



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

# BiblioM@il GEROS

Relaciones entre fragilidad, sarcopenia y deterioro cognitivo/demencia.

**Dra Ainhoa Esteve Arrien**

Médico especialista en geriatría en el Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. Coordinadora del Grupo de Estudio de Caídas de la SEMEG.

OCTUBRE 2021





# ÍNDICE

- Relaciones entre fragilidad, sarcopenia y deterioro cognitivo/demencia.

3

La **autora** de la búsqueda bibliográfica y contenido de **BiblioM@il Geros** es la **Doctora Ainhoa Esteve Arrien**  
Geriatra en Hospital Universitario Infanta Leonor  
Coordinadora grupo de estudio de Caídas de la SEMEG



## Relaciones entre fragilidad, sarcopenia y deterioro cognitivo/demencia.

Los cambios biológicos y metabólicos asociados al envejecimiento, junto con la carga de deterioro añadido de la enfermedad y la microinflamación crónicas, subyacen bajo la pérdida de capacidad intrínseca, y por ende bajo la fisiopatogenia de la **Fragilidad y la Sarcopenia**.

Ambas se relacionan con los mecanismos biológicos del envejecimiento, que son una parte de los mecanismos subyacentes en el llamado continuum funcional (pérdida funcional progresiva) que tienen las personas cuando envejecen (biológicamente). Esto explica, que exista un continuum funcional como una amplia escala de grises entre la capacidad intrínseca completa, o la capacidad funcional completa, y los estados de pérdida de capacidad sutil, prefragilidad, fragilidad, discapacidad o deterioro funcional leve, moderado y severo, y dependencia grave o completa. De igual manera, la enfermedad neurodegenerativa es la expresión de mecanismos biológicos de envejecimiento o neurodegeneración cerebral acelerado o patológico, que producen un continuum desde la salud cognitiva completa a la demencia, o lo que es lo mismo, **de la correcta función cerebral a la enfermedad preclínica**. Se caracteriza por una pérdida colinérgica (y de funciones cerebrales, cognitivas, afectivas y motoras) sutiles, la enfermedad prodrómica o a la insuficiencia leve, moderada o severa cerebral, es decir, la demencia. La enfermedad neurodegenerativa, así como el envejecimiento biológico, son procesos que se inician y desarrollan durante décadas previas a su expresión clínica, generan déficits sutiles y subclínicos de función que, si no se persiguen de manera proactiva, pasan desapercibidos y que, en contra del determinismo asociado a la neurodegeneración y al envejecimiento, ofrecen una ventana de oportunidad para la **intervención precoz**, y para modificar el curso evolutivo hacia el deterioro de la función. En ambas entidades subyacen mecanismos biológicos similares, que son:

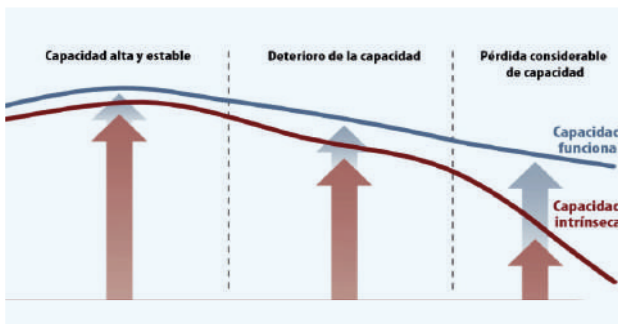
- Alteración de la proteostasis
- Mecanismos de lesión endotelial y daño vascular subclínico
- Alteración en la eficiencia del metabolismo energético mitocondrial y, por ende, celular
- Acúmulo de especies reactivas de oxígeno resultado de mecanismos de daño oxidativo.
- Aumento de la apoptosis de las células primarias de tejidos y órganos
- Mecanismos de activación de la microinflamación crónica
- Mecanismos de déficits nutricionales subclínicos.
- Como causa y consecuencia de los anteriores déficits, subyace una disminución de función física y cognitiva que se autoperpetúa en un círculo vicioso que predispone a la continuación de la pérdida funcional y cognitiva conjunta.

De esta manera, en las personas en estadio preclínico o prodrómico de demencia, se ha demostrado una pérdida colinérgica sutil y progresiva, que predispone a:

- Atrofia en áreas prefrontales cerebrales: esto genera un trastorno de la marcha que predispone a caídas, y hace que las personas que los sufran se sientan menos seguras caminando, por lo que, instintivamente, reducen su nivel de actividad física, utilizando menos cantidad de movimientos para realizar las actividades básicas de la vida diaria.
- Déficit en la planificación de tareas complejas: reduciendo su rango de actividad de las actividades más complejas a las más sencillas.
- Déficit en la planificación de tareas complejas que genera una nutrición subóptima, especialmente en oligoelementos, nutrientes esenciales, y especialmente en alimentos que requieren de una compra frecuente y un cocinado diario, como los

vegetales, frutas, pescados azules, que son precisamente los alimentos con mayor contenido en antioxidantes y que mejor previenen la neurodegeneración y el envejecimiento biológico y metabólico.

- Pérdida de movilidad, y la reducción progresiva de las actividades complejas, incide en el ciclo de fisiopatogenia de la fragilidad/sarcopenia y contribuye a la cascada hacia la dependencia, así como a la neurodegeneración y al daño vascular.
- Por otro lado, se sabe que la movilización intensa de los grandes grupos musculares genera endorfinas, factores neurotróficos contra la neurodegeneración como el BDNF, entre otros, y aminora el ritmo de la neuroinflamación crónica que subyace bajo parte de la fisiopatogenia de la demencia. El hecho de que las personas que sufren esta pérdida de funcionalidad sutil se vea privada de estos factores neuroprotectores contribuye al desarrollo de fragilidad física, y también a la neurodegeneración.
- De esta manera, se puede trazar un paralelismo entre la pérdida de función física en estadios prodrómicos o preclínicos de deterioro cognitivo y el desarrollo de la fragilidad física.



Al ser procesos degenerativos que comparten un cierto grado de etiopatogenia asociada al envejecimiento biológico (metabólico, muscular, cerebral) son acelerados o decelerados por un complejo entramado de susceptibilidad genética o endógena, noxas exógenas, factores biopsicosociales y nutrición subóptima. Estos factores que explican la variabilidad interindividual de envejecimiento biológico explicado en términos de función, para una determinada edad cronológica, así como la variabilidad de las trayectorias evolutivas de estos, comparten características de expresión clínica y están íntimamente interrelacionados. Al igual que el concepto de capacidad intrínseca o "reserva funcional" en Fragilidad o la esfera funcional, se estructura el concepto de "reserva cognitiva" en la esfera mental. El concepto de **reserva cognitiva** fue desarrollado

como un factor potencial para explicar las diferencias individuales entre la protección a la vulnerabilidad cognitiva y las diferencias interindividuales en las trayectorias cognitivas durante el envejecimiento

Existen modelos pasivos y activos de reserva cognitiva. Básicamente, los modelos pasivos se basan en el desarrollo estructural biológico ("reserva cerebral") de las áreas cerebrales como el tamaño o volumen cerebral, o el número de neuronas. Este modelo se relaciona con el concepto de capacidad de reserva cerebral y sugiere que, una vez que se adquieren cierto grado de desarrollo estructural o cierto número de neuronas, esto explica las diferencias interindividuales de función cognitiva; cuando el daño cerebral supera un cierto límite crítico, los déficits son inevitables. La crítica a los modelos pasivos es que no consideran el grado de utilización del recursos estructural disponible, o la riqueza de la sinapsis, como explicación de las diferencias interindividuales.

Los modelos "activos" de reserva cognitiva presuponen que existe capacidad de compensación de los déficits mediante hiperactivación de áreas cerebrales complementarias, y dejan cabida a la neuroplasticidad observada en la práctica clínica y en la investigación. De acuerdo a este modelo, personas con la misma reserva cognitiva podrían haber desarrollado mecanismos más eficientes de procesamiento y rendimiento cognitivo, que son **entrenables y modificables**, mediante la potenciación de redes neuronales y sinápticas alternativas, que permitan en un momento dado compensar un déficit. O, de otro modo, potenciando mecanismos de "optimización" de la función cerebral.

De acuerdo al modelo de Stern, la inteligencia, la educación y la actividad ocupacional son dimensiones o atributos relevantes de la reserva cognitiva. Esto se relaciona en la práctica clínica con el hecho de que tanto la fragilidad física como la vulnerabilidad cognitiva se asocian al nivel educacional, al nivel socioeconómico y al nivel ocupacional.

Sardella et al publican en 2020 una revisión sistemática <sup>(1)</sup> sobre 53 estudios de los cuales 30 estudiaron la Fragilidad con el modelo de Fried y 14 con el modelo de Rockwood, y 9 con otros instrumentos, estudiaron la relación con la fragilidad del nivel educacional (51 estudios), con las actividades de ocio (14 estudios), con el nivel ocupacional (20 estudios) y con el coeficiente de inteligencia (1 estudio) (la mayoría en personas mayores residentes en la comunidad). La reserva cognitiva medida a través de sus atributos "nivel educacional", actividades de ocio, nivel ocupacional, se relacionaron con la fragilidad física.

Por otro lado, la Fragilidad como constructo se relaciona tanto con el riesgo de desarrollar demencia clínicamente significativa, especialmente en personas mayores con baja carga neuropatológica, se relaciona con el

grado de carga neuropatológica, con el acúmulo de biomarcadores de Alzheimer en LCR, con la cognición global y su deterioro, y con el nivel, grado y velocidad de progresión del deterioro cognitivo leve.

---

El Rush Memory and Agein Project es un estudio longitudinal sobre sujetos >59 años sin demencia al inicio del estudio, en el que se aunó el seguimiento anual de variables de fragilidad, variables neuropsicológicas, y necropsias cerebrales en los sujetos que fallecieron. El grupo de Rockwood hace un análisis transversal en el que incluye a los participantes que tenían autopsia cerebral y un seguimiento completo. Se incluyeron los datos de la última valoración neuropsicológica previa al fallecimiento y el análisis de la necropsia cerebral en la que se evaluaron los datos neuropatológicos de Enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico previo de demencia se basó en el consenso entre datos clínicos y neuropsicológicos y el índice de fragilidad se operacionalizó con un índice de acúmulo de déficits de 41 ítems, obtenido de los datos de evaluación clínica, funcional y de fragilidad. Mediante modelos de regresión logística, se estudiaron las relaciones entre la neuropatología, la expresión clínica de demencia, y datos de fragilidad sobre 456 pacientes con una media de edad al fallecimiento de 89.7 (SD 6.1) años, de los cuales el 69% eran mujeres. 242 (53%) tuvieron un diagnóstico de demencia tipo Alzheimer previo a su última valoración.

La fragilidad (odds ratio 1.76, 95% CI 1.54-2.02;  $p < 0$

$\cdot 0001$ ) y la neuropatología Alzheimer (4.81, 3.31-7.01;  $p < 0.0001$ ) se asociaron independientemente con el riesgo de haber sido diagnosticado de demencia tipo Alzheimer clínica, después de ajustar por edad, sexo, y nivel educacional.

Al añadir la Fragilidad al modelo predictivo de demencia clínica de la neuropatología, la precisión del modelo mejoró ( $p < 0.0001$ ). Existía una interacción significativa entre la Fragilidad y la Enfermedad de Alzheimer neuropatológica, (odds ratio 0.73, 95% CI 0.57-0.94;  $p$  interaction=0.015). Las personas con mayor índice de fragilidad, sin embargo, tuvieron una relación más modesta entre la existencia de neuropatología Alzheimer y la Demencia clínica. Esto es, las personas con menor carga de fragilidad tuvieron mayor capacidad de tolerar la neuropatología Alzheimer sin manifestaciones clínicas de demencia, y las personas con mayor fragilidad tuvieron más probabilidades de haber sido diagnosticados de demencia clínica, incluso en aquellos con menor carga neuropatológica de enfermedad de Alzheimer.

## CONCLUSIONES

Existen otros trabajos que ya han correlacionado la carga de neuropatología tipo Alzheimer con la Fragilidad en su conjunto, y con cada uno de sus atributos por separado, y viceversa.

Dado que tanto la fragilidad, como la sarcopenia, la fuerza de agarre, la velocidad de la marcha, la optimización nutricional y la actividad física se relacionan tanto con el desarrollo de fragilidad física como con el declinar cognitivo, las intervenciones preventivas y modificadoras de la evolución en fases prodrómicas deben ir dirigidas al entrenamiento físico y cognitivo, y a las intervenciones nutricionales.

A este respecto, la aplicación vivifrail, disponible en [www.vivifrail.com/es/documentacion](http://www.vivifrail.com/es/documentacion), pone a disposición tanto de los profesionales, como de

las personas mayores y sus cuidadores, una estrategia de ejercicio multicomponente eficaz, diseñada especialmente para las personas mayores, fácilmente aplicable y gratuita, para aplicar una intervención basada en la evidencia que, junto con el aporte nutricional adecuado (de 1,2 a 1,5 g/kg/día de proteínas para sujetos normnutridos y de 1,5 a 2 g/kg/día de proteínas para sujetos malnutridos o sometidos a un entrenamiento físico intenso y 100mg de leucina o derivados) puede modificar la evolución hacia la fragilidad física, prevenir uno de cada tres casos de demencia clínicamente significativa y revertir, o aminorar, la trayectoria evolutiva hacia la dependencia.

## REFERENCIAS

Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurology*. 2019;18:10.

[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30371-5/](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30371-5/). Accessed on: 2019-01-17.

Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Schneider JA, Bennett DA. Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology*. 2013;80(22):2055-2061.

<http://www.neurology.org/content/80/22/2055.short>. Accessed on: 2016-07-22.

Song X, Mitnitski A, Zhang N, Chen W, Rockwood K. Dynamics of brain structure and cognitive function in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan 1;jnnp-2012-303579.

<http://jnnp.bmj.com/content/early/2012/11/01/jnnp-2012-303579>. Accessed on: 2017-09-06.

Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Brain Pathology Contributes to Simultaneous Change in Physical Frailty and Cognition in Old Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Dec 1;69(12):1536-44.

<http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/gerona/glu117>.

Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is Associated With Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly: *Psychosom Med*. 2007 Jun;69(5):483-9.

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00006842-200706000-00013>.