)	.06
D Dimer (ng/mL)	224 (258)	272 (361)	647 (1033)	<.001
Factor XI (nmol/L)	0.80 (1.8)	1.1 (2.6)	1.8 (3.9)	.048

Walston J et al. Arch Intern Med 2002

Marcadores Endócrinos

	Frail (18)	Non-frail (33)
Age (yrs)	84.9 ± 6.7	81.3 ± 4.6
Gender (M:F)	(5:13)	(7:26)
BMI (kg/m^2)	24.2 ± 2.9	26.6 ± 3.7
% fat	33.8 ± 5.7	39.6 ± 7.2
Medical diagnoses	4.2 ± 1.7	3.0 ± 1.3
No. of medications	4.1 ± 2.5	3.2 ± 1.4

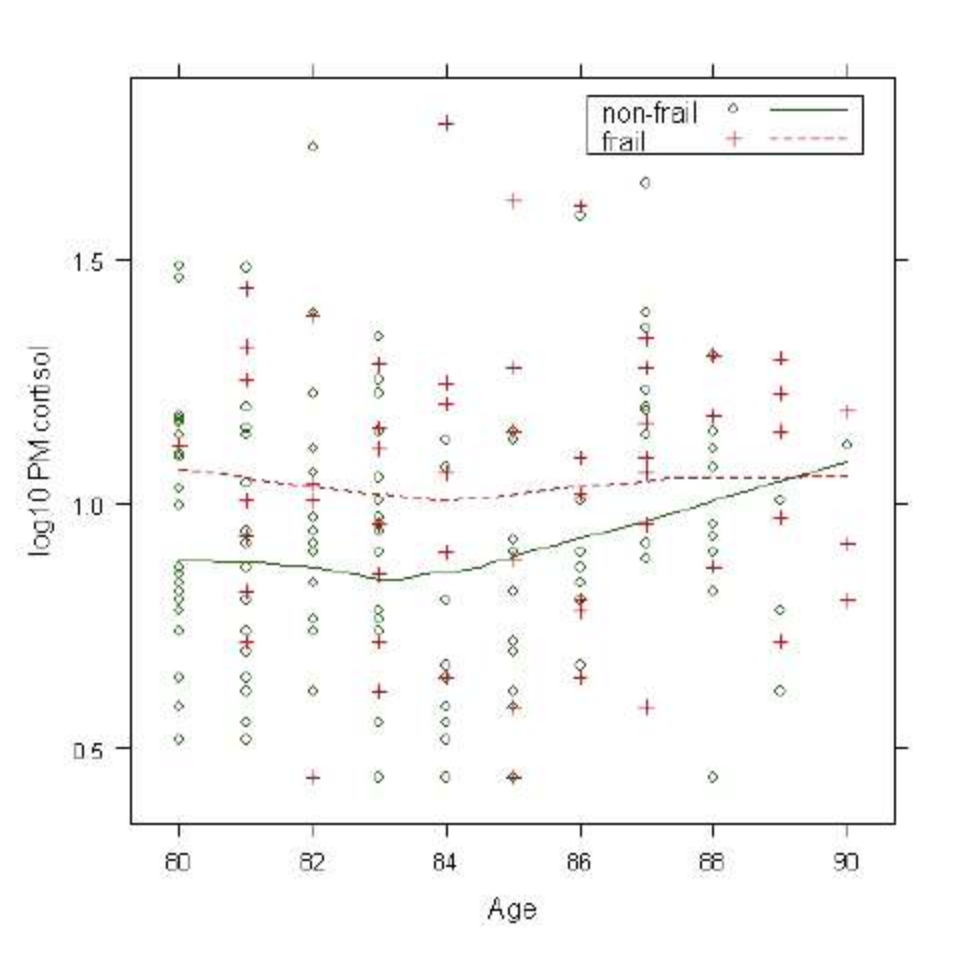
Leng et al. Aging Clin Exp Res 2004

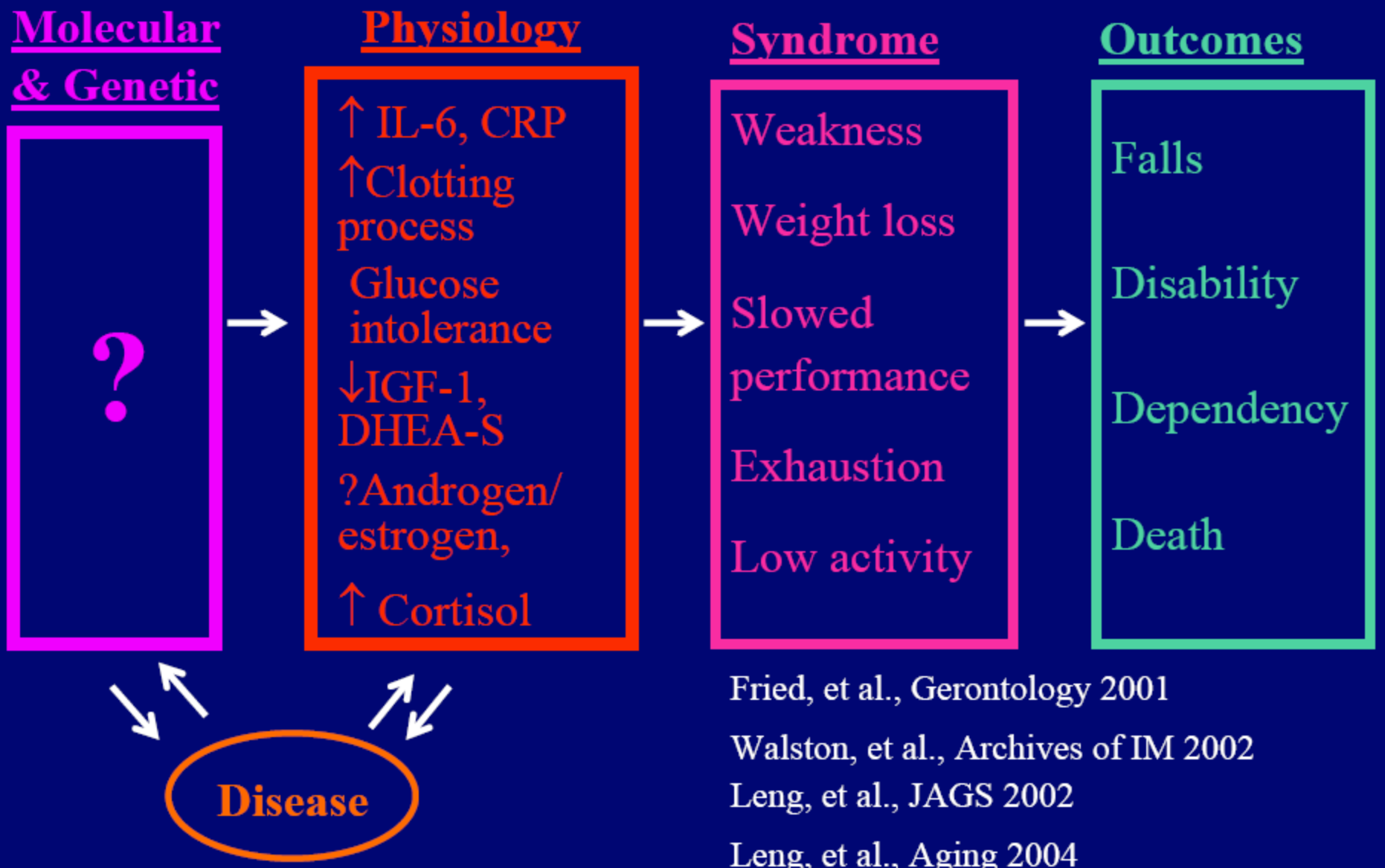
Marcadores Endocrinos

	Frail (18)	Non-frail (33)	P
IGF-1 (ng/mL)	87.5 ± 49.1	122.5 ± 47.4	0.02
DHEA-S (ug/mL)	0.30 ± 0.21	0.53 ± 0.25	0.02

Leng et al. Aging Clin Exp Res 2004

Cortisol





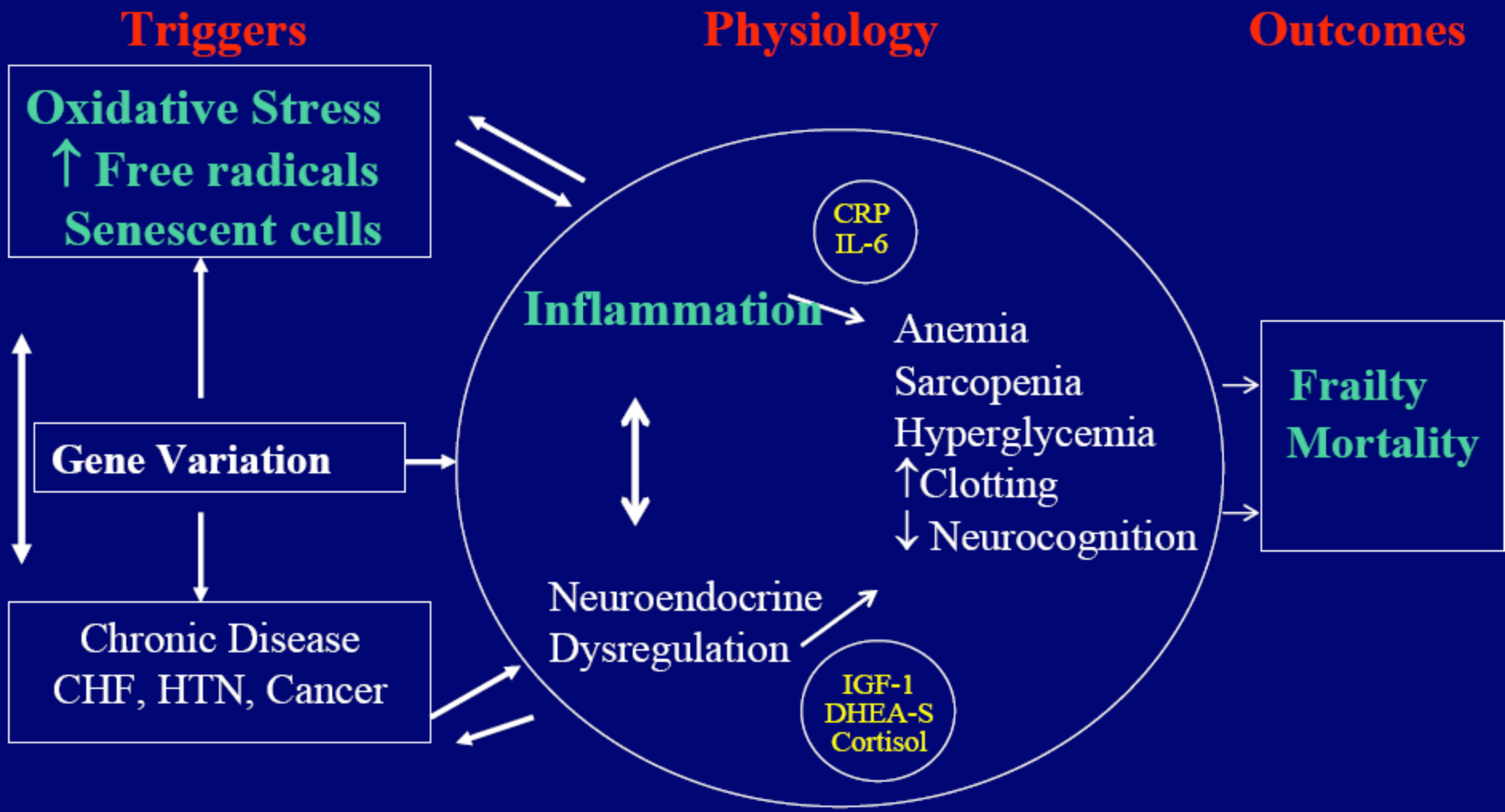
Fried, et al., Gerontology 2001

Walston, et al., Archives of IM 2002

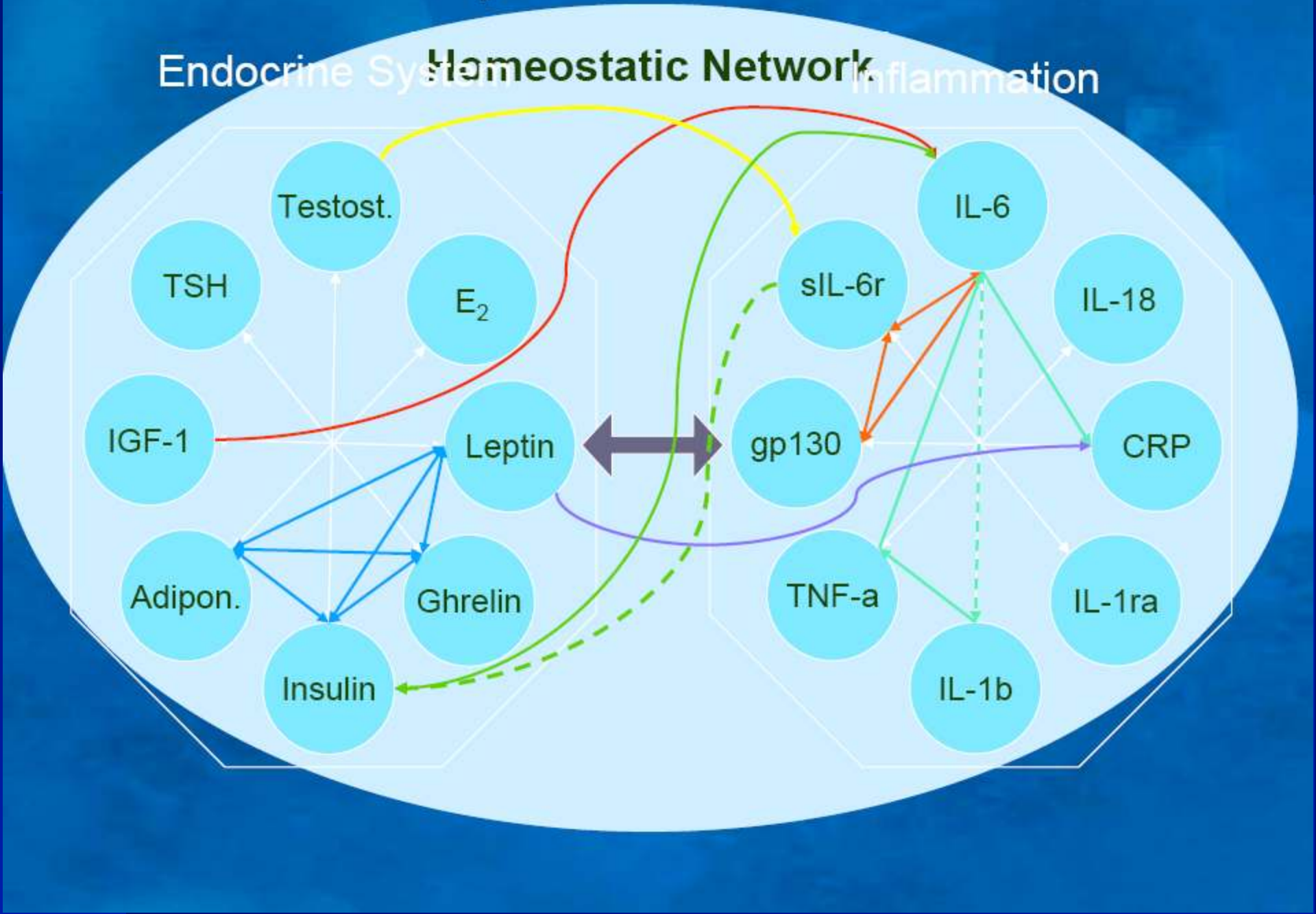
Leng, et al., JAGS 2002

Leng, et al., Aging 2004

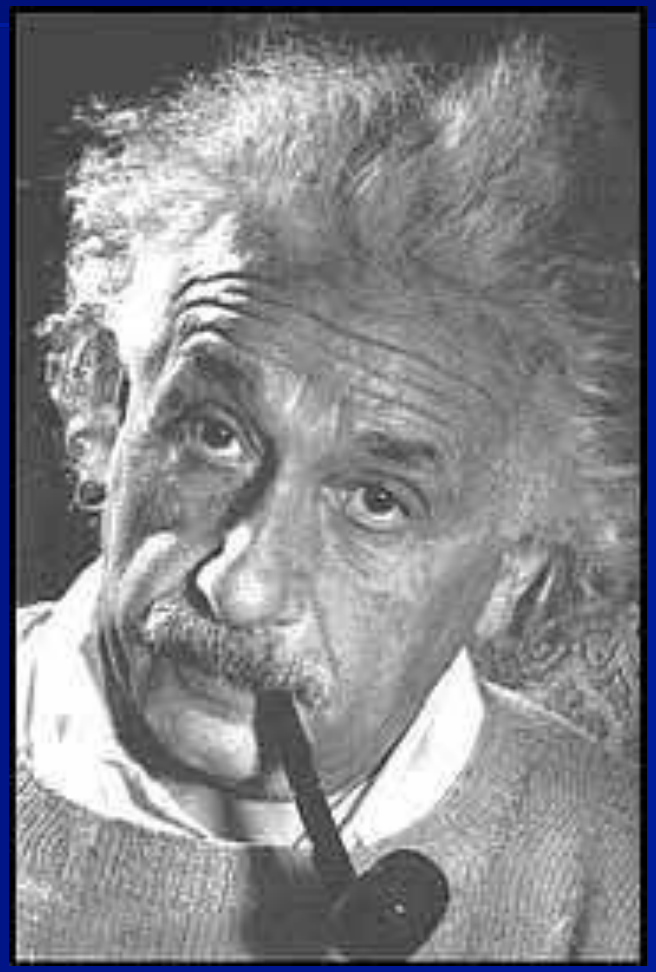
Modal Pathway to Adverse Outcomes



How Do the Different Components of the Homeostatic Network Interact?



Conclusiones



- Diferencia entre fragilidad y síndrome de fragilidad (Fragilidad física)
- En ambos los componentes biológicos son sumamente complejos
- Papel fundamental la nutrición y sarcopenia en la fragilidad física
- Papel fundamental la inflamación y disregulación endocrina en el estado de fragilidad