



ORIGINAL

Anemia y fragilidad en ancianos españoles. Estudio FRADEA

José Luis Esquinas-Requena^{a,*}, Inmaculada García-Nogueras^b, Pablo Hernández-Zegarra^c, Pilar Atienzar-Núñez^d, Pedro Manuel Sánchez-Jurado^{d,e} y Pedro Abizanda^{d,e}

^a Servicio de Geriátría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Residencia San Vicente Paúl, Albacete, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^d Servicio de Geriátría, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^e CIBERFES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2020

Aceptado el 25 de enero de 2021

On-line el 24 de marzo de 2021

Palabras clave:

Anemia
Hemoglobina
Fragilidad
Anciano

R E S U M E N

Introducción: El objetivo de este trabajo fue examinar la prevalencia de anemia según el estado de fragilidad y analizar la relación entre anemia, concentración de hemoglobina y estado de fragilidad en una cohorte de ancianos españoles.

Material y métodos: Subestudio transversal de la cohorte FRADEA (Fragilidad y Dependencia en Albacete), un estudio de cohorte concurrente de base poblacional realizado en mayores de 69 años de Albacete (España). De los 993 participantes incluidos en la primera oleada, se seleccionaron 790 sujetos con datos válidos de anemia y fragilidad. La anemia se definió según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y de 12 g/dL en mujeres), y la fragilidad se evaluó empleando el fenotipo de Fried. La asociación entre anemia, niveles de hemoglobina y fragilidad se determinó mediante regresión logística binaria ajustado por edad, sexo, institucionalización, comorbilidad, estado cognitivo, índice de masa corporal, número de fármacos consumidos, creatinina, glucosa y recuento total de leucocitos.

Resultados: La edad media fue de 79 años. La prevalencia de anemia fue del 19,6%. La prevalencia de anemia fue significativamente mayor en sujetos frágiles (29,6%), comparada con los prefrágiles (16,6%) y robustos (6%), $p < 0,001$. Las concentraciones de hemoglobina media fueron significativamente menores en frágiles (12,7 g/dL), comparadas con los prefrágiles (13,5 g/dL) y robustos (14,4 g/dL), $p < 0,001$. En el modelo de regresión totalmente ajustado, la anemia se asoció con fragilidad (*odds ratio* [OR] 1,95; intervalo de confianza [IC] 95% 1,02-3,73, $p < 0,05$), y de igual manera, las concentraciones de hemoglobina mostraron asociación significativa con fragilidad (OR 0,79; IC 95% 0,66-0,96, $p < 0,05$).

Conclusión: La anemia en el anciano, definida según los criterios de la OMS, se asocia de manera independiente con fragilidad.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Anemia and frailty in older adults from Spain. The FRADEA Study

A B S T R A C T

Keywords:

Anemia
Hemoglobin
Frailty
Elderly

Introduction: The objective was to examine the prevalence of anemia according to the state of frailty and to analyze the relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in a cohort of Spanish older adults.

Material and methods: Cross-sectional substudy of the FRADEA (Frailty and Dependency in Albacete) cohort, a population-based concurrent cohort study conducted in people older than 69 years of Albacete (Spain). Of the 993 participants included in the first wave, 790 were selected with valid data on anemia and frailty. Anemia was defined according to the criteria of the World Health Organization (hemoglobin less than 13 g/dL in men and 12 g/dL in women). Frailty was assessed using the Fried's phenotype. The association between anemia, hemoglobin concentration and frailty was determined

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseluis.esquinas@hotmail.com (J.L. Esquinas-Requena).

by binary logistic regression adjusted for age, sex, educational level, institutionalization, comorbidity, cognitive status, body mass index, polypharmacy, creatinine, glucose and total white blood cell count.

Results: The mean age was 79 years. The prevalence of anemia was 19.6%. The prevalence of anemia was significantly higher in frail subjects (29.6%) compared to prefrail (16.6%) and robust ones (6%), $p < 0.001$. The average hemoglobin concentrations were significantly lower in frail (12.7 g/dL), compared to the prefrail (13.5 g/dL) and robust participants (14.4 g/dL), $p < 0.001$. In the fully adjusted regression model, anemia was associated with frailty (OR 1.95; 95% CI: 1.02–3.73, $p < 0.05$), and similarly, the average hemoglobin concentrations showed a significant association with frailty (OR 0.79; 95% CI: 0.66–0.96, $p < 0.05$).

Conclusion: Anemia in older adults, defined according to WHO criteria, is independently associated with frailty.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La anemia en el adulto mayor se está convirtiendo en un problema de salud global que repercute negativamente en la calidad de vida de una población cada vez más longeva.

Atendiendo a los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, encontramos una prevalencia de alrededor del 10–12% en adultos mayores de 65 años que viven en la comunidad, llegando a cifras de hasta el 20–30% en mayores de 85 años^{2,3}. Numerosos trabajos han demostrado que cualquier grado de anemia en el anciano es predictor independiente de múltiples eventos adversos en salud, tales como mortalidad^{3–8} y discapacidad^{9–11}, además de un elevado coste sanitario¹².

La fragilidad es definida como un estado caracterizado por un declinar progresivo de los sistemas fisiológicos, relacionado con el envejecimiento que resulta en una reducción de la capacidad intrínseca y que confiere una extrema vulnerabilidad a estresores, aumentando el riesgo de presentar eventos adversos de salud^{13,14}. Con una tasa de prevalencia cercana al 11% en mayores de 65 años independientes de la comunidad¹⁵, su verdadera importancia radica en que es un poderoso predictor de resultados graves de salud en esta población^{16,17}.

Ambas condiciones describen un estado de deficiencia y desequilibrio en sistemas vitales que favorecen una situación de vulnerabilidad en el adulto mayor¹⁸, y se ha demostrado que su interacción puede aumentar el riesgo de resultados graves, tales como mortalidad⁸. Sin embargo, la fisiopatología de la anemia en la fragilidad sigue sin estar clara, aunque se ha propuesto que pudieran compartir mecanismos patogénicos comunes como la sarcopenia^{10,19–23} o la inflamación de bajo grado^{18,24,25}.

La necesidad de un mejor conocimiento acerca de la relación entre ambos síndromes ha dado lugar, en los últimos años, a la aparición de múltiples trabajos en diferentes cohortes internacionales^{26–31}, y a la reciente publicación de una revisión sistemática y metaanálisis al respecto³². Sin embargo, en nuestro país existe una importante escasez de trabajos e investigación acerca de esta asociación.

Por todo ello, el objetivo del presente trabajo fue examinar la prevalencia de anemia, según el estado de fragilidad y explorar la asociación entre anemia, concentración de hemoglobina y fragilidad en una cohorte de ancianos españoles.

Material y métodos

Diseño del estudio

Nuestro trabajo es un subestudio transversal del primer corte del estudio FRADEA, un estudio de cohortes concurrente de base poblacional. El razonamiento, diseño, metodología, selección y características basales han sido publicados previamente³³.

Sujetos y ámbito de estudio

Se seleccionó mediante un muestreo aleatorio, estratificado por edad y sexo a partir de la base de datos de tarjeta sanitaria ($n = 18.137$), una muestra representativa de sujetos de 70 o más años ($n = 1.172$), residentes en la ciudad de Albacete durante al menos tres meses al año. Se obtuvo así una muestra aleatoria de personas mayores en cada uno de los siguientes cuatro estratos: hombres y mujeres con edades inferiores o superiores a 80 años, a partir de 70, manteniendo las proporciones de la población de referencia. De ellos, aceptaron participar 993 (84,7%) y rechazaron 179 (15,3%). El único criterio de exclusión fue la negativa a participar en el estudio o no firmar el consentimiento informado por escrito. De los 993 participantes incluidos en la primera oleada, se seleccionaron aquellos participantes con datos válidos de anemia y fragilidad, obteniendo una muestra total de 790 sujetos. No dispusimos de datos válidos para dichas variables en 203 casos (20,4% del total de la muestra de la cohorte FRADEA inicial).

Variables del estudio

Anemia

Las concentraciones de hemoglobina (g/dL) se midieron mediante un analizador hematológico ADVIA automatizado 2120i (Siemen). Se definió anemia como una concentración de hemoglobina inferior a 13 g/dL en los hombres y a 12 g/dL en mujeres, siendo los puntos de corte de hemoglobina reconocidos por la OMS¹ y se analizó como variable cualitativa.

Fragilidad

El estado de fragilidad se evaluó según los criterios propuestos por Fried³⁴, aunque con algunas modificaciones. Éstos fueron:

- 1) Pérdida de peso no intencionada, igual o superior a 4,6 kg, o igual o superior al 5% del peso corporal en el último año.
- 2) Cansancio autorreferido con base en la respuesta a dos preguntas de la escala CES-D, según original de Fried.
- 3) Nivel de actividad física bajo, utilizando como instrumento Calcumed®, en lugar del *Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire* (MLTAQ) utilizado por Fried, pero también utilizando los mismos puntos de corte originales.
- 4) Lentitud, mediante velocidad para caminar 4 m, inferior al percentil 20 y ajustado para sexo y altura, según los valores originales de Fried.
- 5) Debilidad, según medición de la fuerza prensora de mano dominante con dinamómetro de JAMAR, por debajo del percentil 20 ajustado por sexo e índice de masa corporal, según valores originales de Fried.

Se consideró que los sujetos eran frágiles cuando presentaban tres o más de los cinco criterios referidos, prefrágiles si presentaban uno o dos criterios, y robustos si no presentaban ninguno.

Covariables

Se recogieron la edad, el sexo y la institucionalización. La discapacidad para actividades básicas de la vida diaria (ABVD) se evaluó mediante el índice de Barthel. Este instrumento evalúa 10 ABVD (alimentación, baño, vestido, aseo, continencia fecal, continencia urinaria, uso del retrete, transferencias, deambulación y escalones), y puntúa la dependencia o independencia total o parcial desde 0 a 5, 10 o 15 puntos en cada una, según la actividad, el rango de puntuación total se encuentra entre 0-100 puntos, de forma que a menor puntuación, mayor dependencia. La discapacidad para actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) se registró utilizando el índice de Lawton, que evalúa ocho ítems: cocinar, comprar, lavar, limpiar, uso del teléfono, manejo de la medicación, uso de transporte y manejo de finanza. Las enfermedades crónicas de los sujetos se obtuvieron de sus informes médicos y fueron codificadas a través del CIE-10, y posteriormente clasificadas en grandes grupos homogéneos para su posterior análisis. Se analizó la comorbilidad a través del índice de comorbilidad de Charlson, definiendo como alta comorbilidad una puntuación igual o superior a tres. La situación cognitiva de los sujetos fue evaluada mediante el test *Mini Mental State Examination* (MMSE) de Folstein. El MMSE consta de 19 ítems que evalúan orientación, memoria, atención, concentración, cálculo, lenguaje y capacidad visuoespaciales, con una puntuación máxima de 30 puntos. Se consideró deterioro cognitivo a partir de una puntuación en el MMSE < de 24 puntos. Se registró el número de fármacos prescritos. Se recogieron como medidas antropométricas el peso (en kilogramos), la talla (en metros) y el índice de masa corporal (IMC), que se calculó como peso (kg)/talla² (m²). Los niveles de creatinina (mg/dL) en suero se midieron por ensayo cinético colorimétrico usando el equipo Cobas 8000 (Roche Diagnostic®). El recuento total de leucocitos se obtuvo mediante un analizador hematológico ADVIA automatizado 2120i (Siemens), y la concentración de glucosa (mg/dL) se midió mediante el analizador Hitachi de Roche Diagnostic®.

La metodología de aplicación de los diferentes test utilizados y las referencias bibliográficas de los mismos para este trabajo se han descrito en el estudio original³³.

Fuentes de información

La entrevista basal se llevó a cabo entre 2007 y 2009 de forma presencial en las consultas externas del Servicio de Geriátría del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete por cuatro enfermeras entrenadas. Cuando el sujeto participante no podía trasladarse al hospital, se acudía al domicilio o institución para la obtención de los datos. La información fue facilitada por el propio participante o por el cuidador principal cuando el primero no podía. El proceso de la entrevista fue estandarizado para aumentar la fiabilidad de la misma. La información clínica de las enfermedades crónicas se obtuvo del historial médico de los sujetos. A todos los participantes que dieron su consentimiento se les realizó una extracción sanguínea para la realización de una analítica que incluía hemograma y perfil bioquímico. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa después de un ayuno durante la noche y se determinaron en el laboratorio del Hospital General Universitario de Albacete.

Aspectos éticos

El proyecto FRADEA fue aprobado por el Comité de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Albacete y la Comisión de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Todos los participantes firmaron consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. La investigación realizada ha cumplido con la normativa de Helsinki referente al estudio con humanos.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características basales de los sujetos de la muestra, mediante frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión, según la naturaleza de las variables, y un análisis bivalente entre anemia, concentración de hemoglobina, fragilidad y las diferentes covariables mediante pruebas de χ^2 y *t* de Student o ANOVA, aplicando la corrección de Bonferroni, según la naturaleza de las mismas. Para explorar la relación entre anemia, concentración de hemoglobina y fragilidad se construyeron tres modelos de regresión logística binaria (no ajustado, ajustado a edad y sexo y ajustados por el resto de covariables). Los resultados se presentan como OR con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si el valor *p* era < 0,05 para todos los análisis de datos. Todos los datos se analizaron utilizando el paquete de *software* estadístico SPSS Statistics 22.0 para Windows (IBM Corp, Armonk, NY).

Resultados

Se incluyeron un total de 790 sujetos de 70 o más años. Las características de la muestra basal, y según el estado de anemia en la comunidad y en medio residencial, quedan recogidas en la *tabla 1*. La edad media fue de 79 años, siendo la mayoría mujeres (59,6%) y el 19,1% de la muestra estaba institucionalizada. La frecuencia de anemia según los criterios de la OMS fue del 19,6%, encontrando una prevalencia en la comunidad del 14,6% y en medio institucional del 41,1% (*p* < 0,001). Según el género, la prevalencia de anemia en hombres fue del 21,3% y en mujeres del 18,5%. La concentración media de hemoglobina de la muestra fue de 13,5 (desviación estándar [DE] 1,6) g/dL. Los varones mostraron una concentración media de hemoglobina más alta que las mujeres 14,1 (DE 1,8) g/dL vs. 13,0 (DE 1,4) g/dL; *p* < 0,001).

Los participantes con anemia mostraron una edad más elevada, mayor tasa de institucionalización, peor situación funcional, mayor comorbilidad y consumo de fármacos, menor IMC y peor función renal que aquellos sin anemia.

En nuestra muestra, la frecuencia de sujetos con fragilidad fue del 18,7%, el de sujetos prefrágiles del 55,9% y el de robustos del 25,4%. Así mismo, encontramos que el porcentaje de fragilidad en los sujetos anémicos fue del 33,9 vs. 15,7% en los no anémicos (*p* < 0,001).

La prevalencia de anemia en los sujetos frágiles fue del 29,6%, en prefrágiles del 16,6% y en robustos del 6,0% (*p* < 0,001). Los niveles medios de hemoglobina fueron significativamente menores en frágiles (12,7 g/dL), comparados con los prefrágiles (13,5 g/dL) y robustos (14,4 g/dL) (*p* < 0,001).

En las *tablas 2 y 3* se muestran las asociaciones entre anemia, concentraciones de hemoglobina y fragilidad. La presencia de anemia se asoció de forma significativa con fragilidad, tanto en el análisis en crudo (OR 2,75; IC 95% 1,77-4,27, *p* < 0,001), como en el totalmente ajustado (OR 1,95; IC 95% 1,02-3,73, *p* < 0,05). De igual manera observamos que los niveles de hemoglobina mostraron asociación significativa con fragilidad (OR 0,79; IC 95% 0,66-0,96, *p* < 0,05). Ambas asociaciones se vieron moduladas por la edad, sexo femenino, comorbilidad, deterioro cognitivo y número de fármacos consumidos.

Discusión

En el presente estudio hallamos una elevada prevalencia de anemia en ancianos frágiles y prefrágiles. La anemia en el adulto mayor, definida según los criterios de la OMS, se asoció de manera

Tabla 1
Características basales de la muestra y según el estado de anemia^a en la comunidad y en medio residencial

	Total (n = 790)	Comunidad		Residencia	
		Anemia	No anemia	Anemia	No anemia
Edad (años)	79,0 (6,3)	80,9 (5,6)‡	76,8 (4,8)‡	86,5 (6,6)	85,3 (5,6)
Mujer					
< 80	505 (63,9)	47 (9,8)‡	432 (90,2)‡	9 (34,6)	17 (65,4)
≥ 80	285 (36,1)	46 (28,7)‡	114 (71,3)‡	53 (42,4)	72 (57,6)
Sexo					
Hombre	319 (40,4)	45 (16,5)	228 (83,5)	23 (50,0)	23 (50,0)
Mujer	471 (59,6)	48 (13,1)	318 (86,9)	39 (37,1)	66 (62,9)
Comunidad	639 (80,9)	93 (14,6)	546 (85,4)	-	-
Institucionalización	151 (19,1)	-	-	62 (41,1)	89 (58,9)
Índice de Barthel ^b	83,3 (27,0)	80,2 (26,6)‡	92,7 (14,7)‡	42,6 (33,8)*	56,6 (34,3)*
Índice de Lawton ^c	5,3 (2,8)	4,7 (2,7)‡	6,3 (2,1)‡	1,1 (1,3)†	1,9 (1,9)†
Índice de Charlson	1,1 (1,4)	1,8 (1,6)‡	1,0 (1,3)‡	2,1 (1,8)	1,7 (1,3)
Alta comorbilidad ^d	141 (17,8)	32 (34,4)‡	68 (12,5)‡	20 (32,3)	21 (23,6)
Deterioro cognitivo ^e	179 (27,2)	17 (25,0)	98 (19,6)	24 (70,6)	40 (74,1)
Estado de fragilidad ^f					
Robustos	184 (25,4)	8 (9,5)‡	169 (31,4)‡	3 (8,8)	4 (6,0)
Prefrágiles	404 (55,9)	50 (59,5)‡	298 (55,4)‡	17 (50,0)	39 (58,2)
Frágiles	135 (18,7)	26 (31,0)‡	73 (13,2)‡	14 (41,2)	24 (35,8)
IMC	29,2 (4,8)	27,9 (4,8)†	29,5 (4,7)†	26,5 (4,7)†	29,8 (5,0)†
Número de fármacos	6,1 (3,5)	6,9 (3,3)‡	5,3 (3,2)‡	7,6 (3,5)	8,4 (3,8)
Creatinina (mg/dL)	1,0 (0,5)	1,3 (1,0)‡	0,9 (0,2)‡	1,3 (0,8)‡	0,9 (0,3)‡
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	7,2 (4,0)	6,5 (2,2)	7,1 (4,5)	8,1 (2,9)	7,9 (2,8)
Glucosa (mg/dL)	106,7 (46,1)	107,6 (46,5)	106,7 (46,9)	104,4 (53,7)	106,6 (34,1)
Hemoglobina (g/dL)	13,5 (1,6)	11,3 (1,2)‡	14,1 (1,1)‡	10,8 (1,3)‡	13,6 (1,0)‡

^a Anemia definida, según los criterios de la OMS (varón < 13 g/dL y mujer < 12 g/dL).

^b Índice de Barthel: evalúa capacidad para la realización de las actividades básicas de la vida diaria.

^c Índice de Lawton: evalúa capacidad para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria.

^d Alta comorbilidad definido, según índice de Charlson ≥ 3 puntos.

^e Deterioro cognitivo definido según *Mini Mental State Examination* (MMSE) < 24 puntos.

^f Estado de fragilidad definido, según criterios de Fried.

Todos los datos son medias, con la desviación estándar o el número de sujetos con los porcentajes entre paréntesis.

OMS: Organización Mundial de la Salud; IMC: índice de masa corporal.

‡ p < 0,001; † p < 0,01; * p < 0,05.

Tabla 2
Odds ratio (IC al 95%) de fragilidad, según presencia de anemia, ajustado por principales factores de confusión

	Modelo 1 OR IC 95% p	Modelo 2 OR IC 95% p	Modelo 3 OR IC 95% p
Anemia	2,75 (1,77-4,27) < 0,001	2,11 (1,30-3,43) 0,002	1,95 (1,02-3,73) 0,043
Edad	-	1,10 (1,06-1,13) < 0,001	1,06 (1,01-1,11) 0,012
Sexo femenino	-	2,47 (1,58-3,88) < 0,001	2,99 (1,69-5,30) < 0,001
Institucionalización	-	-	1,32 (0,64-2,70) 0,449
Índice de Charlson	-	-	1,27 (1,07-1,51) 0,006
Deterioro cognitivo	-	-	2,71 (1,61-4,54) < 0,001
Número de fármacos	-	-	1,14 (1,06-1,24) 0,001
IMC	-	-	1,03 (0,98-1,08) 0,908
Creatinina sérica	-	-	0,97 (0,65-1,44) 0,874
Leucocitos totales	--	--	1,00 (1,00-1,00) 0,908
Glucosa sérica	--	--	1,00 (0,99-1,00) 0,145

IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Modelo 1: Asociación cruda.

Modelo 2: Ajustado por edad y género.

Modelo 3: Ajustado por edad, género, institucionalización, índice de Charlson, deterioro cognitivo (MMSE < 24), IMC, número de fármacos consumidos, creatinina sérica (mg/dL), leucocitos totales (x 10⁹/L) y glucosa sérica (mg/dL).

independiente con fragilidad, y de igual manera, los niveles de hemoglobina se asociaron con fragilidad.

En lo que respecta a la prevalencia de anemia en frágiles y prefrágiles, nuestros resultados fueron congruentes con los observados por Palmer et al. en su revisión y metaanálisis³². En este trabajo, las cifras de prevalencia agrupada de anemia en sujetos frágiles y prefrágiles fueron del 36% (24-48%) y del 17% (7-28%), respectivamente.

En este mismo metaanálisis, los autores encontraron evidencias de una asociación entre anemia y fragilidad, independientemente de la presencia de comorbilidad, observando que los ancianos con anemia tenían algo más del doble de probabilidad de fragilidad (OR

agrupada 2,19; IC 95% 1,4-3,3). Este riesgo de ser frágil lo llegamos a encontrar triplicado en otros trabajos, en concreto en dos estudios latinoamericanos pertenecientes a las cohortes SADEM²⁸ (OR 2,9) y SABE²⁹ (OR 3,2), y en otro estudio de la cohorte CHAMP²⁷ (OR 2,9). En nuestro trabajo, los sujetos con anemia presentaron casi el doble de probabilidad de fragilidad que los no anémicos (OR 1,95; IC 95% 1,02-3,73).

Otro hallazgo importante fue que identificamos una asociación significativa entre los niveles de hemoglobina y la fragilidad (OR 0,79; IC 95% 0,66-0,96), observando que el aumento de 1 g/dL en la concentración de hemoglobina se asoció con una disminución del riesgo de 21% de ser frágil. Los resultados de nuestro trabajo

Tabla 3
Odd ratio (IC al 95%) de fragilidad, según niveles de hemoglobina, ajustado por principales factores de confusión

	Modelo 1 OR IC 95% p	Modelo 2 OR IC 95% p	Modelo 3 OR IC 95% p
Niveles de Hemoglobina	0,67 (0,59-0,76) < 0,001	0,77 (0,67-0,88) < 0,001	0,79 (0,66-0,96) 0,020
Edad	-	1,09 (1,06-1,13) < 0,001	1,06 (1,01-1,11) 0,014
Sexo femenino	-	1,94 (1,23-3,06) 0,005	2,34 (1,29-4,24) 0,005
Institucionalización	-	-	1,25 (0,61-2,57) 0,541
Índice de Charlson	-	-	1,14 (1,05-1,23) 0,008
Deterioro cognitivo	-	-	2,75 (1,07-4,54) 0,001
Número de fármacos	-	-	1,14 (1,05-1,23) 0,001
IMC	-	-	1,04 (0,99-1,09) 0,125
Creatinina sérica	-	-	0,97 (0,66-1,43) 0,891
Leucocitos totales	--	--	1,00 (1,00-1,00) 0,878
Glucosa sérica	--	--	1,00 (0,99-1,00) 0,180

MMSE: *Mini Mental State Examination*; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

Modelo 1: Asociación cruda.

Modelo 2: Ajustado por edad y género.

Modelo 3: Ajustado por edad, género, institucionalización, índice de Charlson, estado cognitivo (MMSE < 24), IMC, número de fármacos consumidos, creatinina sérica (mg/dL), leucocitos totales ($\times 10^9/L$) y glucosa sérica (mg/dL).

confirman los resultados encontrados en otros estudios internacionales realizados en ancianos de la comunidad^{28–30}. Destacamos un reciente trabajo francés, en el que encontraron que el aumento de 1 g/dL en la concentración de hemoglobina se asoció con una disminución del riesgo de 14% en las probabilidades de fragilidad (OR 0,86; IC 95% 0,79–0,96, $p = 0,001$)³¹.

En España no existe ningún estudio publicado que haya explorado de manera directa la relación entre anemia, niveles de hemoglobina y fragilidad en el anciano como objetivo principal, y son pocos los trabajos que muestran datos sobre anemia y fragilidad. Hasta la fecha, solamente tres trabajos españoles^{35–37} arrojan datos sobre la prevalencia de anemia según el estado de fragilidad en población anciana. Dos de ellos realizados en la comunidad y un tercero realizado en medio hospitalario. Solamente en uno de ellos se exploró esta asociación. El primero es un estudio transversal realizado en 324 sujetos mayores de 75 años residentes en la comunidad (Barcelona), sus autores hallaron una prevalencia de anemia en sujetos frágiles del 28,9% y en prefrágiles del 16,2%, y solamente encontraron asociación entre ambas entidades en su análisis no ajustado (OR 2,7; IC 95% 1,3–5,7)³⁵. Estos resultados fueron similares a los nuestros, sin embargo, en este estudio no se especificó la definición de anemia utilizada. El segundo es una revisión de los diversos trabajos que forman parte de la valoración inicial y del seguimiento a cinco años del estudio Octabaix ($n = 328$), realizado en sujetos mayores de 85 años de la comunidad, en el que observaron un mayor porcentaje de anemia en frágiles (33,9%) vs. prefrágiles (25,7%) y robustos (18,8%), pero sin asociación estadísticamente significativa³⁶. Y el tercero, un subestudio del registro Longevo-SCA (impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el manejo y pronóstico vital del anciano con síndrome coronario agudo, sin elevación de segmento ST) –un estudio prospectivo, multicéntrico y de observación realizado en 57 hospitales españoles³⁸–, en el que se evaluaron 517 sujetos hospitalizados con una edad media de 84,3 años, encontrando que aquellos con anemia mostraban mayor porcentaje de fragilidad vs. los no frágiles (30,6 vs. 22,3%, $p = 0,007$)³⁷.

Nuestros hallazgos demuestran importantes relaciones entre anemia-niveles de hemoglobina con fragilidad en ancianos. Consideramos que la anemia en el anciano es un problema de salud potencialmente reversible y susceptible de tratamiento, y existen resultados recientemente publicados que sugieren una necesidad especial de identificación, estudio y abordaje en sujetos mayores frágiles y discapacitados por su relación con mortalidad⁸. Sin embargo los riesgos y beneficios de esta intervención en esta población siguen siendo desconocidos.

La relación entre anemia o bajos niveles de hemoglobina y fragilidad es compleja y la separación entre causa y efecto puede no

ser posible dada la falta de estudios prospectivos. La mayoría de los estudios publicados que han examinado esta relación son de corte transversal, y solamente, hasta donde conocemos, existen dos estudios longitudinales que han analizado esta relación, y no han podido aportar conclusiones firmes^{27,39}. A su vez, son pocos los estudios acerca de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en ambos síndromes.

Diversos autores sugieren que la anemia podría contribuir como factor precipitante del síndrome de fragilidad, dada la fuerte asociación con determinadas características fenotípicas relacionadas con la sarcopenia, tales como la disminución de la fuerza o la fatiga, proponiendo como vínculo la hipoxia tisular¹¹. En este sentido, diferentes trabajos pertenecientes a las cohortes EPESE²² e InCHIANTI^{10,23} han demostrado que los sujetos anémicos presentaban peor rendimiento físico, menor fuerza muscular, menor masa y menor densidad muscular que los no anémicos. De igual manera, el estudio CHAMP demostró asociaciones tanto transversales como longitudinales positivas entre niveles de hemoglobina, sarcopenia y rendimiento físico²⁰. En otro trabajo, con datos de la cohorte FRADEA hallaron una asociación significativa entre niveles de hemoglobina y sarcopenia en los hombres ($p < 0,05$), cuando se analizó ésta como posible biomarcador sanguíneo para la sarcopenia²¹.

Por otra parte, otros muchos autores sugieren que la inflamación crónica podría ser una vía común que conduce a la anemia y la fragilidad en los ancianos^{18,24,25}. Un estudio de casos y controles de base poblacional proporcionó evidencia de apoyo en este sentido. Sus resultados mostraron que los sujetos frágiles (según los criterios de Fried) tenían niveles séricos de interleucina 6 (IL-6) significativamente más elevados y niveles de hemoglobina y hematocrito significativamente más bajos que los no frágiles, revelando una correlación inversa entre la concentración sérica de IL-6 y la hemoglobina/hematocrito en el grupo de sujetos frágiles, pero no en el grupo de los no frágiles²⁴. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar una relación causa y efecto entre anemia, inflamación crónica y fragilidad^{18,25}. También existen evidencias firmes que en condiciones de hipoxia se activa el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), que origina la transcripción del gen que codifica eritropoyetina, pero también parece ser capaz de mediar y controlar la activación del sistema inmune y la expresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), promoviendo la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-6⁴⁰, encontrando, de esta forma, un posible vínculo biológico entre anemia-hipoxia-inflamación crónica-fragilidad en el adulto mayor. En una revisión sobre anemia en el paciente frágil se ha llegado a plantear la eritropoiesis, como otro posible enlace entre anemia y fragilidad a través del estrés oxidativo, la inflamación crónica y su vinculación demostrada con diferentes enfermedades

crónicas, tales como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o enfermedad de Parkinson¹⁸.

La principal fortaleza del presente trabajo es que la muestra analizada está basada en la cohorte del estudio FRADEA, una cohorte de base poblacional, seleccionada mediante muestreo aleatorio estratificado, incluyendo tanto a sujetos de la comunidad como institucionalizados, lo que le dota de mayor validez a los resultados obtenidos. Sin embargo, este trabajo tiene algunas debilidades que debemos reconocer. En primer lugar, se trata de un estudio transversal, por lo que no podemos determinar la dirección de la asociación entre anemia y fragilidad. En segundo lugar, aunque la muestra examinada proceda de la cohorte FRADEA, no existe la posibilidad de asegurar que sea representativa de la población, puesto que el análisis ha sido limitado a aquellos sujetos con datos válidos para este subestudio. No obstante, los resultados obtenidos parecen encontrarse en línea con otros trabajos publicados³². Por último, es un estudio de observación sin un análisis real de la etiología de la anemia en los sujetos participantes, ni datos sobre marcadores inflamatorios, por lo que no podemos especular sobre la magnitud de este efecto.

En conclusión, nuestros hallazgos muestran que la anemia en el anciano, definida según los criterios de la OMS, se asocia de manera independiente con fragilidad. Sería particularmente atractivo y relevante si la anemia se determinase como un factor independiente y causal de fragilidad, puesto que la mejora de las concentraciones de hemoglobina podría disminuir potencialmente el riesgo de fragilidad. Por ello, consideramos muy importante la necesidad de una mayor investigación que nos ayude a entender mejor la relación tan compleja que existe entre anemia-concentración de hemoglobina y fragilidad, y de estudios de intervención, por las posibles implicaciones en la prevención y gestión de la fragilidad como uno de los objetivos más importantes de la medicina geriátrica actual.

Declaraciones de autoría

Los autores declaran haber leído y aprobado el manuscrito y que los requisitos para la autoría se han cumplido.

Financiación

Este proyecto ha sido financiado por una ayuda de la fundación FISCAM (PI2006/42).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todos los participantes en el estudio FRADEA.

Bibliografía

- Blanc B, Finch CA, Hallberg L, Herbert V, Lawkovic W, Layrisse M, et al. Nutritional anaemias Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 1968;405:1–40.
- Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45:210–7.
- Endres HG, Wedding U, Pittrow D, Thiem U, Trampisch HJ, Diehm C. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1143–58.
- Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999;281:1714–7.
- 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.
- Zakari NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, et al. A prospective study of anemia status, haemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort. *Arch Intern Med*. 2005;165:2214–20.
- Contreras MM, Formiga F, Ferrer A, Chivite D, Padrós G, Montero A, et al. 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.
- Esquinas-Requena JL, Lozoya-Moreno S, García-Nogueras I, Atienzar-Núñez P, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P. Anemia increases mortality risk associated with frailty or disability in older adults. The FRADEA Study. *Aten Primaria*. 2020;52:452–61.
- Thein M, Ershler WB, Artz AS, Tecson J, Robinson BE, Rothstein G, et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:107–14.
- 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.
- Chaves PH. Functional outcome of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45:255–60.
- Luengo-Fernández R, Burns R, Leal J. Economic burden of non-malignant blood disorders across Europe: a population-based cost study. *Lancet Haematol*. 2016;3:e371–8.
- World Health Organization (WHO). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud 2015. 2015. Disponible en <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/> [consultado el 28/12/2018].
- Rodríguez-Laso A; Caballero Mora MA; García Sánchez I; Rodríguez Mañas L; Bernabei R; Gabrovec B; et al. State of the art report on the prevention and management of frailty. Joint Action '724099/ADVANTAGE'. Disponible en: <https://www.advantageja.eu/images/SoAR-AdvantageJA.Fulltext.pdf>.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1487–92.
- Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging*. 2014;18:622–7.
- Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2018;47:193–200.
- Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2016;11:319–26.
- Caballero B, Rubio-González A, Potes Y, Martínez-Reig M, Sánchez-Jurado PM, Romero L, et al. Associations of the antioxidant capacity and hemoglobin levels with functional physical performance of the upper and lower body limbs. *Age (Dordr)*. 2014;36:851–67.
- Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, Waite LM, et al. Low hemoglobin concentrations are associated with sarcopenia, physical performance, and disability in older Australian men in cross-sectional and longitudinal analysis: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71:1667–75.
- Coto Montes A, Boga J, Bermejo Milla C, Rubio González A, Potes Ochoa Y, Vega Naredo, et al. Potential early biomarkers of sarcopenia among independent older adults. *Maturitas*. 2017;104:117–22.
- Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med*. 2003;115:104–10.
- 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.
- Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1268–71.
- Tavenier J, Leng SX. Inflammatory pathways to anemia in the frail elderly. *Clin Geriatr Med*. 2019;35:339–48.
- Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:729–35.
- Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Kelly P, Handelsman DJ, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between anemia and frailty in older Australian Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:614–20.
- 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;93:2057–62.
- Pires Corona L, Drummond Andrade FC, de Oliveira Duarte YA, Lebrao ML. The relationship between anemia, hemoglobin concentration and frailty in Brazilian older adults. *J Nutr Health Aging*. 2015;19:935–40.
- Ruan Y, Guo Y, Kowal P, Lu Y, Liu C, Sun S, et al. Anemia and frailty in 13,175 community-dwelling adults aged 50 years and older in China. *BMC Geriatr*. 2019;19:327.
- Steinmeyer Z, Delpierre C, Soriano G, Steinmeyer A, Ysebaert L, Balardy L, et al. Hemoglobin concentration; a pathway to frailty. *BMC Geriatr*. 2020;20:202.
- Palmer K, Vetrano DL, Marengoni A, Tummulo AM, Villani ER, Acampora N, et al. The relationship between anaemia and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:965–74.
- Abizanda Soler P, López-Torres Hidalgo J, Romero Rizos L, López Jiménez M, Sánchez Jurado PM, Atienzar Núñez P, et al. Frailty and dependence in Albacete

- (FRADEA Study): reasoning, design and methodology. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46:81–8.
34. 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.
 35. Serra-Prat M, Papiol M, Vico J, Palomera E, Sist X, Cabré M. Factors associated with frailty in community-dwelling elderly population. A cross-sectional study. *Eur Geriatr Med.* 2016;6:531–7.
 36. Ferrer A, Formiga F, Padrós G, Badía T, Almeda J, Octabaix GE. Octabaix Study Baseline assessment and 5 years of follow-up. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:44–52.
 37. Ariza-Solé A, Lorente V, Formiga F, López-Palop R, Sanchís J, Marín F, et al. Prognostic impact of anemia according to frailty status in elderly patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21:27–33.
 38. Alegre O, Ariza-Solé A, Vidán MT, Formiga F, Martínez-Sellés M, Buen H, et al. Impact of frailty and other geriatric syndromes on clinical management and outcomes in elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the LONGEVO-SCA Registry. *Clin Cardiol.* 2016;39:373–7.
 39. Trevisan C, Veronese N, Maggi S, Baggio G, Toffanello ED, Zambon S, et al. Factors influencing transitions between frailty states in elderly adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:179–84.
 40. Palazon A, Goldrath AW, Nizet V, Johnson RS. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. *Immunity.* 2014;41:518–28.