

## Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos

### Association between mild normocytic anemia and frailty syndrome in geriatric patients.

Enrique Villarreal-Ríos,<sup>1</sup> Delia María Medrano-Navarro,<sup>1,2</sup> Emma Rosa Vargas-Daza,<sup>1</sup> Liliana Galicia-Rodríguez,<sup>1</sup> Lidia Martínez-González,<sup>1</sup> Juan Carlos Márquez-Solano<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** En la bibliografía se ha señalado que la prevalencia de anemia en pacientes con fragilidad es de 52% y se ha observado que el riesgo de cursar con fragilidad aumenta cuanto menor es la concentración de hemoglobina.

**OBJETIVO:** Determinar la asociación entre anemia normocítica leve con fragilidad en pacientes geriátricos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio transversal comparativo efectuado de octubre a diciembre de 2018 con pacientes mayores de 60 años. El grupo 1 estuvo integrado por pacientes con anemia normocítica leve y el grupo 2 por pacientes sin anemia. La anemia se diagnosticó con base en las concentraciones séricas de hemoglobina de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. La fragilidad se estableció según los criterios propuestos por Linda Fried modificados por Ávila Funes.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 49 pacientes por grupo. Se identificó asociación entre anemia y fragilidad, 70% de los pacientes con anemia tuvieron fragilidad y 48% de los que no tenían anemia también la reportaron ( $p = 0.04$ ). La agrupación de pacientes robusto-prefrágil al compararla con los pacientes frágiles identificó una asociación estadísticamente significativa con la anemia ( $p = 0.03$  y  $RM = 2.52$ ). La probabilidad de padecer fragilidad a partir de la hemoglobina con concentraciones inferiores a 13.5 es superior a 50%.

**CONCLUSIÓN:** Se demostró asociación entre anemia y síndrome de fragilidad.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia; fragilidad; envejecimiento.

#### Abstract

**BACKGROUND:** In the literature it has been pointed out that the prevalence of anemia in patients with frailty is 52% and it has been observed that the risk of acquiring frailty increases when amount of hemoglobin is lower.

**OBJECTIVE:** To determine the association between mild normocytic anemia and frailty syndrome in geriatric patients.

**MATERIAL AND METHOD:** A comparative cross-sectional study was done from October to December 2018 with patients older than 60 years of age. The study group was divided into two groups. Group 1: patients with mild normocytic anemia. Group 2: patients without anemia. Anemia was diagnosed based on the World Health Organization classification of hemoglobin levels. Frailty was based on the criteria proposed by Linda Fried and then modified by Avila Funes.

**RESULTS:** The size of the sample was of 49 patients per group. The study identified an association between anemia and frailty syndrome; 70% of patients diagnosed with anemia also had frailty syndrome and 48% of patients without anemia also had it ( $p = 0.04$ ). The group of robust/pre-frail patients when compared with frail patients identified an association statistically significant with anemia ( $p = 0.03$  and  $RM = 2.52$ ). The probability of developing frailty based on lower hemoglobin levels lesser than 13.5 was greater than 50%.

**CONCLUSION:** This study demonstrated an association between anemia and frailty syndrome.

**KEYWORDS:** Anemia; Frailty; Aging.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.

<sup>2</sup> Médico residente de Geriátria.

<sup>3</sup> Servicio de Geriátria.

Hospital General Regional núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Querétaro, México.

**Recibido:** 17 de mayo 2019

**Aceptado:** 17 de junio 2019

#### Correspondencia

Enrique Villarreal Ríos  
enriquevillarrealrios@gmail.com

**Este artículo debe citarse como**  
Villarreal-Ríos E, Medrano-Navarro DM, Vargas-Daza ER, Galicia-Rodríguez L y col. Asociación entre anemia normocítica leve y síndrome de fragilidad en pacientes geriátricos. Med Int Méx. 2020; 36 (4): 460-466.  
<https://doi.org/10.24245/mim.v36i4.3197>

## ANTECEDENTES

La población mundial comienza a envejecer, actualmente 12% de la población es mayor de 60 años; sin embargo, se espera que en 2050 ascienda a 22%, esto debido al aumento en la esperanza de vida que conlleva incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas.<sup>1</sup>

La anemia se traduce como concentraciones de hemoglobina menores de 13 g/dL en hombres y menores de 12 g/dL en mujeres; de acuerdo con la severidad se clasifica en leve (entre 11 y 12 g/dL en mujeres y entre 11 y 13 g/dL en hombres), moderada (entre 8 y 11 g/dL) y severa (menor a 8 g/dL); cuando la clasificación identifica el volumen corpuscular medio las categorías incluyen microcítica (menor a 82 fl), normocítica (entre 82 y 98 fl) y macrocítica (mayor a 98 fl).<sup>2-4</sup>

La incidencia aumenta con la edad, en pacientes mayores de 80 años se identifica incidencia de 23% y en pacientes hospitalizados de 60%.<sup>5</sup> En el anciano la causa es multifactorial debido a que todos los mecanismos fisiopatológicos son posibles y simultáneos; en 34% de los casos se debe a deficiencias nutricionales, en 33% es secundaria a enfermedades crónicas (incluida la insuficiencia renal, la inflamación crónica, enfermedades oncológicas y reumáticas) y en 33% no se identifica la causa.<sup>6</sup>

Por lo general la anemia en el anciano se manifiesta con ausencia de síntomas o, bien, como un signo que marca el inicio de otra enfermedad, predominantemente es leve (65%) y normocítica. En geriatría las anemias que se encuentran entre 10 y 11 g/dL de hemoglobina se asocian con mayor mortalidad (47.9%) y morbilidad.<sup>7</sup>

Asimismo, la fragilidad es un síndrome geriátrico que habla del declive en la reserva funcional de múltiples sistemas, causando vulnerabilidad ante enfermedad o eventos adversos y actuando

como predictor de discapacidad y mortalidad.<sup>8</sup> En México 39% de las personas mayores de 60 años cursa con fragilidad.<sup>9</sup>

Para la identificación del fenotipo frágil se utilizan cinco criterios clínicos definidos por Linda Fried en 1990, incluyen disminución de la actividad física, pérdida involuntaria de peso, fatiga, disminución en la fuerza muscular y lentecimiento de la marcha. Cuando se cuenta con tres o más criterios el paciente se considera frágil, entre uno y dos criterios el paciente se encuentra en estado de pre-fragilidad y la ausencia de criterios corresponde a la categoría robusto.<sup>10</sup>

En la bibliografía se ha señalado que la prevalencia de anemia en pacientes con fragilidad es de 52% y se ha observado que el riesgo de cursar con fragilidad aumenta cuanto menor es la concentración de hemoglobina.<sup>11</sup> En este contexto el objetivo del artículo es determinar la asociación entre anemia normocítica leve y fragilidad en pacientes geriátricos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal comparativo efectuado de octubre a diciembre de 2018 en pacientes mayores de 60 años atendidos en una institución de seguridad social de la ciudad de Querétaro, México.

Se analizaron dos grupos, el grupo 1, integrado por pacientes con anemia normocítica leve (concentraciones séricas de hemoglobina entre 11 y 13 g/dL para hombres y entre 11 y 12 g/dL para mujeres y VCM entre 85 y 95 fL). El grupo 2 estuvo integrado por pacientes que no tenían anemia.

Se trabajó con pacientes hospitalizados y la evaluación de la fragilidad contempló el comportamiento de la semana previa a la entrevista.

Se incluyeron pacientes que aceptaron contestar la entrevista y que contaran con registro de biometría hemática a su ingreso, pacientes con cuidador y que tuvieran menos de 48 horas de hospitalización. Se excluyeron los pacientes institucionalizados, los que tuvieron hospitalizaciones previas, transfusiones recientes, enfermedades oncológicas, reumatológicas, hipotiroidismo diagnosticado, hemorragia del tubo digestivo, enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular menor de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, neumopatía crónica, discapacidad física previa y enfermedad neurocognitiva.

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos poblaciones asumiendo que en los pacientes con anemia 48% tenía fragilidad y en los pacientes sin anemia 28% tenía esta característica. La técnica muestral fue no aleatoria por cuota, utilizando como marco muestral el listado de pacientes hospitalizados en el servicio de geriatría.

Se estudió la edad, el sexo y las comorbilidades. La severidad de la anemia se definió de acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud, se consideró leve cuando la concentración de hemoglobina en el hombre se identificó entre 11 y 13 mg/dL y en mujeres entre 11 y 12 mg/dL. Todos los sujetos con anemia moderada y severa se eliminaron del estudio. La fragilidad se determinó usando los criterios de Linda Fried modificados por Ávila Funes,<sup>12</sup> se consideró robusto cuando el puntaje fue 0, prefrágil de 1 a 2 y frágil cuando el puntaje fue de 3 a 5.

El plan de análisis estadístico incluyó promedios, desviación estándar, porcentajes, prueba de  $\chi^2$ , razón de momios y prueba de T para poblaciones independientes, regresión logística simple y cálculo de probabilidad ( $1/1+e^{-y}$ ).

El trabajo se registró ante el Comité de Investigación de la Institución y se contó con el

consentimiento informado de los pacientes entrevistados.

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

## RESULTADOS

El total de la muestra correspondió a 49 pacientes por grupo. La edad promedio de pacientes con anemia fue de  $76.50 \pm 10.22$  años y en pacientes sin anemia de  $73.88 \pm 9.78$  años ( $p = 0.21$ ). En los pacientes con anemia y sin anemia 62.5 y 40% eran mujeres, respectivamente, estadísticamente estos valores son diferentes ( $p = 0.03$ ).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre las enfermedades crónicas degenerativas interrogadas en los pacientes y la existencia de anemia (**Cuadro 1**).

Se identificó asociación entre anemia y fragilidad, 70% de los pacientes con anemia mostraron fragilidad y 48% de los que no tenían anemia también la reportaron ( $p = 0.04$ ). **Cuadro 2**

Cuando se comparan las categorías fragilidad y robusto con anemia hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ); cuando se agrupó fragilidad-prefrágil y se comparó con robusto la significación estadística se encontró en el límite ( $p = 0.06$ ). En el **Cuadro 3** se muestra el resto de las comparaciones.

La agrupación de pacientes robusto-prefrágil, al compararla con los pacientes frágiles, identificó una asociación estadísticamente significativa con la anemia ( $p = 0.03$  y  $RM = 2.52$ ). **Cuadro 4**

La regresión logística simple para predecir fragilidad a partir de la anemia resultó estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 3.60$ ,  $p = 0.05$ ), la ecuación de

**Cuadro 1.** Comparación de la prevalencia de enfermedades crónicas en pacientes con y sin anemia

Enfermedades crónicas	Porcentaje		$\chi^2$	p	RM	IC95 %	
	Anemia	Sin anemia				Inferior	Superior
<b>Diabetes tipo 2</b>							
Sí	55.0	44.0	1.07	0.30	1.55	0.67	3.59
No	45.0	56.0					
<b>Hipertensión arterial</b>							
Sí	70.0	66.0	0.16	0.68	1.20	0.49	2.94
No	30.0	34.0					
<b>Insuficiencia cardiaca</b>							
Sí	7.5	20.0	2.81	0.09	0.32	0.08	1.27
No	92.5	80.0					
<b>Cardiopatía isquémica crónica</b>							
Sí	2.5	4.0	0.15	0.69	0.61	0.05	7.04
No	97.5	96.0					

**Cuadro 2.** Asociación entre anemia y fragilidad

	Porcentaje		$\chi^2$	p
	Anemia	Sin anemia		
Frágil	70.0	48.0	6.21	0.04
Prefrágil	30.0	44.0		
Robusto	0.0	8.0		

**Cuadro 3.** Asociación de la anemia con la clasificación de fragilidad por grupos

	Porcentaje		$\chi^2$	p
	Anemia	Sin anemia		
Prefrágil	100	84.6	2.06	0.15
Robusto	0.0	15.4		
Frágil	100	85.7	4.30	0.03
Robusto	0.0	14.3		
Frágil	70.0	52.2	2.84	0.09
Prefrágil	30.0	47.8		
Prefrágil-frágil	100	92.0	3.34	0.06
Robusto	0.0	8.0		

regresión refirió  $y = 3.605 - 0.245$  (concentración de hemoglobina).

El cálculo de la probabilidad de padecer fragilidad a partir de la hemoglobina señaló que con

**Cuadro 4.** Asociación de la anemia con el grupo frágil y robusto-prefrágil

Categorías de fragilidad	Porcentajes		$\chi^2$	p	RM	IC95%	
	Anemia	Sin anemia				Inferior	Superior
Frágil	70.0	48.0	4.40	0.03	2.52	1.05	6.06
Robusto/prefrágil	30.0	52.0					

concentraciones inferiores a 13.5 la probabilidad es superior a 50%. En el **Cuadro 5** se muestra la probabilidad de fragilidad por concentración de hemoglobina.

### DISCUSIÓN

La importancia de este artículo radica en establecer la asociación entre anemia leve y la existencia de síndrome de fragilidad porque se ha visto que las concentraciones bajas de hemoglobina se asocian con la aparición de fragilidad, determinando que es un factor de riesgo independiente y modificable de padecer

este síndrome.<sup>13</sup> Sin embargo, no se ha estudiado la asociación entre fragilidad y anemia leve normocítica, no obstante que este tipo de anemia es la que mayor prevalencia tiene en el anciano.<sup>14,15</sup>

Una limitante del estudio contempló el diagnóstico de síndrome de fragilidad, si bien es cierto se usó el fenotipo propuesto por Linda Fried, también es verdad que en pacientes hospitalizados es un poco complicado someter al paciente a una prueba de velocidad de la marcha y, aunado a ello, tampoco se contaba con un dinamómetro para la evaluación de la fuerza muscular, por lo que fue necesario recurrir a criterios de fragilidad modificados, con ellos es posible averiguar de manera indirecta la disminución de la fuerza muscular o la reducción de la velocidad de la marcha, este cuestionario ha demostrado ser estadísticamente similar a los criterios originales para el diagnóstico de fragilidad.

**Cuadro 5.** Probabilidad de presentar fragilidad a partir de la concentración de hemoglobina

Probabilidad de fragilidad	Hemoglobina
0.801	9.0
0.780	9.5
0.759	10.0
0.735	10.5
0.711	11.0
0.685	11.5
0.658	12.0
0.629	12.5
0.600	13.0
0.571	13.5
0.540	14.0
0.509	14.5
0.479	15.0
0.448	15.5
0.418	16.0
0.388	16.5

El estudio se realizó en pacientes hospitalizados porque de esta forma es posible mantener una población cautiva; sin embargo, se evaluó el estado premórbido tomando al ingreso a hospitalización el primer reporte de hemoglobina para establecer el diagnóstico de anemia, habiendo aplicado los criterios de exclusión los que tenían enfermedades asociadas con anemia normocítica leve o que por su fisiopatología pudieran alterar las concentraciones de hemoglobina en rangos no anémicos, pero que pueden o no cumplir criterios de fragilidad, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La intención de este estudio no es identificar prevalencia de fragilidad; no obstante, puede

señalarse que hubo prevalencia de fragilidad en pacientes anémicos y no anémicos, los resultados encontrados son muy superiores a los señalados en la bibliografía, específicamente en el estudio de salud y envejecimiento mexicano (MHAS) con 37.2% de pacientes con fragilidad,<sup>16</sup> pero debe tenerse cautela en esta comparación porque el diseño realizado en el artículo no es específico para identificar prevalencia de fragilidad.

Previamente se habían realizado estudios longitudinales, como el estudio CHAM que utilizó una población a la que se le dio seguimiento durante cinco años, demostrando asociación entre anemia y fragilidad de, incluso, 45%;<sup>17</sup> sin embargo, en este estudio no se clasifica a la anemia según su severidad y no se tomaron en cuenta las comorbilidades que pueden afectar la concentración de hemoglobina o la aparición de fragilidad, lo que es importante en nuestro estudio porque se busca la asociación con la anemia normocítica de bajo grado.

El componente de fragilidad que predominó en este estudio se compara con los revisados en la bibliografía (debilidad, fatiga y disminución en la actividad física); no obstante, es importante determinar a qué concentración de hemoglobina comienza a ser significativa la asociación con el síndrome de fragilidad, al respecto, pudo identificarse que los valores de hemoglobina de 14 y 13.5 mg/dL marcan el punto de corte para tener asociación significativa, esto puede ser un dato importante para la práctica clínica geriátrica.

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones de la anemia pueden sobreponerse con algunos de los criterios del fenotipo frágil (fatiga, disminución de fuerza muscular y velocidad de la marcha) debido al trasfondo fisiopatológico en el que la hipoxia es un factor importante para la disfunción celular en todos los niveles, por ejemplo, en el cerebro se ve afectada en la

alteración de síntesis de proteínas y plasticidad; a nivel muscular, las concentraciones bajas de oxígeno corresponden a bajo desempeño y consecuentemente aumenta el riesgo de caídas, disminuye el desempeño físico, aumenta el número de hospitalizaciones y la mortalidad, por lo que la anemia se asocia con disminución de la masa muscular, así como con cambios en la estructura del músculo; sin embargo, varios autores han postulado que el efecto directo de la hipoxia en el músculo es un mecanismo independiente a debilidad y fatiga.<sup>18</sup> En el adulto mayor se ha visto que al tratar la anemia leve-moderada, aumentando 2 g la concentración de hemoglobina, hay reducción en la fatiga y mejora en la calidad de vida.<sup>19,20</sup>

Este estudio demostró que existe asociación entre anemia y fragilidad y, aunado a ello, puede predecirse la probabilidad de fragilidad a partir de las concentraciones de hemoglobina. Sin duda, éste es un dato que puede ser de utilidad al geriatra en la práctica clínica para prevenir posibles escenarios relacionados con capacidad funcional del paciente, siendo necesario insistir en el abordaje de la anemia para lograr su corrección y de esta manera retrasar la aparición del síndrome de fragilidad para restar años de dependencia total al final de la vida.

## CONCLUSIÓN

En el paciente geriátrico existe asociación entre anemia normocítica leve y el síndrome de fragilidad.

## REFERENCIAS

1. Carrasco-Peña KB, Farías-Moreno K, Trujillo-Hernández B. Frecuencia de envejecimiento exitoso y fragilidad. Factores de riesgo asociados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2018; 53(Issue 1): 23-25. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.05.011>
2. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and diagnostic tests. *Pathology. Med Clin North Am* 2017;

- 101(Issue 2): 263-284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.003>
3. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemia: from M.M. Wintrobe's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol* 2013; 20(3): 223-230. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32835f5933
  4. Zilinski J, Zillmann R, Becker I, Benzing T, Schulz R, Röhrig G. Prevalence of anemia among elderly inpatients and its association with multidimensional loss of function. *Ann Hematology* 2014; 93(10): 1645-1654. DOI: 10.1007/s00277-014-2110-4
  5. Cappellini MD, Motta I. Anemia in clinical practice-definition and classification: Does hemoglobin change with aging? *Semin Hematol* 2015; 52(Issue 4): 261-269. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.006>
  6. Gómez S, Remacha AF, Muñoz M. Anemia del anciano. *Medicina Clínica*, 2017; 149(11): 496-503. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.06.025
  7. Romero-Ruperto S, Pérez-Bocanegra MC, Durán-Taberna M, Toscano-Rivera A, Barbé-Gil Ortega J, San José-Laporte A. Prevalencia y valor pronóstico al año de la anemia en pacientes ingresados en una unidad geriátrica de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015; 50(3): 122-125. DOI: 10.1016/j.regg.2014.09.002
  8. Sieber CC. Frailty-from concept to clinical practice. *Experimental Gerontology* 2016; 87(Pt B): 160-167. DOI: 10.1016/j.exger.2016.05.004
  9. Carrazco-Peña KB, Frías-Moreno K, Trujillo-Hernández B. Frecuencia de envejecimiento exitoso y fragilidad. Factores de riesgo asociados. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 2018; 53(1): 23-5. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.05.011>
  10. Conroy S, Elliott A. The frailty syndrome. *Medicine* 2017; 45(Issue 1): 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.mp-med.2016.10.010>
  11. Andrés E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 13(Issue 3): 519-527. DOI: 10.1111/ggi.12017
  12. Ávila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(10): 1089-1096.
  13. Juárez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-García S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodríguez-Pérez J, 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(12): 2057-2062. DOI: 10.1007/s00277-014-2155-4
  14. Röhring G, Klossok W, Becker I, Benzing T, Schulz RJ. Prevalence of anemia among elderly patients in an emergency room setting. *Eur Geriatr Med* 2014; 5(Issue 1): 3-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2013.10.008>
  15. Ekerstad N, Bylin K, Karlson BW. Early rehospitalizations of frail elderly patients -the role of medications: a clinical, prospective, observational trial. *Drug Healthc Patient Saf* 2017; 9: 77-88. <https://dx.doi.org/10.2147%2FDHPS.S139237>
  16. Aguilar-Navarro SG, Amieva H, Gutiérrez-Robledo LM, Avila-Funes JA. Frailty among Mexican community-dwelling elderly: a story told 11 years later. *The Mexican health and aging study. Salud Publica Mex* 2015; 57(01): S62-S69.
  17. 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 aging in men project. *JAMDA* 2015; 16(Issue7): 614-620. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.02.014>
  18. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 319-326. doi: 10.2147/CIA.S90727
  19. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol* 2008; 45(4): 250-254. doi: 10.1053/j.seminhematol.2008.06.003
  20. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66A(8): 925-932. doi: 10.1093/gerona/qlr090