

# Biomarcadores en paciente frágil: una revisión exploratoria

## Biomarkers in frail patient: A scoping review

Fernando Ríos Barbosa<sup>1</sup>, Felipe Gutiérrez Londoño<sup>2</sup>, Sebastián Ospina Gómez<sup>3</sup>, Juan Sebastián Solano González<sup>4</sup>, Alirio Rodrigo Bastidas<sup>5\*</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La fragilidad es un síndrome que aumenta la morbimortalidad en adultos mayores; además, debido a su relación con un estado proinflamatorio, múltiples biomarcadores han sido estudiados con el fin de comprender los mecanismos causales. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión exploratoria es identificar los principales biomarcadores inflamatorios del síndrome de fragilidad y su relación con mortalidad. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en 6 bases de datos electrónicas, se consideraron artículos publicados entre 1964-2017 que relacionaran biomarcadores con fragilidad y morbimortalidad en adultos mayores, incluyéndose 15 artículos para análisis completo. **Resultados:** El 93,3 % de los estudios son prospectivos observacionales, uno utilizó análisis Cross-Sectional. El 46,6 % relacionó los biomarcadores medidos con el desarrollo de fragilidad, 33,3 % relacionó los biomarcadores con

el desarrollo de fragilidad y mortalidad. La IL-6 fue medida en el 86,6 % de los estudios, el FNT- $\alpha$  en el 60 %, y la PCR en el 40 %. **Conclusión:** Frente a la evidencia se han descrito marcadores inflamatorios con el fin de confirmar la correlación de un fenómeno proinflamatorio crónico y aumento de la mortalidad y fragilidad en el adulto mayor. De acuerdo con los hallazgos de revisión, los biomarcadores IL-6 y FNT- $\alpha$  tienen mayor utilidad como predictores del desarrollo de fragilidad y mortalidad en esta población.

**Palabras clave:** Fragilidad, inflamación, biomarcadores, Interleucina-6, FNT- $\alpha$ .

### SUMMARY

**Introduction:** Frailty is a syndrome that increases morbidity and mortality in older adults; Furthermore, due to its relationship with a pro-inflammatory state, multiple biomarkers have been studied to understand the causal mechanisms. **Objective:** The objective of this scoping review is to identify the main inflammatory biomarkers of frailty syndrome and their relationship with mortality. **Methods:** A search was carried out in 6

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.1.14>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6511-2263><sup>1</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7270-2923><sup>2</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3208-4806><sup>3</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4331-8855><sup>4</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-9779><sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidad de La Sabana, Facultad de Medicina, Departamento de anestesiología y cuidados paliativos, Chía, Colombia.

Recibido: 5 de agosto 2021

Aceptado: 20 de febrero 2022

<sup>2</sup>Universidad de La Sabana, Facultad de medicina, Departamento de investigación, Chía, Colombia.

\***Correspondencia:** Alirio Rodrigo Bastidas, Universidad de La Sabana, Profesor Facultad de Medicina, Medicina Interna, Neumología y Epidemiología Clínica, Edificio H oficina 301. Tel: 8615555. Chía, Colombia, E-mail: [alirio.bastidas@unisabana.edu.co](mailto:alirio.bastidas@unisabana.edu.co)

*electronic databases, articles published between 1964-2017 that related biomarkers with frailty and morbidity and mortality in older adults were considered, including 15 articles for complete analysis. Results: 93.3% of the studies are prospective observational, one used Cross-Sectional analysis. 46.6% related the biomarkers measured with the development of frailty, 33.3% related the biomarkers with the development of frailty and mortality. IL-6 was measured in 86.6% of the studies, TNF- $\alpha$  in 60%, and CRP in 40%. Conclusion: Against the evidence, inflammatory markers have been described to confirm the correlation of a chronic pro-inflammatory phenomenon and increased mortality and frailty in the elderly. According to the review findings, the biomarkers IL-6 and TNF- $\alpha$ , are more useful as predictors of the development of frailty and mortality in this population.*

**Keywords:** Frailty, inflammation, biomarkers, Interleukin-6, TNF- $\alpha$ .

## INTRODUCCIÓN

La fragilidad se define un síndrome geriátrico caracterizado por una disminución de las reservas fisiológicas y la función de múltiples sistemas, lo cual conlleva una mayor vulnerabilidad y baja capacidad para hacer frente a las agresiones externas. Además, la condición de fragilidad aumenta el riesgo de discapacidad, institucionalización e incluso muerte; encontrándose en estrecha relación con el aumento de la morbimortalidad, reingreso hospitalario, deterioro de la calidad de vida y pérdida de la capacidad funcional, con mayor utilización de los recursos del sistema de salud.

En el sujeto frágil, hay un deterioro progresivo de la función celular, daño tisular, que se traducen en una disminución de las reservas fisiológicas, llevando al paciente a pérdida de la homeostasis, haciéndolo vulnerable frente a situaciones de estrés. La fragilidad es el resultado de una suma de factores genéticos y epigenéticos que generan un proceso inflamatorio (1).

La relación que existe entre el proceso inflamatorio y la fragilidad da a conocer el concepto de “*Inflammaging*” (2). Se han planteado dos teorías principales que explican este fenómeno, ambas llevan a un proceso inflamatorio por diversos mecanismos. La primera conocida como la “Teoría de las Redes”,

la cual postula que el envejecimiento está controlado indirectamente por mecanismos de defensa celulares y moleculares; y la “Teoría de la remodelación” que se basa en el concepto de inmunosenescencia, la cual se define como una desregulación del sistema inmune relacionada con la edad, caracterizado por una disminución de la inmunidad adaptativa y un aumento de la actividad de la inmunidad innata (3). Además, se han planteado diferentes mecanismos que contribuyen a esta condición inflamatoria, que incluyen fenómenos como el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la glicación de proteínas, cambios hormonales y disfunción de los telómeros (1).

Aunque no existe un estándar de oro para el diagnóstico de fragilidad, se han utilizado dos modelos: el fenotipo de fragilidad propuesto por Fried y col. (4) y el índice de fragilidad propuesto por Rockwood y Mitnitsky (5). Teniendo en cuenta el estado proinflamatorio relacionado con el desarrollo de la fragilidad en pacientes adultos mayores, surge la interrogante de cuales biomarcadores podrían ayudar a diagnosticar este síndrome (6).

El objetivo de esta revisión es identificar los principales biomarcadores inflamatorios del síndrome de fragilidad y su relación con mortalidad, las posibles interrelaciones que puedan ser útiles para el diagnóstico, pronóstico y el planteamiento de intervenciones preventivas futuras como cambios en la nutrición y la actividad física, que han impactado en el proceso inflamatorio, en el pronóstico de fragilidad, y la calidad de vida de las personas (3). Se consideraron como posibles biomarcadores a la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y la Proteína C Reactiva (PCR).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión exploratoria, con los siguientes criterios de inclusión: inflamación, marcadores inflamatorios y desarrollo de fragilidad. Se incluyeron revisiones de cualquier tipo y estudios originales cohorte, casos-contróles y corte transversal, todo tipo de raza, nivel socioeconómico y cualquier idioma, con desenlaces de desarrollo de fragilidad y

mortalidad. Se excluyeron artículos en población menor de 60 años, donde no se explicaba de manera clara el papel de biomarcadores inflamatorios en el síndrome de fragilidad y mortalidad, y otros que evaluaran pacientes con patologías agudas, trauma y pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo.

Se exploraron las siguientes bases de datos: PubMed (1964-2020), Embase (1987-2020), Lilacs (2002-2020), MedLine (2002-2020), IBECs(2002-2020), Proquest (1986-2020), Cochrane (2003-2020), mediante el método PICO, con los siguientes términos Search (“Frailty”[Mesh]) OR “Frail Elderly”[ Mesh]) AND “Inflammation”[Mesh]) OR “Inflammation Mediators”[Mesh]) OR “Interleukin-6”[Mesh]) AND “Mortality”[Mesh] con un intervalo de tiempo de 2 meses y 17 días, desde el 10/12/2019 hasta el 27/02/2020. Además, se incluyeron artículos recomendados por expertos en el tema y que no se encontraran en las bases datos.

El grupo de investigación consistía en cuatro personas, dos de ellas expertos en el tema, definiendo como experto un médico especialista en el área de la geriatría y/o anestesiología con más de cuatro años de experiencia. El grupo realizó una revisión inicial de título y resumen de cada uno de los resultados de la búsqueda, removiendo los artículos duplicados y seleccionando los estudios de manera independiente para su análisis final. Cada equipo era conformado por dos integrantes del grupo de investigación (FGL, SOG, FRB, ARB); en los casos que había discusión el ingreso o no del artículo se defina por consenso del grupo investigador. El grupo revisaba los criterios de inclusión y de exclusión, y extraía los datos según las variables de estudio de cada uno de los artículos escogidos para su análisis final.

## RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 3 775 artículos. Adicionalmente, se agregaron 6 artículos de recomendación de expertos, obteniendo un total de 3 781. Posteriormente, se eliminaron 20 duplicados para un total de 3 761. Basados en el título y el resumen, 3 711 fueron excluidos, por no relacionarse con el objetivo del estudio, quedando un total de 50 citaciones de lectura

completa (Figura 1).

De estos 50, se excluyeron 40 por las siguientes razones: 14 no tenían relación de los marcadores con la fragilidad, 6 no median marcadores inflamatorios, 8 no tomaron en cuenta población mayor de 60 años, 5 artículos que incluían estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 7 que presentaron patologías agudas y/o trauma. Quedando un total de 10 estudios. Adicionalmente, se agregaron 5 estudios provenientes de las referencias bibliográficas de estos últimos para un resultado final de 15 estudios (Figura 1).

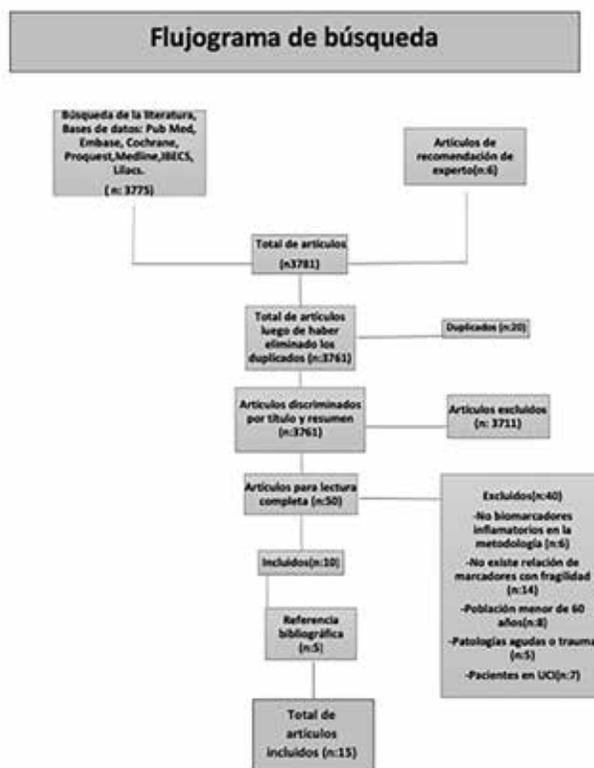


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

En el Cuadro 1 se indican los 15 estudios incluidos, clasificándolos por: autores, tipo de estudio, año de publicación, diseño de estudio, objetivos, número de participantes, edad, biomarcadores empleados y conclusión principal.

BIOMARCADORES EN PACIENTE FRÁGIL

Cuadro 1

Caracterización de los estudios incluidos para análisis cualitativo completo

<b>Autores / Año de Publicación</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Número de Participantes</b>	<b>Edad</b>	<b>Marcadores Medidos -Años</b>		
Feinleib y col., 1975	Prospectivo Observacional	Prospectivo Biomarcadores proinflamatorios y de estrés oxidativo asociados a desarrollar fragilidad	1919	Mayor o igual a 60	<b>Nombre: Mediana (RIQ)</b> PCR- mg/mL IL-6 pg/mL Isoproteasa mg/L TNFR2 pg/mL LpPLA2 Mass ng/mL Actividad de LpPLA2 nm/mL/min Osteoprotegerina pm/L ICAM ng/mL MCP1 pg/mL Selectina P ng/mL	<b>Frágil</b> 2,81 (1,26-5,93) 3,42 (2,15-6,48) 11,5 (8,50-15,40) 3151 (2506-4447) 210 (183-237) 139 (119-166) 5,88 (4,82-7,41) 307 (250-381) 415 (345-501) 41 (32-51)	<b>No Frágil</b> 1,29 (0,72-2,65) 1,64 (1,17-2,56) 9,5 (7,1-12,8) 2385 (1963-2877) 199 (168-228) 136 (114-159) 4,81 (4,01-5,59) 270 (233-334) 364 (301-441) 39 (32-47)
Van Epps y col., 2016	Prospectivo Observacional	Como la edad y la fragilidad están relacionadas con marcadores inflamatorios y de la coagulación	117	60-95 (81)	<b>Nombre: Promedio</b> IL-6 TNFR1	<b>Frágil</b> 5,09 2624	<b>No Frágil</b> 1,88 1577
Helle Bruunsgaard y col., 2003	Prospectivo Observacional	Investigar si los niveles séricos de FNTα están asociados con todas las causas de mortalidad independiente de la IL-6	362	Mayor o Igual a 80	<b>Nombre: Mediana (RIQ)</b> <b>TABAQUISMO / ACTV FÍSICA</b> -FNTα pg/mL -IL6 pg/mL <b>DIABETES MELLITUS (DM)</b> -FNTα pg/mL -IL6 pg/mL <b>ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)</b> -FNTα pg/mL -IL6 pg/mL	<b>Tabaquismo: FNTα / IL-6</b> - Nunca: 4,2 (3,2-5,0) /3,0 (2,1-4,6) - Temprano: 4,1 (3,0-5,1)/3,3 (2,2-5,5) - Recurrente: 4,1 (3,2-5,1)/ 3,3 (2,6-5,9) <b>Sin DM</b> 4,1 (3,2-5,1) 3,3 (2,3-5,5) <b>Sin ECV</b> 4,1 (3,2-5,1) 3,1 (2,2-5,3)	<b>Actividad Física: FNTα/ IL-6</b> -Nunca: 5,0 (3,9 -5,6) / 6,2(4,3 -10,0) -Leve a Moderado: 4,2(3,2-5,2) / 3,3 (2,3-5,5) -Alto: 3,5 (2,9 -4,4) / 2,8 (2,0 -4,4) <b>Con DM</b> 3,7 (3,2-5,3) 4,0 (2,7-5,5) <b>Con ECV</b> 4,2 (3,5-5,1) 4,4 (2,6-5,9)
Wim Adriaensen y col., 2014	Prospectivo Observacional	Validar e identificar el principal marcador pronóstico como predictor de efectos adversos en el adulto mayor proveniente de una extensa	567	80-102	<b>Nombre : Mediana (RIQ)</b> -IL-6 pg/mL -PCR mg/dL -Il-1B pg/mL -IL-10 pg/mL  -IL-6 pg/mL -PCR mg/dL -Il-1B pg/mL	<b>Sobrevivientes</b> 1,86 (1,24-3,3) 0,16 (0,08-0,35) 0,86 (0-1,46) 0,74 (0,53-1,04)	<b>Fallecidos</b> 2,81 (1,82-6,38) 0,27 (0,11-0,76) 1,32 (0- 1,82) 0,86 (0,61-1,18)  <b>No Tuvieron Hospitalización</b> 1,83 (1,24-3,12) 0,17 (0,08-0,36)

Continúa en la pág. 129...

...continuación del Cuadro 1.

<b>Autores / Año de Publicación</b>	<b>Tipo de Estudio</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Número de Participantes</b>	<b>Edad</b>	<b>Marcadores Medidos -Años</b>		
		batería de marcadores séricos inflamatorios			-IL-10 pg/mL	0,95 (0-1,5) 0,75(0-1,02)	1,03 (0-1,51) 0,81 (0,59-1,18)
Bernhard T y col., 2003	Prospectivo Observacional	Investigar la asociación entre lo biomarcadores proinflamatorios (citoquinas) con toda causa de muerte en el adulto mayor en el estudio MEMO	385	65-83	<b>Cortes</b>  -IL-6:pg/mL Bajo: <0,68 Med: 0,68-2,19 High: > 2,19  -IL-8 pg/mL Bajo <5,58 Med: 5,58- 8,39 Alto: > 8,39  -IL-10 pg/mL Low <1,41 Med: 1,41 – 2,97 High: > 2,97	<b>Mujeres Fallecidas/ Total</b>  16/33 7/62 14/45  13/68 9/57 15/48  14/78	<b>Hombres Fallecidos / Total</b>  13/67 18/52 42/78  17/56 23/69 32/72  23/69 20/58 30/70
Stephane Maurel y col., 2007	Prospectivo Observacional	Examinar la relación entre los niveles de IL6 y la supervivencia en adulto mayores en hospitalización a largo plazo.	249	85 ± 8	<b>Promedio / Desviación Estándar</b> -IL-6 pg/mL	<b>Sobrevivientes</b> Hombres: 3,8± 8,1 Mujeres: 8,2± 31,3	<b>Fallecidos</b> Hombres: 12,8± 20,4 Mujeres: 15,4± 29,4
Reijo Tilvis y col., 2004	Prospectivo Observacional	Identificar los predictores de disfunción cognitiva y mortalidad en un período de 10 años	650	Mayores de 75	<b>Valores</b> PCR > 5 mg/ L	<b>Deterio Cognitivo</b> RR 2,32 IC95% (1,01-5,46)	<b>Mortalidad</b> RR 1.68 IC95% (1,2-2,74)
Hélène Payette y col., 2003	Prospectivo Longitudinal	Identificar e valor pronóstico de las citoquinas inflamatorias, IL-6 y IGF-1 con predicción a 2 años asociado a cambio en la masa grasa	558	72-92	<b>Nombre: Mediana (RIQ)</b> -IL-6 pg/mL	<b>Riesgo de Sarcopenia</b> - Hombres: 4,3 (3,1-7,2) - Mujeres:3,5 (3,1-6,0)	
Ferrucci y col., 2002	Prospectivo Observacional	Altos niveles de IL-6 predicen	633	Mayor	<b>Corte</b> IL-6 pg/mL	<b>Discapacidad</b> Un aumento de	

Continúa en la pág. 130...

BIOMARCADORES EN PACIENTE FRÁGIL

...continuación del Cuadro 1.

Autores / Año de Publicación	Tipo de Estudio	Objetivos	Número de Participantes	Edad	Marcadores Medidos -Años		
		futura discapacidad en personas adultas mayores.	Igual de 71			IL-6 por encima de 2,5 se relacionó con el desarrollo de discapacidad	
Sean X. Leng y col., 2011	Cross Sectional	Evaluar la IL-6 y su asociación independiente con los niveles séricos de neopeterina con la prevalencia en fragilidad.	133	72-97 (84)	<b>Nombre: Mediana (RIQ)</b> Neopteterina nM IL-6 pg/L	<b>Frágil</b> 8,94 (6,09-36,12) 2,17 (0,64-9,19)	<b>No Frágil</b> 8,35 (5,25-13,43) 1,22 (0,39-7,72)
Arshag Mooradian y col., 1991	Prospectivo Observacional	Determinar si el factor de necrosis tumoral alfa está asociado con una mayor mortalidad en los residentes de hogares de ancianos.	129	89 ± 5	<b>Corte</b> FNTα pg/mL Alto: > 40 Bajo: < 40	<b>Número Sobrevivientes</b> 26 93	<b>Número Fallecidos</b> 7 3
Helle Bruunsgaard y col., 1999	Prospectivo Observacional	Evaluar las concentraciones en plasma de TNFα en pacientes en centenarios y ver la relación con aterosclerosis, demencia y estado general de salud. Además como objetivo secundario correlacionar con IL6, receptor soluble TNF II y PCR	207	> 90 años	<b>Nombre: Mediana (RIQ)</b> FNT-α pg/mL	<b>Grupo 1 (Función Cognitiva Normal)</b> 3,0 (0,8-10,7)	<b>Grupo 2/3 (Leve/Moderada-Severa)</b> 4,1 (1,1-15,5) / 4,7(1,3-16,9)
Matteo Cesari y col., 2004	Prospectivo Observacional	El principal objetivo del estudio In CHIANTI es identificar los factores de riesgo para el desarrollo de discapacidad en adultos mayores.	1156	65-102	<b>Corte</b> PCR > 0,6 mg/dL IL-6 > 2,28 pg/mL	<b>Desempeño Físico</b> Menor rendimiento	<b>Prensa de mano</b> Disminuida Disminuida

La mayoría de los estudios fueron de tipo prospectivo observacional 9,3 % (n= 14), solo uno de ellos utilizó análisis tipo Cross-Sectional. El 46,6 % (n= 7) buscaron la relación entre los biomarcadores medidos con el desarrollo de fragilidad, el 33,3 % (n= 5) relacionó los biomarcadores con el desarrollo de fragilidad y mortalidad, por último, un 20 % (n= 3) relacionó los biomarcadores solo con mortalidad.

El 73,3 % (n= 11) de los estudios incluyeron participantes mayores de 65 años, mientras que el 26,6 % (n= 4) incluyeron participantes entre los 60-64 años. Dos estudios incluyeron adultos mayores hospitalizados en una unidad geriátrica, de resto las muestras fueron obtenidas de manera ambulatoria.

El biomarcador más medido fue la IL-6 correspondiente al 86,6 % (n= 13) de los estudios, seguido del FNT- $\alpha$  medido en el 60 % (n=9) y en tercer lugar la PCR en el 40 % (n= 6). En general, los estudios que midieron la IL-6 reportaron una asociación con la fragilidad y/o mortalidad de los participantes.

## DISCUSIÓN

En este artículo ingresaron estudios entre los años 1975 a 2015, se plantean una extensa batería de biomarcadores para predecir el desarrollo de fragilidad en adultos mayores: factores de la coagulación, marcadores inmunológicos, perfil lipídico, entre otros. Sin embargo, los marcadores inflamatorios han sido los más estudiados y relacionados con altos índices de fragilidad y mortalidad en la última década (7,8).

Entendiendo que la fragilidad se relaciona altamente con el envejecimiento, no se ha podido encontrar un biomarcador ideal para este proceso, dado que tiene que cumplir las siguientes características: asociación del marcador con la edad, no cambiar con algún tipo de enfermedad, ni cambiar en condiciones metabólicas o nutricionales, ser influenciado por el proceso de envejecimiento y no cambiar en células con larga vida biológica (3).

Se encontró que la IL-6 puede ser el biomarcador que más se aproxima al diagnóstico de fragilidad, dado que está altamente relacionado

con los parámetros diagnósticos de este síndrome que según Walston y Fried (9) son la disminución de fuerza de prehensión, disminución de velocidad de la marcha, pérdida de peso involuntaria, baja resistencia al ejercicio y reducción de la tolerancia frente a la actividad física; estableciendo las siguientes categorías: frágil (3 o más puntos), pre-frágil (1 o 2 puntos) y vigoroso (0 puntos) (2), por lo que consideramos que es la citoquina con mayor utilidad con el fin de lograr un adecuado reconocimiento del adulto mayor frágil, pre-frágil y vigoroso.

En el estudio prospectivo realizado por Van Epps y col., la IL-6 se encontraba tres veces más aumentada en el grupo frágil que en el no frágil, siendo que los niveles de IL-6 se duplicaban en el grupo pre-frágil en comparación al no frágil (10). El estudio Framingham Offspring con un número de 1919 pacientes mayores de 60 años, de los cuales 142 eran frágiles, se encontró que la elevación de IL-6 se asoció con un aumento en la fragilidad en un 90 %, sobresaliendo sobre los otros marcadores estudiados y teniendo un impacto negativo sobre la velocidad de la marcha (11-13). Por otro lado, los resultados arrojados por el estudio "InCHIANTI" relacionaron los altos niveles de IL-6 con un pobre desempeño físico y con una disminución de la masa muscular, traducida en poca fuerza en los adultos mayores y finalmente impactando en el aumento del grado de discapacidad. Además, las personas que no eran discapacitadas y tenían altos niveles de IL-6, estaban predispuestas a desarrollar un estado de discapacidad en los próximos cuatro años (14-15).

Un hallazgo importante fue la relación que tiene la IL-6 con el aumento de la edad del individuo, la cuál es directamente proporcional (16,17). Sin embargo, un estudio realizado en 117 adultos mayores entre los 60-95 años muestra lo contrario, el estudio divide en tres grupos a supoblación: frágil, pre-frágil, no frágil, y encuentra niveles de IL-6: frágiles 5,09 pg/mL, pre-frágiles 3,56 pg/mL y no frágiles 1,88 pg/mL, concluyendo así que esta citoquina está específicamente relacionada con un estado de fragilidad independientemente de la edad (10), es decir, una persona de 80 años no frágil podría tener niveles de IL-6 normales, pero en una de 65 años frágil, se esperaría altos niveles de la misma.

En cuanto al desenlace de mortalidad, los valores de IL-6 fueron mayores en los sujetos que fallecieron en comparación con los sobrevivientes, se encontraron valores en los sujetos fallecidos desde 1,82 pg/mL hasta 6,38 pg/mL con una mediana de 2,81 pg/mL, mientras que en los sobrevivientes desde 1,24 pg/mL a 3,3 pg/mL con una mediana de 1,86 pg/mL (18).

Un estudio prospectivo observacional de 249 pacientes de  $85 \pm 8$  años, hospitalizados en una unidad geriátrica en seguimiento durante dos años, encontró que niveles mayores de 3 pg/mL en hombres y 5,6 pg/mL en mujeres, mostraba una incidencia de mortalidad en el grupo de fallecidos del 43,5 % en hombres y 43,8 % en mujeres, obteniendo un resultado significativo en el que los niveles elevados de IL-6 se asociaron con un riesgo relativo de mortalidad de 2,28 (19). En contraste, Bruunsgaard y col., en un estudio prospectivo de 362 pacientes adultos mayores, encontró que niveles de IL-6 entre 0-20 pg/mL, se asoció a mortalidad solo si se acompañaba con alguno de los siguientes factores de riesgo: tabaquismo, sedentarismo e índice de masa corporal bajos (20). Estos niveles de IL-6 son el resultado de un proceso proinflamatorio y de comorbilidades como osteoporosis, aterosclerosis, diabetes mellitus 2, Enfermedad de Alzheimer, anemia, demencia, sarcopenia y osteoartritis, que hacen a los pacientes más vulnerables ante situaciones de estrés y presentar una mayor mortalidad (21-23).

El Factor de Necrosis Tumoral alpha (FNT- $\alpha$ ) fue incluido en múltiples estudios ( $n=9$ ), encontrándose, al igual que la IL-6, que mayores niveles se relacionaban con mayor fragilidad y mortalidad. En un estudio prospectivo observacional de 129 pacientes con comorbilidades en hogares geriátricos de  $89 \pm 5$  años, donde se realizó un seguimiento durante 13 meses, se encontró que pacientes con niveles mayores de 40 pg/mL tuvieron una mortalidad del 21,2 %, mientras que niveles menores de 40 pg/mL fue de un 3,1 %, concluyendo que la elevación del FNT- $\alpha$  podría relacionarse con la disminución de las reservas homeostáticas del individuo, considerándolo un predictor temprano de mortalidad (24-26).

El FNT- $\alpha$  solo fue eficaz al estar asociado a la IL-6, ya que de manera individual no se

comprobó que este fuera mejor predictor de mortalidad que la IL-6. Una de las posibles explicaciones a esto, es que el FNT- $\alpha$  producido localmente, tiene un escape a la circulación limitado. Adicionalmente, este biomarcador fue el que solo se asoció a cambios significativos en la población masculina, mientras que la IL-6 lo fue para ambos sexos. Sin embargo, puede ser un marcador que se genera como causa directa de la disfunción endotelial que es otro fenómeno descrito en pacientes frágiles, situación que fue superior frente a la IL-6 (20). Por último, en un estudio realizado en centenarios, se encontró que el FNT- $\alpha$ , está relacionado con el deterioro cognitivo en esta población (27).

Respecto a la PCR, incluida en 6 de los estudios como marcador inflamatorio, se encontró relacionada con mortalidad y criterios específicos de fragilidad tales como pérdida de peso involuntaria y reducción de la tolerancia a la actividad física. En un estudio prospectivo multidisciplinario en 210 adultos mayores de 90 años, en el que se buscó evaluar la relación del tejido adiposo y su distribución con los marcadores inflamatorios y como desenlace la mortalidad, se encontró que la PCR elevada en hombres está relacionada con valores de índice de masa corporal (IMC) bajos, malnutrición, caquexia y un aumento de la mortalidad en los próximos 4 años (8). Además, se encontró una relación entre el aumento de la PCR como predictor del deterioro cognitivo a 5 años (28-30). Por último, en el estudio InCHIANTI, los niveles de PCR son inversamente proporcionales a la fuerza y al desempeño físico en los adultos mayores, de igual manera altos niveles estuvieron asociados a un incremento en la mortalidad de los individuos (14).

Aun cuando otros biomarcadores pro-inflamatorios como lo son: IL-1B (17-24) IL-8 (31), IL-10 (17), IL-12 (16), Selectina P (17) y MCP-1 (32,33) deben ser considerados, los estudios revisados no mostraron resultados significativos con respecto al desarrollo de fragilidad.

La evidencia presentada relativa a biomarcadores y fragilidad, correspondiente a los años 2015 al 2017, confirmó en cinco diferentes estudios, la relación de un estado proinflamatorio con fragilidad y mortalidad del individuo,

cuatro de los cinco estudios resaltan el papel fundamental de la IL-6 por encima de los otros biomarcadores (1,3,8,18,34). Por otro lado, solo uno de los cinco resaltó otros tipos de biomarcadores por encima de la IL-6 (Osteoprotegerinas, LpPLA2 Mass y los Isoprostanos), con impacto aislado en la velocidad de marcha (13).

Este artículo puede presentar algunas limitaciones, ya que en la búsqueda de la literatura pudieron excluirse algunos artículos de bases electrónicas no disponibles, por lo que los resultados presentados aquí podrían tener un riesgo de sesgo de publicación. Además, otra limitante fue que en algunos estudios no se tuvieron en cuenta variables y comorbilidades que pudiesen modificar significativamente los biomarcadores proinflamatorios. Más allá de esto, nuestros resultados están limitados hasta el 27 de febrero de 2020.

### CONCLUSIONES

Frente a la evidencia recaudada se ha planteado la hipótesis de que un fenómeno proinflamatorio crónico conlleva a un aumento de la mortalidad y fragilidad en el adulto mayor, por lo que se han descrito múltiples marcadores inflamatorios con el fin de confirmar dicha correlación; en dicho fenómeno destacan las interleucinas las cuales han sido el pilar fundamental de muchos estudios. En esta revisión encontramos una gran asociación especialmente con la IL-6 y FNT- $\alpha$  como mejores marcadores predictores en el desarrollo de fragilidad y mortalidad. No obstante, es de recalcar que aún se necesitan más estudios que den un soporte más fuerte a esta premisa.

**APOYO FINANCIERO Y PATROCINIO:** La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

**CONFLICTO DE INTERÉS:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### REFERENCIAS

1. Fougère B, Boulanger E, Nourhashémi F, Guyonnet S, Cesari M. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(9):1218-1225.
2. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244-254.
3. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J, et al. An Update on Inflammaging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *J Immunol Res*. 2016:8426874.
4. 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(3):M146-156.
5. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualization and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging*. 2000;17(4):295-302.
6. Vatic M, Von Haehling S, Ebner N. Inflammatory biomarkers of frailty. *Exp Gerontol*. 2020;133(110858):110858.
7. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med*. 2003;114(3):180-187.
8. Lisko I, Tiainen K, Stenholm S, Luukkaala T, Hurme M, Lehtimäki T, et al. Inflammation, adiposity, and mortality in the oldest old. *Rejuvenation Res*. 2012;15(5):445-452.
9. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am*. 1999;83(5):1173-1194.
10. Van Epps P, Oswald D, Higgins PA, Hornick TR, Aung H, Banks RE, et al. Frailty has a stronger association with inflammation than age in older veterans. *Immun Ageing*. 2016;13:27.
11. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:877-82.
12. Verghese J, Holtzer R, Oh-Park M, Derby CA, Lipton RB, Wang C. Inflammatory markers and gait speed decline in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011; 66:1083-1089.
13. Liu CK, Lyass A, Larson MG, Massaro JM, Wang N, D'Agostino RB, et al. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: The Framingham Offspring Study. *Age*. 2016;38(1):1-10.
14. Cesari M, Kritchevsky SB, Nicklas B, Kanaya AM, Patrignani P, Tacconelli S, et al. Oxidative damage, platelet activation, and inflammation to predict

- mobility disability and mortality in older persons: Results from the health aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(6):671-676.
15. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini AYS, Carter C, et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8:18-30.
  16. Helmersson J, Larsson A, Vessby B, Basu S. Active smoking, and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F(2alpha), interleukin-6 and F2-isoprostane formation in elderly men. *Atherosclerosis*. 2005;181:201-207.
  17. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005;105(6):2294-2299.
  18. Adriaensen W, Mathei C, Vaes B, van Pottelbergh G, Wallemacq P, Degryse JM. Interleukin-6 as a first-rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: A regression and CART approach in the BELFRAIL study. *Exp Gerontol*. 2015;69:53-61.
  19. Maurel S, Hamon B, Taillandier J, Rudant E, Bonhomme-Faivre L, Trivalle C. Prognostic value of serum interleukin-6 (IL-6) levels in long term care. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;45(1):65-71.
  20. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):24-31.
  21. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5):2019-2025.
  22. Kuller LH, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. Serum levels of IL-6 and development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(6):755-756.
  23. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-454.
  24. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Scuderi P. Detectable serum levels of tumor necrosis factor-alpha may predict early mortality in elderly institutionalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(9):891-894.
  25. Mooradian AD, Reed RL, Meredith K, Scuderi P. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 alpha in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1991;14:63-65.
  26. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323:236-241.
  27. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, Pedersen AN, Skinhoj P, Pedersen BK. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54(7):M357-64.
  28. Tilvis RS, Kähönen-Väre MH, Jolkkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):268-274.
  29. Zhu L, Viitanen M, Guo Z, Winblad B, Fratiglioni L. Blood pressure reduction, cardiovascular diseases, and cognitive decline in the MiniMental State Examination in a community population of normal very old people: A three-year follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:385-391.
  30. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1057-1060.
  31. Baune BT, Rothermundt M, Ladwig KH, Meisinger C, Berger K. Systemic inflammation (Interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: Results from a 9-year follow-up of the MEMO Study. *Age (Dordr)*. 2011;33(2):209-217.
  32. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39(5):687-699.
  33. Di Iorio A, Ferrucci L, Sparvieri E, Cherubini A, Volpato S, Corsi A, et al. Serum IL-1beta levels in health and disease: A population-based study. The InCHIANTI study. *Cytokine*. 2003;22:198-205.
  34. Li H, Liu W, Xie J. Circulating interleukin-6 levels and cardiovascular and all-cause mortality in the elderly population: A meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;73:257-262.