



REVISIÓN

Anemia: ¿cuál es su relación con el síndrome de fragilidad en el anciano?



Abrar-Ahmad Zulfiqar, Noel Lorenzo Villalba* y Emmanuel Andres

Servicio de Medicina Interna, Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Hospital Universitario de Estrasburgo, Estrasburgo, Francia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2019

Aceptado el 19 de noviembre de 2019

On-line el 1 de abril de 2020

Palabras clave:

Anemia

Anciano

Síndrome de fragilidad

R E S U M E N

La anemia es frecuentemente encontrada de forma fortuita o en el contexto de un estudio por angina, disnea o astenia. Esta condición puede ser considerada un indicador del estatus de salud en el paciente anciano y ha sido relacionada con el síndrome de fragilidad en el anciano. Realizamos una revisión sistemática de los estudios publicados en la literatura relacionados con el síndrome de fragilidad en las bases de datos PubMed y Google Scholar en el período comprendido desde enero de 1999 a mayo de 2019. La búsqueda se restringió a los estudios publicados de anemia en ancianos y su relación con el síndrome de fragilidad. La anemia parece formar parte del proceso de inmunosenescencia que puede explicar el síndrome de fragilidad asociado a trastornos metabólicos, endocrinos e inflamatorios. No podemos precisar si la anemia es responsable de la fragilidad o si es el resultado de esta.

© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anaemia: What is its relationship with the frailty syndrome in elderly patients?

A B S T R A C T

Anaemia is often unexpectedly found, or in a context of investigations into a chest pain, dyspnoea, or weakness. This disorder can be considered an indicator of health status in elderly patients, and has been related to the frailty syndrome. A systematic review was conducted on the studies published in PubMed and Google Scholar databases in the period from January 1999 to May 2019. The search was limited to those studies published regarding anaemia and its relationship to the frailty syndrome. Anaemia seems to be part of the immunosenescence process that can explain frailty syndrome in association with other metabolism, endocrine, and inflammatory disorders. It was unable to be determined if anaemia is responsible for frailty or a result of it.

© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Anaemia

Elderly

Frailty syndrome

Introducción

La OMS define la anemia como unas cifras de hemoglobina inferiores a 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres. El límite inferior de hemoglobina considerado como normal en sujetos ancianos es de 12 g/dL para ambos sexos como resultado de la disminución de la testosterona y, consecuentemente, de la eritropoyesis en hombres.

La anemia es frecuentemente encontrada de forma fortuita o en el contexto de un estudio por angina, disnea o astenia. Esta condición puede ser considerada un indicador del estatus de salud en el

paciente anciano. Algunos autores han relacionado la presencia de anemia con una reducción significativa de la esperanza de vida de aproximadamente 5 años y con la disminución de las capacidades motoras en sujetos añosos¹.

Se ha descrito una prevalencia de anemia del 11% en hombres y del 10,2% en mujeres de edades superiores a 65 años, lo que hace de esta entidad una dolencia frecuente. Estas cifras de prevalencia pueden elevarse hasta un 20% en sujetos de más de 85 años y se incrementa en alrededor de un 40% en aquellos institucionalizados².

Algunos factores de riesgo de fragilidad han sido claramente identificados y estos incluyen la institucionalización, el bajo estatus socioeconómico y la presencia de pluripatología. La anemia reduce la autonomía de los ancianos, lo que conlleva una dependencia. Los

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noellorenzo@gmail.com (N. Lorenzo Villalba).

estudios WHAS ?Women's Health and Aging Study?, EPESE ?Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly? y el Chianti concluyen de forma unánime que la presencia de anemia en pacientes mayores de 65 años se asocia a una reducción del IADL y de la autonomía³. Como consecuencia, el tratamiento de la anemia podría mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

El adulto anciano se enfrenta a lo que se conceptúa actualmente como síndrome de fragilidad. Este es un concepto dinámico y multifactorial que incluye factores físicos, fisiológicos, biológicos, sociales y ambientales, lo que hace difícil un consenso conceptual. Sin embargo, todos los autores coinciden en el hecho de que es un factor de gran impacto en la morbimortalidad. Algunos factores causantes de fragilidad son reversibles, por lo que su prevención e identificación son de vital importancia en salud pública. De acuerdo con la HAS (la autoridad de salud pública en Francia), se pueden distinguir 2 modelos de fragilidad en la literatura:

El modelo fenotípico, desarrollado por Linda Fried en los años 90 y que se basa en lo que llamamos fragilidad funcional. En este modelo, la sarcopenia ocupa un lugar preponderante, afectando entre el 30 y el 40% de los pacientes mayores de 65 años en todo el mundo⁴.

El modelo clínico, desarrollado por el equipo canadiense de Rockwood y que se basa en una visión multidimensional de la fragilidad, incluyendo factores físicos, fisiológicos y sociales, considerados en lo que llaman índice de fragilidad⁵.

Método

Realizamos una revisión sistemática de los estudios publicados en la literatura relacionados con el síndrome de fragilidad en las bases de datos PubMed y Google Scholar en el período comprendido desde enero de 1999 a mayo de 2019. La búsqueda se restringió a los estudios publicados de anemia en ancianos y su relación con el síndrome de fragilidad.

Discusión

La anemia es un hallazgo analítico frecuentemente observado en los pacientes ancianos y está asociado con un incremento de la fragilidad⁶, deterioro físico^{7,8}, deterioro cognitivo⁹, depresión¹⁰ e incremento de la mortalidad¹¹. Diferentes estudios han demostrado que la prevalencia de anemia varía en función de la población estudiada. El estudio NHANES III (1991-1994) demostró una prevalencia de anemia de alrededor de un 20% en sujetos institucionalizados mayores de 85 años¹².

El diagnóstico de anemia según los criterios de la OMS pueden variar desde un 8,1% hasta un 24,7% en sujetos de diferentes comunidades, entre un 31 y un 60% en pacientes institucionalizados y entre un 40 y un 70% en pacientes hospitalizados¹³. Esta entidad ha sido reconocida como un factor de riesgo de aparición de múltiples problemas de salud en el sujeto anciano, aunque los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estas asociaciones no han sido completamente establecidos. De hecho, se ha relacionado con un incremento del riesgo de caídas, hospitalización, deterioro cognitivo y mortalidad, así como una disminución de la fuerza muscular y el desempeño físico¹⁴. El impacto clínico incluye además disminución de la esperanza de vida y astenia, y un incremento de la dependencia funcional. Otros estudios han demostrado un incremento de las complicaciones terapéuticas, como la toxicidad posquimioterapia, muerte cardiovascular, insuficiencia cardiaca congestiva y demencia en sujetos añosos con anemia¹⁵.

Muchos estudios han demostrado que la anemia es un factor independiente de mortalidad en el sujeto anciano¹⁶. El riesgo de mortalidad se incrementa en mujeres de edades superiores o iguales a 65 años cuando los niveles de hemoglobina se sitúan por

debajo de 13,4 g/dL¹⁷. Sin embargo, el incremento de la dependencia funcional, definida como la incapacidad de vivir de forma autónoma, representa uno de los efectos más importantes de la anemia. Los estudios WHAS¹⁷, EPESE¹⁸ y Chianti¹⁹ demostraron que la anemia en sujetos mayores de 65 años se asociaba a un incremento de la morbilidad y a una disminución en la capacidad de desarrollar las actividades instrumentales de la vida diaria.

Anemia y deterioro funcional y cognitivo

Un estudio realizado en 2004 demostró una correlación entre los niveles de hemoglobina y el desempeño en 3 test cognitivos en mujeres que se encontraban en tratamiento activo con quimioterapia²⁰. Peters et al. demostraron en un estudio llevado a cabo en 2008 que la anemia es un factor independiente de desarrollo de demencia²¹ y de incremento de prevalencia de otros síndromes geriátricos. En este sentido, un estudio realizado ese mismo año en un centro de larga estancia, y que se denominó Study of anemia in long-term care ?SALT-, demostró que la anemia es un factor independiente de riesgo de caídas²².

Penninx et al. y Haslam et al. demostraron que la anemia se relaciona con una disminución de la fuerza de la muñeca y la fuerza en las extremidades¹⁸⁻²³. La prevalencia de dificultades en la deambulación fue inferior con concentraciones de hemoglobina superiores a 13 g/dL, pero se incrementaban de forma progresiva al descender los niveles de hemoglobina en mujeres ancianas institucionalizadas²⁴. Respecto a la correlación entre anemia y deterioro funcional, fundamentalmente en el área de las actividades instrumentales de la vida diaria, esta ha sido descrita en algunos estudios²⁵, pero no ha sido demostrada en otros²³. Aunque los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la asociación entre la presencia de anemia y el deterioro funcional no han sido completamente elucidados, algunas hipótesis plantean que esta es el resultado de la precaria oxigenación tisular de determinados órganos directamente involucrados en la capacidad funcional (cardiorrespiratorio, osteoarticular y neurológico). La inflamación ha sido igualmente evocada como un factor potencial en esta asociación^{26,27} como resultado de estudios que evaluaban la relación entre inflamación, inmunosenescencia y desarrollo de fragilidad.

En los sujetos ancianos, la anemia y el concepto de fragilidad han demostrado estar relacionados con los procesos inflamatorios crónicos que inducen cambios asociados con la inmunosenescencia y el estrés oxidativo²⁸. Una investigación reciente evoca la hipótesis de una interacción entre la inmunosenescencia, la inflamación y la anemia en sujetos ancianos, así como el rol y la importancia de ROS y la hepcidina, abriendo un nuevo campo en las estrategias terapéuticas²⁹. Otro estudio³⁰ demuestra que los bajos niveles de hemoglobina y plaquetas, así como unas cifras altas de creatinina, proteína C reactiva, IL-6 y linfocitos, son factores asociados a la fragilidad. Estos estudios recientes demuestran que el incremento de la fragilidad está asociado con la edad, el sexo, el nivel intelectual, la soledad, algunas comorbilidades y la presencia de síndromes geriátricos como caídas, dolor, tratamientos, estado nutricional, desempeño físico y cognitivo, anemia, insuficiencia renal y niveles de proteína C reactiva. Un estudio italiano realizó un análisis multivariable para demostrar que la presencia de trastornos neurológicos, cáncer, anemia e incapacidad/deficiencias se relaciona con la fragilidad³¹. El cáncer y la anemia, aunque relacionados con la fragilidad en el análisis multivariable, resultaron de menos utilidad en su definición al utilizar el multiple correspondence analysis³¹.

Un estudio de 2010 demostró una relación estadísticamente significativa en pacientes anémicos versus no anémicos en relación con el deterioro del estado funcional de acuerdo con la ADL de

Katz ($p=0,0001$), y del deterioro cognitivo de acuerdo con el MMS ($p=0,002$)³².

Algunos parámetros como la albúmina, el IMC y las comorbilidades fueron estadísticamente significativas en anémicos versus no anémicos. Este estudio se centraba en la habilidad de realización de las actividades de la vida diaria y demostró que en el grupo de pacientes anémicos estos eran más dependientes en términos de movilización, higiene y autonomía para vestirse. El nivel de dependencia en este grupo fue superior igualmente en la realización de otras actividades, tales como el baño, el uso de restaurante, subir escaleras y desplazarse. Sin embargo, la alimentación y el control de esfínteres no difirieron entre anémicos y no anémicos.

La prevalencia de anemia en nuestro estudio³³ fue similar a la reportada en la literatura: 51 versus 40-72% según Gaskell et al.¹³.

Nosotros utilizamos las 4 escalas más empleadas para evaluar la fragilidad actualmente: FRIED, SEGA, ADL e IADL. La relación entre la fragilidad y la anemia no resultó significativa; sin embargo, esta es solo una asociación y no pudimos concluir si la anemia causa la fragilidad o viceversa o si estas 2 condiciones aparecen al mismo tiempo como resultado de la presencia de otros factores. En nuestro estudio, la anemia resultó un marcador de fragilidad, independientemente de los niveles bajos de albúmina, la edad y el sexo.

Prevención

La identificación de los factores biológicos reversibles asociados a la fragilidad o prefragilidad podría prevenir la aparición de esta y sus consecuencias. Este enfoque preventivo tiene múltiples beneficios a nivel individual y social:

A nivel individual: mejora de la calidad de vida, retraso de la aparición de dependencia, prevención de la agudización de enfermedades crónicas y riesgo de caídas, hospitalizaciones, así como de hándicaps motores y cognitivos.

A nivel macrosocial: disminución del gasto financiero relacionado con la edad (reporte INDES) y disminución de la frecuencia y la estancia hospitalaria.

Fried et al.³⁴ siguieron a una cohorte de 5.317 pacientes americanos de más de 65 años durante 3 meses y demostraron que al comparar con pacientes ancianos no frágiles, los frágiles presentaban 5 veces mayor riesgo de dependencia, doble riesgo de caídas y hospitalización y 6 veces mayor riesgo de muerte, independientemente de las comorbilidades, el estilo de vida o las características psicosociales. Además, en el mismo estudio, mostraron que los ancianos frágiles eran más propensos al aislamiento social.

En el estudio de Winograd et al.³⁵, los investigadores siguieron a 985 individuos de más de 65 años durante un año. Los participantes fueron divididos en 3 categorías: autónomos, frágiles y muy enfermos, y demostraron que la fragilidad se relacionaba con la estancia hospitalaria (diferencia de 12 días entre los sujetos autónomos y los frágiles). Igualmente, en el estudio de Rockwood et al.³⁶ se demostró que los sujetos frágiles tenían 9 veces más riesgo de institucionalización comparados con los no frágiles.

Diferentes reportes publicados por IRDES resaltan un incremento del gasto público relacionado con los estados de fragilidad. Un reporte de junio de 2016 confirma un gasto de salud aproximado por persona de 2.600€ anuales. El gasto extrahospitalario de los pacientes prefrágiles incluye un gasto extra de 750€, mientras en un paciente frágil este se sitúa en 1.500€ por año. Este es el primer estudio en evaluar el gasto sanitario en relación con la fragilidad, aunque solo estaba enfocado a los pacientes ambulatorios; sin duda resulta necesario llevar a cabo estudios similares en el ámbito hospitalario y a largo plazo³⁷.

Conclusiones

Indiscutiblemente la anemia está asociada al síndrome de fragilidad en el anciano, a pesar de que la relación entre ambos elementos no ha sido completamente elucidada. De hecho, no podemos precisar si la anemia lleva a la fragilidad o viceversa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Chassagne P, Verdonck A, Druenes L, Landrin-Dutot I, Ménard JF, Doucet J, et al. [Normocytic anemia in the elderly. Should the cause of anemia systematically investigated independently of hemoglobin concentration?] French. *Rev Med Interne*. 2004;25:189–94.
- Levy C, Siguret V. L'anémie du sujet âgé: une étiologie peut en cacher une autre! *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2007;22:215–21.
- Baptista G, Savall A, Jausent A, Dupuy AM, Cristol JP, Jeandel C. Anémie du sujet âgé et inflammation chronique: un lien qui varie avec la fragilité. *Rev Med Interne*. 2009;30S:S23–84.
- 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.
- Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:738–43.
- Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Larbi A, Yap KB. Frailty in older persons: Multisystem risk factors and the Frailty Risk Index (FRI). *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:635–42.
- Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodríguez-Pérez JM, et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. *Ann Hematol*. 2014;93:2057–60.
- Contreras MM, Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Padrós G, Montero A. Grupo Octabaix. Profile and prognosis of patients over 85 years old with anemia living in the community. *Octabaix Study*. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:211–5.
- Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L. Anemia and risk of dementia in older adults: Findings from the Health ABC study. *Neurology*. 2013;81:528–33.
- Son SJ, Lee KS, Na DL, Seo SW, Kim CH, Kim JH, et al. Anemia associated with depressive symptoms in mild cognitive impairment with severe white matter hyperintensities. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24:161–7.
- Zakai NA, French B, Arnold AM, Newman AB, Fried LF, Robbins J, et al. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: The cardiovascular health study. *Am J Hematol*. 2013;88:5–9.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–8.
- Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
- Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Cavalieri M, Onder G, Mangani I, et al. Anemia and recovery from disability in activities of daily living in hospitalized older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:632–6.
- Balducci L. Anemia, fatigue and aging. *Transfus Clin Biol*. 2010;17:375–81.
- Stirewalt DL, Mhyre AJ, Marcondes M, Pogossova-Agadjanyan E, Abbasi N, Radich JP, et al. Tumour necrosis factor-induced gene expression in human marrow stroma: Clues to the pathophysiology of MDS? *Br J Haematol*. 2008;140:444–53.
- Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1811–6.
- Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:719–24.
- Ratain MJ, Schilsky RL, Choi KE, Guarnieri C, Grimmer D, Vogelzang NJ, et al. Adaptive control of etoposide administration: Impact of interpatient pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;45:226–33.
- Jacobsen PB, Garland LL, Booth-Jones M, Donovan KA, Thors CL, Winters E, et al. Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:7–18.
- Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:18.
- Pandya N, Bookhart B, Mody SH, Funk Orsini PA, Reardon G. Study of anemia in long-term care (SALT): Prevalence of anemia and its relationship with the risk of falls in nursing home residents. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2139–49.
- Haslam A, Hausman DB, Davey A, Elaine Cress M, Johnson MA, Poon LW. Associations of anemia and physical function in Georgia centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:2362–3.
- Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women.

- Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1257–64.
25. Aung KC, Feng L, Yap KB, Sitoh YY, Leong IY, Ng TP. Serum albumin and hemoglobin are associated with physical function in community-living older persons in Singapore. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:877–82.
 26. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, et al. Hemoglobin levels and skeletal muscle: Results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:249–54.
 27. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:261–6.
 28. Macciò A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia.* 2012;2012:563251.
 29. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging.* 2016;11:319–26.
 30. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabre M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatr Med.* 2016;7:531–7.
 31. Liotta G, O'Caomh R, Gilardi F, Proietti MG, Rocco G, Alvaro R, et al. Assessment of frailty in community-dwelling older adults residents in the Lazio region (Italy): A model to plan regional community-based services. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:1–7.
 32. Terekeci HM, Kucukardali Y, Onem Y, Erikci AA, Kucukardali B, Sahar B, et al. Relationship between anaemia and cognitive functions in elderly people. *Eur J Intern Med.* 2010;21:87–90.
 33. Zulfiqar AA, Sui Seng X, Gillibert A, Kadri N, Doucet J. Anemia and frailty in the elderly hospitalized in an acute unit: Preliminary results. *Eur J Intern Med.* 2017;38:e8–9.
 34. Fried LP, Ferrucci L, Darer J. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:255–63.
 35. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: Criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:778–84.
 36. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet.* 1999;353:205–6.
 37. Sirven N, Rapp T. Dépenses de santé, vieillissement et fragilité: le cas français. IRDES: rapport de juin 2016. Disponible en: <http://www.irdes.fr/recherche/documents-de-travail/071-depenses-de-sante-vieillissement-et-fragilite-le-cas-francais.pdf>.