



Universidad
**Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

TESIS DOCTORAL

Fragilidad en ancianos descendientes de

Longevos:

Un estudio de casos y controles emparejados

Director: Dr. D. Francisco José Tarazona Santabalbina.

Codirector: Dr. D. Juan Antonio Avellana Zaragoza.

Doctorando: Ángel Belenguer Varea.

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN:

La longevidad humana es un fenotipo complejo influenciado por múltiples determinantes que incluyen factores ambientales, como sociales y de estilo de vida, genéticos y epigenéticos. El aumento sostenido de la expectativa de vida y el progresivo envejecimiento de la población, ponen de relevancia la investigación sobre los determinantes del envejecimiento exitoso. No importa únicamente vivir más, sino que lo fundamental es hacerlo en buenas condiciones de salud, función y situación cognitiva. Los descendientes de sujetos longevos forman uno de los modelos que más información aporta para identificar trayectorias positivas de envejecimiento, y sus determinantes, tanto genéticos como ambientales, pueden ayudar al mejor conocimiento gerontológico del envejecimiento fisiológico y a una mejor aproximación geriátrica a los procesos vinculados al envejecimiento patológico. La presencia de fragilidad y sarcopenia, dos síndromes geriátricos consolidados cuya heredabilidad no está bien establecida, puede resultar crucial para que el proceso de envejecimiento acontezca con buena función física y cognitiva, en ausencia de discapacidad, con un mejor encaje social y un menor consumo de recursos, hospitalizaciones e institucionalizaciones.

La hipótesis del presente estudio es que los ancianos con antecedentes parentales de longevidad extraordinaria, considerada ésta como la presencia de al menos uno de los progenitores vivo con 97 o más años de edad, tienen menor prevalencia de fragilidad, prefragilidad y sarcopenia que aquellos sin este antecedente familiar.

METODOLOGÍA:

Se diseñó un estudio de casos y controles emparejado de base primaria en el que tanto los casos como los controles provienen de la misma base poblacional, realizado en el Departamento de Salud de La Ribera, de la Comunidad Valenciana, entre el 9 de marzo de 2015 y el 6 de febrero de 2017. El emparejamiento con los controles se realizó de forma individual 1:1, por edad, género y lugar de nacimiento

y residencia. Los criterios de inclusión para los casos fueron: Tener un progenitor vivo de 97 o más años de edad; haber nacido y residir de forma habitual en el departamento de salud de La Ribera; tener entre 65 y 80 años; y residir en la comunidad. Los criterios de inclusión para los controles fueron: tener la misma edad (± 5 años) y género que el caso con el que se empareja; haber nacido y residir de forma habitual (más de 6 meses al año) en la misma localidad que el caso; no tener ni haber tenido un progenitor con 90 o más años de edad al inicio del estudio; y residir en la comunidad.

Se analizaron diferencias en fragilidad y sus componentes (según los criterios de L. Fried), sarcopenia según los criterios del grupo de trabajo europeo en sarcopenia (EWGSOP), comorbilidad (según antecedentes personales y estimado mediante el índice de Charlson ajustado por edad), así como otras variables sociodemográficas, clínicas, funcionales y analíticas. Se emplearon pruebas no paramétricas para muestras relacionadas, como el test de Wilcoxon y la prueba de Mc Nemar, y se calcularon la razón de odds (OR), fracciones atribuibles y de prevención. Se empleó el programa SPSS versión 21.

Este estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías STROBE, sigue los postulados de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y la Comisión de Investigación del Hospital Universitario de La Ribera de Alzira, Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana (España). Los sujetos participantes en el estudio; longevos, descendientes y controles, o sus familiares en los casos en los que el sujeto interesado no estuviese en condiciones, firmaron el consentimiento informado para participar en el mismo.

RESULTADOS:

Características de la muestra.

La muestra obtenida se compuso de 176 sujetos, 88 casos y 88 controles. El 60,2% (53 parejas) fueron mujeres. La edad media fue de 70,0 años (DE 3,9). La mayoría (un 62,1%) habían cursado estudios primarios y un 24,1% superiores o universitarios. El 13,1% eran fumadores. Un 26,6% tomaba alguna cantidad de alcohol de forma habitual, un 9,1% de éstos en cantidad superior a 2-2,5 unidades de bebida estándar al día. El 69,9% dijo realizar algún tipo de ejercicio físico y el

37,3% presentaba riesgo nutricional en la escala Determine. El antecedente patológico más referido fue la hipertensión arterial (58%), seguido de la dislipemia (43,2%), fracturas de cualquier tipo (35,8%), artrosis (27,8%), cataratas (24,4%), diabetes tipo II (21%). Las neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de próstata en los varones (2,9%) y el de mama en las mujeres (1,1%). El índice de Charlson medio ajustado por edad fue de 3,2 (DE 1,2). El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue de 28,7 Kg/m² (DE 4,8), con un 34,9% de obesos, un 45,1% de sobrepeso, un 17,1% de normopeso y un 2,8% de bajo peso utilizando los criterios de la OMS.

A nivel funcional el 98,2% de los sujetos de la muestra realizaba alguna actividad avanzada de la vida diaria. El índice de Lawton medio fue de 7,7 con un 92,7% de los participantes con 7 u 8 puntos. El índice de Barthel medio fue de 98,6 con un 97,7% con 90 o más puntos. El 70% puntuó 0 puntos en la escala de Rankin y un 27% 1 punto. El 95,7 tuvieron un FAC de 4 o más (marcha independiente en cualquier superficie o con supervisión en escaleras o zonas inclinadas). La mayoría de los participantes tuvieron un nivel leve-moderado de actividad diaria, un 88,9%, sólo un 5,3% definió su actividad física diaria como nula y un 5,8% como alta.

El síndrome geriátrico más prevalente fue la polifarmacia (un 38,1%), seguido de el dolor (un 34,7%) y la depresión (21,6%). El 8,7% de los participantes había padecido una o más caídas en los últimos 3 meses, un 13,8% en los últimos 6 y un 21% en los últimos 12 meses. La prevalencia de deterioro cognitivo fue del 1,1% y no varió en función de que se consideraran 23 puntos como corte en el MEC de Lobo, o que se tomara como referencia el valor según edad y nivel formativo. El 98,3% tenía unos recursos sociales buenos o excelentes.

Al considerar los criterios de Fried, el 55,4% tenían una actividad física reducida, un 50,3% debilidad, un 17,7% lentitud, 10,8% agotamiento y 6,3% pérdida de peso. El 15,3% de los sujetos presentaron criterios de fragilidad frente a un 23,9% de robustos y un 60,8% de pre-frágiles (figura R-23). La proporción de robustos fue significativamente mayor en hombres, 32,9%, que en mujeres, 17,9%; mientras que en las mujeres la proporción de prefrágiles y frágiles fueron significativamente mayores que en los hombres 65,1% vs 54,3% y 17% vs 12,9% respectivamente $p=0,023$.

Utilizando los criterios revisados en 2018 por la EWGSOP, un 34,9% de los participantes fue clasificado como sarcopenia probable, un 13,7% como sarcopenia y un 1,7% como sarcopenia severa. La presencia de probable sarcopenia fue significativamente más prevalente en mujeres 40,6% que en hombres 26,1%, $p=0,022$. No hubo diferencias significativas por género en sarcopenia y sarcopenia severa.

Resultados por grupos.

Como cabía esperar tras el emparejamiento, no se encontraron diferencias en género, edad o lugar de residencia entre los grupos. Los casos tuvieron de forma significativa un mejor nivel formativo. No se encontraron diferencias significativas en el consumo de tabaco o alcohol, en la puntuación media en la escala determine ni en la presencia de riesgo nutricional. Exceptuando la presencia de cataratas, significativamente mayor en los controles, tampoco se encontraron diferencias en los antecedentes patológicos analizados, ni en el índice de Charlson medio. Si bien los casos tuvieron un índice de Charlson significativamente menor encima de los 70 años.

Los casos tuvieron niveles significativamente más elevados de colesterol total y Ldl, si bien no hubo diferencias en los índices aterogénicos analizados y la presencia de partículas Ldl pequeñas y densas, valoradas de forma indirecta, fue significativamente menor en los casos. También mostraron una tendencia mayor a tener los niveles de glucemia en rango normal que en niveles de diabetes o intolerancia a la glucosa. El porcentaje de diabéticos que siguieron tratamiento con insulina fue significativamente superior en los controles.

No hubo diferencias en la situación funcional medida con la presencia de actividades avanzadas, instrumentales o básicas de la vida diaria, en la puntuación en la escala de Rankin ni en la FAC de Holden, en la realización de actividad física o en la calidad de vida. Tampoco en la presencia de depresión o ansiedad, deterioro cognitivo, caídas, limitación sensorial, recursos sociales o utilización de recursos sanitarios. Los casos tuvieron de forma significativa menos dolor y menos polifarmacia que los controles.

El IMC medio fue significativamente mayor en los controles y, considerando la clasificación de la OMS, los casos tienden a agruparse de forma significativamente

distinta a los controles, predominando en los grupos de peso bajo, normal y sobrepeso, pero con un porcentaje de obesos significativamente menor.

Los casos tuvieron niveles significativamente menores de IL-6 y GGT, mayores de globulina fijadora de hormonas sexuales y homocisteína que los controles, no se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros analíticos.

Los casos presentaron de forma significativa un menor porcentaje de sujetos clasificados como pre-frágiles o frágiles, y un mayor porcentaje de robustos que los controles. Encontramos más del doble de sujetos frágiles en los controles que en los casos, 19 (21,6%) vs 8 (9,1%), un porcentaje similar de pre-frágiles, y menos robustos 14 (15,9%) vs 28 (31,8%), $p=0,001$. La OR de ser robusto para los casos fue de 3,33 con intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 1,38 a 8,06 ($p=0,009$) y la fracción atribuible en los expuestos de 0,70 (IC95% 0,22-0,90). La fracción atribuible en la población fue de 0,22 (IC95% 0,06-0,35). La OR de ser frágil para los casos fue de 0,27 (IC95% 0,09-0,76), $p=0,019$, y la fracción de prevención en los expuestos de 0,73 (IC95% 0,16-0,93).

No se encontraron diferencias significativas en la presencia de sarcopenia probable, sarcopenia, sarcopenia severa, masa muscular ni en el índice de masa muscular entre los grupos estudiados.

DISCUSIÓN:

Los resultados de la presente tesis muestran que el antecedente parental de longevidad extraordinaria se asocia con menor fragilidad, evaluada mediante los criterios fenotípicos definidos por Linda Fried, entre los 65 y los 80 años. El antecedente de longevidad extraordinaria se consideró cuando uno de los progenitores había alcanzado la edad de 97 años.

Estos resultados se ven reforzados por la presencia de diferencias significativas en otras variables como; mejor nivel formativo, menor percepción de disnea con el esfuerzo, menor prevalencia de obesidad, una tendencia a menor resistencia a la insulina, menor cociente Ldl/ApoB, menores niveles de IL-6 y mayores de SHBG y menor prevalencia de síndromes geriátricos como el dolor,

insomnio, polifarmacia y comorbilidad. Todo lo cual incrementa la validez interna de los resultados.

No se encontraron diferencias significativas en sarcopenia tomando como referencia los criterios propuestos por el consenso de la European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) de 2018.

Tampoco se encontraron diferencias en otras variables como; La ingesta enólica, tabaquismo, ejercicio físico referido, nutrición, hipertensión, patología cardiovascular, respiratoria y osteoarticular, insuficiencia renal, situación funcional y calidad de vida, ansiedad, depresión y deterioro cognitivo, recursos sociales y sanitarios, ni en los niveles de PCR o testosterona.

El diseño del estudio, casos y controles emparejados, aseguró la comparación de los grupos para las variables: edad, género y lugar de nacimiento. Otros estudios con descendientes de sujetos longevos, se realizaron con diseños diferentes, habitualmente sin emparejamiento, realizando el mismo únicamente por edad o empleando como controles a las parejas de los casos. En estos últimos se priorizó el presumible control sobre la probable influencia de factores ambientales intrínsecos a la convivencia en pareja, fundamentalmente hábitos y estilos de vida. En este trabajo se decidió controlar dos variables fundamentales para el estudio de factores relacionados con la longevidad y el envejecimiento exitoso, como son la edad y el género; sin por ello renunciar a intentar controlar, aunque fuese de forma amplia, influencias ambientales y de estilo de vida por lo que decidimos emparejar también por el lugar de nacimiento y residencia de los casos.

Un hecho relevante a la hora de plantear un estudio de casos y controles emparejado, es que el análisis estadístico debe tener en cuenta dicho emparejamiento utilizando técnicas para muestras relacionadas. Con relativa frecuencia podemos encontrar estudios que si bien explicitan en los métodos el emparejamiento de casos y controles, no consta posteriormente que el análisis estadístico sea el apropiado para este tipo de muestras.

CONCLUSIONES:

En nuestro estudio los ancianos con antecedentes parentales de longevidad extraordinaria fueron más robustos, menos frágiles y tuvieron menos síndromes geriátricos que sus controles de la misma edad, género y lugar de nacimiento.