



ARTÍCULO ESPECIAL

Estudios longitudinales sobre envejecimiento: pasado, presente y futuro

Marco Inzitari

Hospital Sociosanitario Pere Virgili; Instituto del Envejecimiento, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2009

Aceptado el 8 de diciembre de 2009

On-line el 18 de febrero de 2010

Palabras clave:

Estudio longitudinal

Envejecimiento

Dependencia

Ensayos clínicos

Función física

RESUMEN

Los estudios longitudinales sobre envejecimiento han tenido un papel fundamental en el desarrollo de la Gerontología y de la Geriátría, y se han multiplicado en los últimos 30 años. Esta proliferación es debida a ventajas metodológicas de este tipo de diseño y a cuestiones íntimamente relacionadas con la propia Geriátría: para entender el complejo proceso del envejecimiento y las modificaciones clínicas y funcionales asociadas, es necesario un tiempo de exposición y, en consecuencia, una observación perspectiva y suficientemente larga. En este trabajo, además de aspectos históricos y metodológicos, analizamos posibles líneas de desarrollo futuro de los estudios longitudinales en el campo del envejecimiento.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Longitudinal studies on aging: Past, present and future

ABSTRACT

Longitudinal studies on aging have played an important role in the development of gerontology and geriatrics, and have multiplied in the last 30 years. This is related to methodological advantages of this type of design and to issues closely connected to geriatrics itself. The understanding of the complex process of aging and its associated clinical and functional consequences, which are usually slow, requires a sufficiently long observation and follow-up. In this article, along with historical and methodological aspects, we examine possible future lines development for longitudinal studies on ageing.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Longitudinal study

Aging

Dependency

Clinical trials

Physical function

Entre historia y actualidad

En febrero de 2009 el Gobierno de Estados Unidos lanzó el programa conocido como «Stimulus»¹, una inversión sin precedentes (10,4 billones de dólares) que posicionaba la investigación médica como uno de los motores para salir de la crisis económica y que, además, pretendía fomentar la ocupación. Sin embargo, los grandes estudios longitudinales estadounidenses continúan con su lucha perenne, endurecida durante la anterior administración, para «prolongar su propia esperanza de vida» y «envejecer de manera saludable», es decir, para extender los años de seguimiento y renovarse. Por su parte, los protagonistas, las personas mayores que participan en estos estudios, saben que casi cada año dedicarán un día entero entre entrevistas y pruebas, a veces incluso durante una breve hospitalización.

Una experiencia concreta: el personal de *staff* y el equipamiento del *Center for Aging and Population Health* (CAPH) de la Universidad de Pittsburgh, por ejemplo, están dedicados exclusivamente a las evaluaciones de al menos cuatro grandes

estudios epidemiológicos longitudinales multicéntricos. Cada estudio se dirige a un aspecto diferente del envejecimiento, como por ejemplo la salud cardiovascular, la composición corporal o la osteoporosis, pero todos están enmarcados en una evaluación básica estandarizada multidimensional geriátrica. Quizás el más conocido sea el *Cardiovascular Health Study* (CHS)², que ha producido resultados históricos para la evolución de la Geriátría moderna, como la transposición operativa del concepto de «fragilidad»³. Gracias a la disponibilidad de una evaluación multidimensional se ha podido investigar sobre aspectos diferentes, como el deterioro cognitivo⁴ y físico (tanto su relación con las enfermedades cardiovasculares⁵ como el estudio de los factores predictivos de un envejecimiento saludable⁶, etc.), e incluso examinar la relación entre enfermedades y estado socioeconómico⁷. El CHS ya ha llegado a la «mayoría de edad» con sus 18 años de seguimiento. Otros, como el *Baltimore Longitudinal Study on Aging* (BLSA)⁸ (1958), incluso han pasado las «bodas de oro».

Quien planificó estos estudios hace cincuenta años tuvo una visión a largo plazo: como base tenían los conceptos que el envejecimiento cronológico no corresponde necesariamente al biológico y la edad no conlleva obligatoriamente a enfermedades

Correo electrónico: minzitari@perevirgili.catsalut.net

y a discapacidad. El concepto de estudio longitudinal no es exclusivo de la Geriátrica y Gerontología, pero la influencia mutua entre estos primeros grandes estudios y la práctica clínica geriátrica fue notable, sobre todo por la transposición de los conceptos de «multidimensionalidad» e «interdisciplinariedad» desde la clínica hasta la investigación y viceversa.

Importancia del abordaje longitudinal

La comprensión del proceso de envejecimiento necesita inevitablemente de estudios longitudinales por dos órdenes distintos de razones, unas más generales vinculadas a ventajas metodológicas propias de este tipo de estudios y otras relacionadas con la misma Geriátrica.

Si nos referimos al primer orden de razones, el abordaje longitudinal con evaluaciones repetidas en el tiempo es esencial para obtener datos fiables sobre prevalencia (en los diferentes cortes transversales) y, sobre todo, sobre incidencia e historia natural de las enfermedades. Los estudios longitudinales permiten analizar correctamente la relación temporal entre factores de exposición y *outcomes*, minimizando el efecto de factores de confusión. Esto es particularmente importante en estudios sobre personas mayores, ya que múltiples enfermedades y factores de riesgo coexisten, y esto genera un riesgo de «circularidad»: por ejemplo, la relación causal entre vida sedentaria y discapacidad no se podría confirmar en un estudio transversal, ya que la misma discapacidad podría determinar una reducción de la actividad física. Así que para aclarar la dirección de la relación es necesario un análisis longitudinal. Las aplicaciones prácticas de este tipo de metodología son muchas. Entre otras, la identificación de factores de riesgo para *outcomes* determinados que, como consecuencia práctica, ha determinado la validación de algunos parámetros o medidas, como instrumentos de cribaje a nivel clínico, de población o para sucesiva investigación. También permiten la investigación sobre los mecanismos fisiopatológicos a través de análisis de «mediación», que consisten en individualizar las variables que modifican la asociación longitudinal entre los factores de riesgo y el *outcome*.

Respecto al segundo orden de razones que justifican la importancia de estos estudios, el mismo concepto temporal del envejecimiento incorpora la presencia intrínseca de la perspectiva longitudinal. Además, el envejecimiento como resultado de la adaptación del organismo a factores «estresantes» internos y externos a lo largo de la vida es generalmente un proceso lento. Por esta razón, para entender sus consecuencias negativas crónicas (desarrollo de discapacidad en múltiples dominios) es necesario un tiempo de exposición y una observación suficientemente larga. También es importante empezar la observación antes que la muestra alcance la vejez: la exposición a los factores de riesgo ambientales o conductuales (vida sedentaria, nutrición, tabaquismo, etc.) desde la edad adulta (*middle age*) tiene un impacto muy importante^{9,10}. Observar en un plazo suficientemente largo es todavía más importante si se considera que el impacto de un mismo factor de riesgo se puede modificar con el envejecimiento. Ejemplo clásico es la asociación entre estado nutricional y diferentes *outcomes*, incluso geriátricos, que se va modificando con la edad, siendo la malnutrición en edad avanzada el factor de riesgo frente a la obesidad en la edad adulta («paradoja de la obesidad»¹¹). Un patrón similar se observa en la relación entre presión arterial y deterioro cognitivo¹². Ya hemos comentado que en el estudio del envejecimiento es fundamental para minimizar los factores de confusión. No siempre es fácil. Por ejemplo, en el caso de la composición corporal se ha sugerido que otros factores o enfermedades crónicas podrían ser responsables de los eventos adversos y al mismo tiempo determinar una

reducción de la aportación nutricional durante el envejecimiento, mientras en caso de la reducción de la presión arterial y el deterioro cognitivo, las mismas enfermedades crónicas, junto con los efectos precoces del deterioro cognitivo, podrían determinar una alteración de los niveles de presión. Estos fenómenos se definen «causalidad inversa» (*reverse causality*), y muestran la dificultad de tener en cuenta todos los factores de confusión posibles.

Entre otras limitaciones de los estudios, está la reducción progresiva de la muestra durante el seguimiento con la pérdida, a menudo, de aquellos participantes que tienen niveles más altos de factores de riesgo, hecho que puede limitar la inferencia de los resultados.

Globalización de la investigación: similitudes y diferencias entre estudios

Los estudios longitudinales sobre envejecimiento se han multiplicado en los últimos 30 años. Ya se podría hablar de «globalización» de este tipo de investigaciones: muchos países en diferentes continentes ya tienen estudios longitudinales sobre envejecimiento con evaluaciones comparables, incluso España¹³. Esto facilita el poder realizar trabajos de validación externa o perseguir la confirmación de hipótesis sugeridas en estudios previos en muestras equiparables, pero con «latitud» diferente^{14,15}.

Las diferencias entre los estudios longitudinales sobre envejecimiento son muchas. Aunque sea evidente la trascendencia de grandes estudios con muestras representativas de ancianos de la comunidad, como los que hemos mencionado más arriba, también es cierto que suponen costes elevados (por la amplitud de la muestra y el tiempo de seguimiento). Estudios longitudinales más pequeños, que se enfocan a poblaciones frágiles o institucionalizadas, también son importantes para aportar contribuciones metodológicamente rigurosas sobre el desarrollo de síndromes geriátricos o de otros problemas específicos. Éste es el caso de algunos estudios españoles, como el NonaSantfeliu, centrado en los nonagenarios (*oldest old*)¹⁶. La ventaja que aportan es que las muestras son más pequeñas y se necesita un tiempo de exposición reducido, ya que la incidencia esperada de eventos es más alta respecto a lo que se verifica en la población anciana general.

Líneas futuras de desarrollo: mecanismos biológicos y ensayos clínicos

Muchos aspectos del proceso de envejecimiento y de sus consecuencias quedan por aclarar. Nuevas líneas, ya muy actuales, pasan por profundizar en la investigación sobre fisiopatología y etiología de fragilidad y discapacidad en el anciano, incluyendo aspectos biológicos y genéticos¹⁷, que podrían actuar como factores de riesgo o incluso como protectores contra la exposición ambiental (seguimos preguntándonos, por ejemplo, ¿por qué algunos individuos mantienen una vida saludable, a veces de forma excepcional, a pesar de haber tenido exposición a factores de riesgo?).

Otro aspecto clave que hace determinantes a los estudios longitudinales es su utilidad en el diseño de estudios de intervención controlados y aleatorizados. En la Medicina basada en la evidencia los ensayos clínicos representan la evidencia más válida sobre las relaciones causales, ya que la aleatorización minimiza la probabilidad de que variables de confusión, tanto factores conocidos como desconocidos o no medidos, puedan explicar las diferencias en los resultados entre los grupos comparados. Los ensayos clínicos representan también el banco de pruebas para demostrar si intervenciones específicas son efectivas y trasladables a la práctica, y proporcionan una estimación de la eficacia de la intervención (por ejemplo, el

número necesario a tratar). Para algunas intervenciones, sobre todo farmacológicas, la experimentación animal puede ser considerada el primer eslabón en proponer la intervención. Para otras, como las intervenciones conductuales o sociales, o cuando no se pueda reproducir un modelo animal, el resultado de los estudios de observación puede sugerir y refinar la intervención para ensayos clínicos sucesivos. Como bien comentan Guralnik y Kritchevsky en una revisión muy reciente¹⁸, los estudios longitudinales proporcionan el «material intelectual crudo» para el diseño de ensayos clínicos, que incluye una hipótesis, una estimación de la frecuencia del *outcome*, la propuesta de intervención (incluso dosis y duración) y una estimación de la fuerza de la intervención. No siempre los ensayos clínicos acaban confirmando la evidencia derivada de los estudios longitudinales de observación, aunque ésta sea contundente. La falta de resultados sólidos en ensayos clínicos de suplementación nutricional es emblemática, ya que los estudios de observación habían sido consistentes en mostrar el efecto negativo del déficit de diferentes nutrientes sobre varios aspectos relacionados con el envejecimiento (por ejemplo, del déficit de vitamina E sobre la función cognitiva^{19,20}). La razón depende de muchos factores, incluso diferencias de metodología entre los dos tipos de estudios, de observación y de intervención: normalmente los estudios de intervención no contemplan la complejidad y la multifactorialidad de los determinantes del envejecimiento (en otras palabras, se puede pensar que «restaurando» un solo parámetro del complejo mosaico del envejecimiento, en este caso a través de la suplementación de un nutriente, no se consigue ninguna mejora relevante). Tampoco los ensayos, habitualmente, plantean un seguimiento suficientemente largo para detectar efectos significativos de la intervención. Por otro lado, las observaciones efectuadas en los estudios longitudinales pueden ser la base para el diseño de ensayos clínicos, e incluso pueden llegar hasta la implementación de políticas sanitarias y sociales; por ejemplo, la observación que pruebas sencillas de función física son predictoras independientes del sucesivo empeoramiento de la discapacidad y de pérdida de autonomía en personas mayores inicialmente independientes²¹ ha sugerido su utilización como cribaje y como *outcome* en ensayos clínicos basados en el ejercicio físico²². Finalmente, estas mismas medidas se están testando a nivel de salud pública, por ejemplo, como cribaje de fragilidad en primaria con el objetivo de impulsar programas de prevención²³. Sin mencionar la importancia de los estudios epidemiológicos de incidencia para planificar servicios de salud, tanto asistenciales como preventivos.

Conclusión

Veinte años de seguimiento de una cohorte de exalumnos de la Universidad de Pensilvania permitieron a Fries et al una primera respuesta optimista a su hipótesis histórica acerca de la posibilidad de comprimir la discapacidad a pesar de que la esperanza de vida siga prolongándose²⁴. Estos resultados quedan por confirmar, y, como consecuencia, se tendrá que potenciar la búsqueda de estrategias eficaces para implementar las intervenciones conductuales (modificación de estilos de vida no saludables) a nivel de población. Muchos otros aspectos del proceso de envejecimiento quedan por aclarar. Entre las directrices principales está la necesidad, por un lado, de profundizar en el conocimiento sobre la fisiopatología que hay detrás de las consecuencias funcionales del envejecimiento a través de estudios longitudinales con técnicas de Biología Molecular y Genética. Por otro lado, la implementación de ensayos clínicos, farmacológicos o no, de los cuales a menudo los ancianos siguen quedando excluidos.

La investigación española sobre envejecimiento ha avanzado mucho. Sigue pendiente la asignatura de tener un gran estudio

longitudinal multicéntrico con una muestra representativa. No obstante los cincuenta años de retraso, hoy es posible capitalizar muchas experiencias internacionales para diseñar un estudio innovador.

Bibliografía

1. American Recovery & Reinvestment Act. [consultado 12/12/2009]. Disponible en: <http://www.nih.gov/recovery/>.
2. Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study: Design and rationale. *Ann Epidemiol.* 1991;1:263-276.
3. 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.
4. Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA.* 2002;288:1475-83.
5. Inzitari M, Naydeck BL, Newman AB. Coronary artery calcium and physical function in older adults: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1112-8.
6. Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, Ives DG, Cushman M, Strotmeyer ES, et al. Long-term function in an older cohort—the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:432-40.
7. Nordstrom CK, Diez Roux AV, Jackson SA, Gardin JM. The association of personal and neighborhood socioeconomic indicators with subclinical cardiovascular disease in an elderly cohort. *The cardiovascular health study. Soc Sci Med.* 2004;59:2139-47.
8. Ferrucci L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): A 50-year-long journey and plans for the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:1416-9.
9. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006;113:791-8.
10. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62:1556-60.
11. Fitzpatrick AL, Kuller LH, López OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth Jr WT, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 2009;66:336-42.
12. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
13. Suárez García FM, Pérez Martín A, Peiró Moreno S, García García FJ. Risk factors for 4-year mortality in older adults. Toledo Study. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2008;43:76-84.
14. Inzitari M, Baldereschi M, Di Carlo A, Di Bari M, Marchionni N, Scafato E, et al. Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: Results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:837-43.
15. Inzitari M, Newman AB, Yaffe K, Boudreau R, de Rekeneire N, Shorr R, et al. Gait speed predicts decline in attention and psychomotor speed in older adults: The health aging and body composition study. *Neuroepidemiology.* 2007;29:156-62.
16. Formiga F, Riera-Mestre A, Chivite D, Pujol R, Ferrer A, López-Soto A. Predictors of 3-year mortality in institutionalized nonagenarians: The NonaSantfeliu study. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10:444-6.
17. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA. 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.
18. Guralnik JM, Kritchevsky SB. Translating research to promote healthy aging: The complimentary role of longitudinal studies and clinical trials. *J Am Ger Soc.* 2009. In press.
19. Cherubini A, Martin A, Andres-Lacueva C, Di Iorio A, Lamponi M, Mecocci P, et al. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: The InCHIANTI study. *Neurobiol Aging.* 2005;26:987-94.
20. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005;352:2379-88.
21. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332:556-61.
22. Pahor M, Blair SN, Espeland M, Fielding R, Gill TM, Guralnik JM, et al. LIFE Study Investigators. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: Results of the lifestyle interventions and independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1157-65.
23. Bandinelli S, Lauretani F, Boscherini V, Gandi F, Pozzi M, Corsi AM, et al. A randomized, controlled trial of disability prevention in frail older patients screened in primary care: The FRASI study. Design and baseline evaluation. *Aging Clin Exp Res.* 2006;18:359-66.
24. Vita AJ, Terry RB, Hubert HB, Fries JF. Aging, health risks, and cumulative disability. *N Engl J Med.* 1998;338:1035-41.