










# Desentrañando la relación entre edad biológica y fragilidad en adultos mayores mexicanos residentes en la comunidad

Carlos A. Fermín-Martínez,<sup>1,2</sup>  Daniel Ramírez-García,<sup>1,3</sup>  Neftali E. Antonio-Villa,<sup>4</sup>   
Miriam T. López-Teros,<sup>5</sup>  Jacqueline A. Seigle,<sup>6,7</sup>  Roberto C. Castrejón-Pérez,<sup>1</sup>   
Carmen García-Peña,<sup>1</sup>  Luis M. Gutiérrez-Robledo<sup>1</sup>  y Omar Y. Bello-Chavolla<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>División de Investigación, Instituto Nacional de Geriátría, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Plan de Estudios Combinados en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Dirección de Nutrición, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; <sup>6</sup>Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos; <sup>7</sup>Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

## Resumen

**Antecedentes:** Los adultos mayores tienen tasas de envejecimiento heterogéneas. **Objetivo:** Explorar la asociación entre edad biológica (EB) y envejecimiento acelerado (EA) con fragilidad en adultos mayores. **Material y métodos:** Análisis de 735 adultos mayores de la Cohorte de Coyacán. Se estimó EB con AnthroAge, EA con AnthroAgeAccel y fragilidad con el fenotipo de Fried y el índice de fragilidad (IF). Se exploró la asociación de EB y EA (AnthroAgeAccel  $\geq 0$ ) con fragilidad; se caracterizó su presencia simultánea sobre fenotipos de composición corporal y función física. Se determinó el riesgo de EA para progresión del fenotipo de fragilidad a tres años de seguimiento. **Resultados:** Los adultos mayores con EA presentaron mayor prevalencia de fragilidad e IF, menor fuerza de prensión y velocidad de marcha. Los resultados de AnthroAgeAccel se asociaron a IF ( $\beta = 0.0053$ , IC 95 % = 0.0027-0.0079) y al fenotipo de fragilidad (RM = 1.16, IC 95 % = 1.09-1.25). Existieron diferencias por sexo en composición corporal y función física relacionadas con EA solo en participantes no frágiles. El EA en la evaluación basal se asoció con progresión de la fragilidad con el tiempo (RM = 1.74, IC 95 % = 1.11-2.75). **Conclusiones:** A pesar su asociación, el EA es independiente de la fragilidad en adultos mayores que viven en la comunidad.

**PALABRAS CLAVE:** Adultos mayores. Edad biológica. Fragilidad. Índice de fragilidad. México.

## Disentangling the relationship between biological age and frailty in community-dwelling older Mexican adults

### Abstract

**Background:** Older adults have highly heterogeneous aging rates. **Objective:** To explore the association of biological age (BA) and accelerated aging with frailty in community-dwelling older adults. **Material and methods:** We assessed 735 community-dwelling older adults from the Coyacan Cohort. BA was measured using AnthroAge, accelerated aging with AnthroAgeAccel, and frailty using Fried's phenotype and the frailty index. We explored the association of BA and accelerated aging (AnthroAgeAccel  $\geq 0$ ) with frailty at baseline and characterized the body composition and physical function phenotype of accelerated aging in non-frail/frail participants. We also explored accelerated aging as a risk factor for frailty progression after 3-years of follow-up. **Results:** Older adults with accelerated aging have higher frailty prevalence and indices, lower handgrip strength and gait speed. AnthroAgeAccel was associated with higher frailty indices ( $\beta = 0.0053$ , 95 % CI = 0.0027-0.0079),

#### \*Correspondencia:

Omar Y. Bello-Chavolla  
E-mail: oybello@inger.gob.mx

Fecha de recepción: 15-06-2024

Fecha de aceptación: 13-06-2024

DOI: 10.24875/GMM.24000115

Gac Med Mex. 2024;160:303-314

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

and increased odds of frailty at baseline (OR = 1.16, 95 % CI = 1.09-1.25). We observed sex-based differences in body composition and physical function linked to accelerated aging in non-frail participants; however, these differences were absent in pre-frail/frail participants. Accelerated aging at baseline was associated with higher risk of frailty progression over time (OR = 1.74, 95 % CI = 1.11-2.75). **Conclusions:** Despite being intertwined, biological accelerated aging is largely independent of frailty in community-dwelling older adults.

**KEYWORDS:** Older adults. Biological age. Frailty. Frailty index. Mexico.

## Introducción

A pesar de los recientes avances en la comprensión del envejecimiento humano a lo largo de la vida, su estudio en adultos mayores sigue siendo un desafío.<sup>1,2</sup> Las mediciones de las diferencias en las tasas de envejecimiento biológico en adultos mayores con edades cronológicas (EC) similares se han caracterizado por emplear metodologías que captan los cambios asociados a la edad con base en la función física, la independencia y la resiliencia.<sup>3</sup> En concreto, los adultos mayores presentan perfiles de envejecimiento heterogéneos que van desde cambios fisiológicos modestos hasta deterioros significativos en la función física, la discapacidad y la dependencia.<sup>4-6</sup> Entre los métodos disponibles para medir el envejecimiento se encuentran los conceptos de edad biológica (EB) y fragilidad, que a menudo se tratan de manera intercambiable y se ha propuesto que comparten vías comunes.<sup>7,8</sup>

Datos recientes revelan que los cambios en la EB en adultos de mediana edad saludables se asocian a una acumulación progresiva de déficits, multimorbilidad y fragilidad.<sup>9,10</sup> Los datos sobre la influencia de la EB en los fenotipos de fragilidad en adultos mayores son escasos; sin embargo, la evidencia en centenarios sugiere que dichos marcadores son útiles para modelar el envejecimiento, incluso en edades extremas.<sup>11,12</sup> Recientemente, desarrollamos AnthroAge como un *proxy* de la EB que captura la multimorbilidad y los cambios en la composición corporal asociados al riesgo de mortalidad a 10 años.<sup>13</sup> Sin embargo, la aplicación de AnthroAge en adultos mayores no ha sido reportada, ni su asociación con los fenotipos de fragilidad. Aquí se analizan datos de adultos mayores que viven en la comunidad en la Ciudad de México para validar el uso de AnthroAge en esa población, con el objetivo de caracterizar los siguientes aspectos:

- Asociación entre el envejecimiento biológico acelerado y la fragilidad.
- Composición corporal y fenotipo funcional del envejecimiento acelerado en adultos mayores frágiles y no frágiles.

- Relevancia del envejecimiento acelerado como factor de riesgo para la progresión a la fragilidad.

## Material y métodos

### Diseño del estudio y participantes

Se analizaron datos del estudio prospectivo de la Cohorte de Coyoacán, basado en población de adultos  $\geq 70$  años seleccionados aleatoriamente que viven en comunidad en el municipio de Coyoacán, Ciudad de México. Los detalles completos de esa investigación ya fueron publicados.<sup>14</sup> Brevemente, la recopilación inicial de datos se llevó a cabo de marzo de 2008 a julio de 2009 en un proceso de dos etapas:

- Se entrevistó a los participantes para obtener información sociodemográfica y la relacionada con la salud mediante cuestionarios estandarizados, seguidos de exámenes médicos y antropométricos realizados por personal de salud capacitado.
- En 2011, se efectuó una evaluación de seguimiento, donde se repitieron los cuestionarios y se determinó el estado vital.

Los procedimientos de recopilación de datos fueron aprobados por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Para este subanálisis, se incluyó a los participantes con mediciones antropométricas completas y datos para evaluar dos medidas de fragilidad.

### Medidas de antropometría y función física

La altura y el peso se midieron con estadiómetro Seca-214 y báscula Seca-803. Las circunferencias del brazo medio superior, cintura, cadera y pantorrilla en posición de pie se midieron en centímetros con una cinta métrica de fibra de vidrio sin estirar en el lado izquierdo del cuerpo. La fuerza máxima de prensión voluntaria de la mano no dominante se midió en kilogramos con un dinamómetro de resorte Baseline™ Smedley. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo mediante la división del peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros; la relación cintura-altura

(RCA), con la división de la cintura entre la altura en centímetros; y la relación cintura-cadera (RCC), con la división de la cintura entre la circunferencia de la cadera en centímetros. La velocidad de la marcha se midió en la caminata de 4 m, incluida en la prueba de batería corta de rendimiento físico,<sup>15</sup> y con la prueba “levántate y anda”, que mide el tiempo en segundos mientras el participante se levanta de una silla sin apoyo, camina 3 m, gira, camina de regreso y se sienta nuevamente.<sup>16</sup> Los datos de fuerza de prensión, velocidad de la marcha y “levántate y anda” estuvieron disponibles solo para una submuestra de 283, 267 y 232 participantes, respectivamente. Las estimaciones de todas las medidas antropométricas fueron el promedio de al menos dos mediciones no consecutivas de pie.<sup>14</sup>

### **Estimación de AnthroAge como un proxy de la edad biológica**

AnthroAge utiliza la EC y la antropometría para predecir el riesgo de mortalidad a 10 años específico por sexo como un proxy de la EB.<sup>13</sup> Para este análisis, se calculó la versión simplificada de AnthroAge (S-AnthroAge),<sup>17</sup> que utiliza las mediciones basales de EC, IMC y RCA. Para estimar la aceleración de la EB, se calculó AnthroAgeAccel mediante los residuos de un modelo lineal que regresa AnthroAge a la EC.<sup>13,18</sup> La aceleración del envejecimiento se definió como AnthroAgeAccel  $\geq 0$  años.

### **Medidas de fragilidad**

La fragilidad es un fenómeno multidimensional que abarca la acumulación de déficits y cambios fenotípicos. Debido a su complejidad, la fragilidad se ha operacionalizado a partir de diferentes enfoques.<sup>19</sup> En la presente investigación se implementaron dos distintas medidas de fragilidad:

- *Fenotipo de fragilidad modificado*: se utilizó una definición modificada del fenotipo de fragilidad propuesto por Fried *et al.* previamente validado para la población en estudio,<sup>20,21</sup> que emplea datos de cuestionarios de entrevista para identificar pérdida de peso no intencional  $\geq 5$  kg en los últimos 12 meses, agotamiento, baja actividad física, lentitud y debilidad. Como se informó anteriormente, los participantes fueron clasificados como frágiles si cumplían con tres o más criterios, prefrágiles si cumplían con uno o dos y no frágiles, si no cumplían con ninguno.<sup>22</sup>

- *Índice de fragilidad (IF)*: el cálculo del IF se llevó a cabo con el procedimiento de Searle, que tiene en cuenta datos de 42 déficits, incluidos síntomas, signos, discapacidades y enfermedades.<sup>23-25</sup> Los déficits considerados se codifican como variables binarias e incluyen dificultades respiratorias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipertensión, cáncer, diabetes, dislipidemia, enfermedad tiroidea, fracturas, artritis, incontinencia urinaria, dificultades de visión, dificultades auditivas, caídas, dolor, fumar, dificultades para empujar objetos pesados, levantar una moneda, permanecer sentado, levantarse de una silla, preparar una comida, bañarse, vestirse, usar el inodoro, entrar y salir de la cama, moverse por la casa, comer, hacer compras, tomar fármacos y manejar las finanzas; así como sueño inquieto, sentimientos de felicidad, soledad y tristeza; baja energía, depresión, sensación de que todo es un esfuerzo, salud autoevaluada, salud autoevaluada en comparación con el año anterior y hospitalización reciente. Posteriormente se suman todos los déficits y se dividen entre el número de déficits, lo que resulta en un cociente que sigue una distribución gamma, que varía de cero a uno, con valores más altos que representan mayor severidad de la fragilidad.<sup>25</sup>

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como recuentos y frecuencias, y las variables continuas como medianas con rangos intercuartílicos (RIC). Las variables categóricas se compararon con las pruebas de  $\chi^2$  y de Fisher, mientras que la pruebas de rango con signo de Wilcoxon se empleó para variables continuas. Todos los análisis se efectuaron mediante el programa R versión 4.3.3 y la significación estadística se definió con un valor de  $p < 0.05$ .

### **Asociación entre las puntuaciones de fragilidad y AnthroAge**

Para explorar la asociación entre AnthroAge o AnthroAgeAccel con el IF basal, se empleó la correlación de Spearman ( $\rho$ ); esta asociación también se exploró para el número de componentes en el fenotipo de fragilidad (codificado como 0, 1, 2 o  $\geq 3$ ), como un análisis de sensibilidad. Se identificó la asociación del IF con AnthroAgeAccel a nivel basal y

con regresión lineal multivariable ajustada por EC, sexo y número de comorbilidades, para tener en cuenta su influencia; también se valoró la relación entre AnthroAgeAccel y los fenotipos de fragilidad (no frágil, prefrágil y frágil) mediante regresión logística ordinal para estimar razones de momios o probabilidades (RM) de fragilidad grave, ajustadas por EC, sexo y número de comorbilidades a nivel basal. Como análisis exploratorio, se compararon las medidas antropométricas y de rendimiento físico en participantes con y sin envejecimiento acelerado (valores de AnthroAgeAccel  $\geq 0$  versus  $< 0$  años), estratificadas por sexo para investigar el impacto de la ausencia de fragilidad frente a la prefragilidad o fragilidad en los distintos fenotipos etarios.<sup>13</sup>

### ***Aceleración de la edad biológica y puntuaciones de fragilidad***

Se estudiaron las transiciones entre los fenotipos basales de fragilidad hasta el seguimiento de tres años, estratificados por la presencia de envejecimiento acelerado. Para explorar el envejecimiento acelerado basal como un factor de riesgo para estas transiciones, se ajustó una regresión logística ordinal de efectos mixtos con el programa ordinal de R para estimar las RM para la progresión de fragilidad, ajustadas por sexo, EC y número de comorbilidades a nivel basal. Los resultados se presentan como coeficientes beta ( $\beta$ ) en los modelos de regresión lineal y como RM con sus correspondientes intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %) en los modelos de regresión logística binaria y ordinal.

## **Resultados**

### ***Población del estudio***

De los 1124 participantes reclutados, se incluyeron 735 para este análisis. Entre ellos, 389 eran mujeres (53 %), la edad cronológica mediana fue de 76 años (RIC = 73-81) y 335 participantes presentaban envejecimiento acelerado (45.6 %). Comparados con aquellos sin envejecimiento acelerado, los participantes con envejecimiento acelerado tenían una EC similar, pero una mayor prevalencia de fragilidad, mayor IF, IMC y RCA, así como una mayor prevalencia de diabetes (Tabla 1). Los participantes con envejecimiento acelerado también tenían menor fuerza de prensión manual y velocidad de marcha. Se observó una fuerte correlación entre AnthroAge y EC ( $\rho = 0.93$ ,

IC 95 % = 0.92-0.94), sin diferencias debido al sexo ( $\rho = 0.515$ ), Figura 1. Tras el seguimiento, se conocía el estado de 586 participantes (79.7 %), de los cuales 61 habían fallecido (10 %), sin diferencias en aquellos con envejecimiento acelerado (Tabla 1).

### ***Aceleración de la edad biológica y puntuaciones de fragilidad***

Se observó asociación entre AnthroAgeAccel y el IF ( $\rho = 0.12$ , IC 95 % = 0.05-0.19), así como entre AnthroAgeAccel y el número de componentes en el fenotipo de fragilidad ( $\rho = 0.17$ , IC 95 % = 0.10-0.24), Figura 2. Se identificó incremento en el IF ( $\beta = 0.0053$ , IC 95 % = 0.0027-0.0079) por cada incremento de un año en la aceleración de la edad biológica medida por AnthroAgeAccel (Figura 3A). Los individuos que presentaban envejecimiento acelerado tenían mayor IF y aquellos con un mayor número de componentes de la Escala de Fragilidad de Fried, mayores valores de AnthroAgeAccel, con independencia del sexo (Figuras 3B-C). Los valores de AnthroAgeAccel también fueron mayores en individuos que presentaban componentes individuales del fenotipo de fragilidad, excepto en la pérdida de peso no intencional (Figuras 3D-H).

### ***Fenotipo de fragilidad y envejecimiento biológico acelerado***

Comparados con los adultos mayores no frágiles, los frágiles presentaron mayor aceleración de la edad biológica ajustada ( $\beta = 1.71$ , IC 95 % = 1.16-2.25), sin diferencias entre los adultos mayores prefrágiles y frágiles ( $\beta = -0.25$  años, IC 95 % = -0.10-0.60). Un incremento de un año en AnthroAgeAccel se asoció a ~16 % más de probabilidades (RM = 1.16, IC 95 % = 1.09-1.25) y AnthroAgeAccel  $\geq 0$  con ~74 % más de probabilidades de fenotipos de fragilidad más severos (RM = 1.74, IC 95 % = 1.31-2.32) a nivel basal.

### ***Fenotipos de envejecimiento biológico acelerado y fragilidad***

A nivel basal, 145/366 (39.6 %) de los adultos mayores no frágiles presentaron envejecimiento acelerado, el cual se incrementó a 133/284 (46.8 %) para los prefrágiles y a 57/85 (67.1 %) para los adultos mayores frágiles (Figura 4A). Las participantes femeninas no frágiles con envejecimiento acelerado mostraron IMC,

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la muestra del estudio, categorizadas por la presencia de envejecimiento acelerado según los valores de AnthroAgeAccel < 0 versus ≥ 0 años

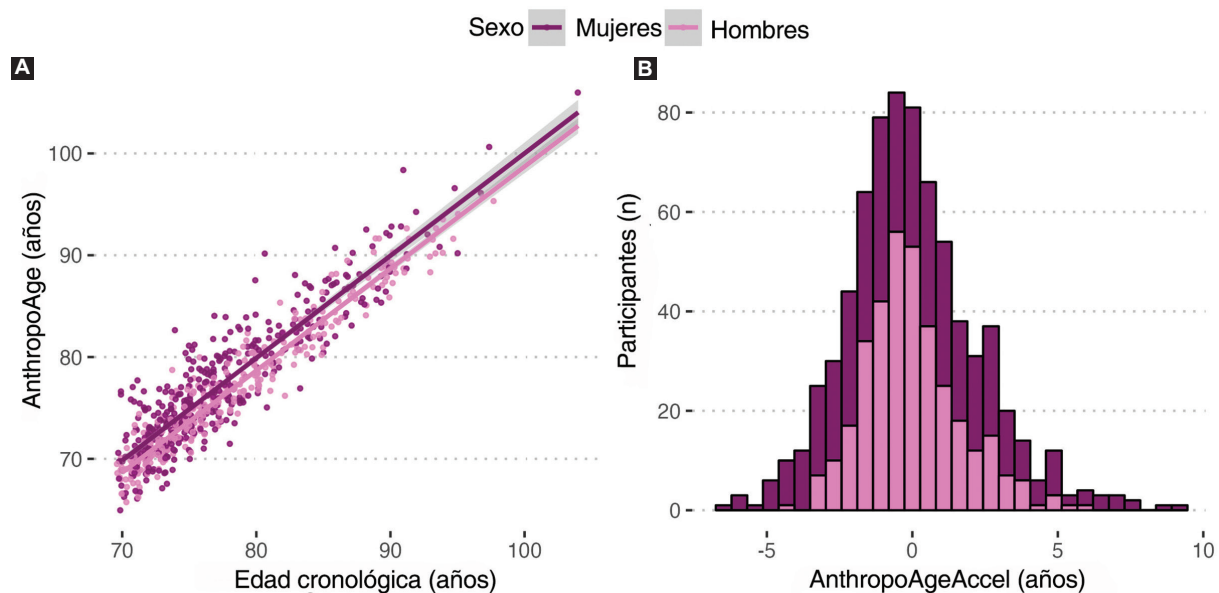
Característica	Muestra total (n = 735)		No acelerado (n = 400)		Acelerado (n = 335)		p*
	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	389	53	206	52	183	55	0.4
Estado de fragilidad							< 0.001
No frágil	366	50	221	55	145	43	
Prefrágil	284	39	151	38	133	40	
Frágil	85	12	28	7.0	57	17	
Infarto de miocardio	63	8.6	35	8.8	28	8.4	0.9
Accidente cerebrovascular	22	3.0	13	3.3	9	2.7	0.7
Diabetes	157	21	70	18	87	26	0.005
Hipertensión	412	56	215	54	197	59	0.2
Cáncer	42	5.7	24	6.0	18	5.4	0.7
Dislipidemia	264	36	142	36	122	36	0.8
Número de comorbilidades							0.2
0	185	25	108	27	77	23	
1	266	36	144	36	122	36	
2	181	25	101	25	80	24	
≥ 3	103	14	47	12	56	17	
Muerte en el seguimiento	61	10	28	8.9	33	12	0.2
Desconocido	149		85		64		
Estado de fragilidad en el seguimiento							0.017
No frágil	81	31	49	37	32	24	
Prefrágil	138	52	67	51	71	54	
Frágil	44	17	15	11	29	22	
Desconocido	472		269		203		
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Edad cronológica (años)	76.0 (73.0-81.0)		76.0 (73.0-81.0)		76.0 (73.0-81.0)		0.3
AnthroAge (años)	76 (72-81)		74 (71-79)		77 (74-83)		< 0.001
Índice de fragilidad	0.28 (0.23-0.33)		0.25 (0.23-0.33)		0.28 (0.23-0.35)		0.005
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 (24.0-29.5)		26.4 (24.3-28.4)		27.3 (23.5-31.2)		0.034
Relación cintura-altura	0.61 (0.56-0.66)		0.58 (0.54-0.62)		0.66 (0.60-0.70)		< 0.001
Relación cintura-cadera	0.96 (0.90-1.01)		0.92 (0.87-0.97)		0.99 (0.95-1.04)		< 0.001
Circunferencia de pantorrilla (cm)	33.7 (31.4-36.3)		34.4 (32.4-36.3)		32.6 (30.3-36.1)		< 0.001
Circunferencia de brazo (cm)	28.4 (26.1-30.7)		28.5 (26.7-30.5)		28.2 (25.1-31.1)		0.079
Índice de fragilidad	0.28 (0.23-0.33)		0.25 (0.23-0.33)		0.28 (0.23-0.35)		0.005
Fuerza de prensión (kg)	20 (16-26)		21 (17-27)		20 (15-25)		0.011
Velocidad de marcha (s)	5.6 (4.5-7.9)		5.4 (4.2-6.9)		6.4 (4.7-10.0)		< 0.001
Prueba de "levántate y anda"	13.7 (10.8-16.4)		13.0 (10.4-15.6)		14.3 (11.0-17.3)		0.084

\*Prueba de  $\chi^2$  de Pearson; prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

RCA, RCC y circunferencia del brazo más altos a pesar de menor fuerza de prensión manual y velocidad de marcha, lo que indica una mayor adiposidad

y menor función física (Figura 4B). En cambio, los participantes masculinos no frágiles con envejecimiento acelerado presentaban RCA y RCC más altas, valores





**Figura 1.** A: relación entre la edad cronológica (EC) y los valores de AnthropoAge en la línea base, estratificados por sexo, en 725 adultos mayores que viven en la comunidad de la Cohorte de Coyoacán. B: la figura también muestra un histograma que representa la distribución de los valores de AnthropoAgeAccel, estratificados por sexo.

similares de IMC y menor circunferencia de la pantorrilla y del brazo, además de menor fuerza de prensión manual y velocidad de marcha, indicativo de un fenotipo de adiposidad abdominal, disminución de la masa magra apendicular y menor función física (Figura 4C). Entre los participantes prefrágiles o frágiles, no se registraron diferencias basadas en el sexo, y quienes presentaban envejecimiento acelerado mostraron medidas corporales caracterizadas por una mayor adiposidad abdominal, disminución de la masa magra apendicular y función física deteriorada, independientemente del sexo (Figuras 4D-E).

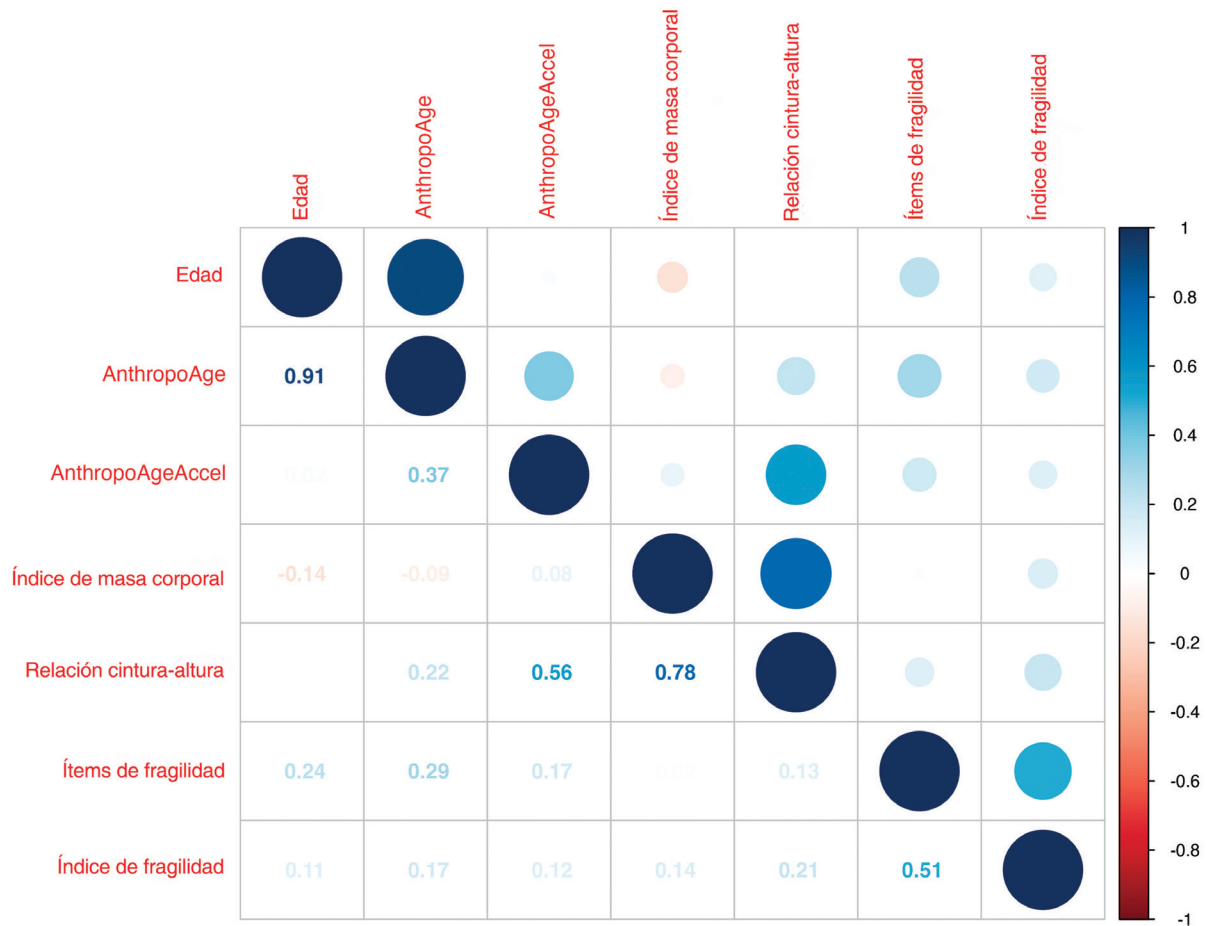
### Influencia del envejecimiento acelerado en el avance hacia la fragilidad

Al analizar a 256 participantes con seguimiento completo de tres años. Entre ellos, 134 eran no frágiles (52.3 %), 96 eran prefrágiles (37.5 %) y 26 eran frágiles (10.2 %). Entre los participantes no frágiles, 63/134 presentaban envejecimiento acelerado al inicio (47.0 %) a diferencia de 47/96 prefrágiles (49.0 %) y 17/26 frágiles (65.4 %, Figura 5A). Posterior al seguimiento, el número de los participantes con fragilidad cambió a 42 (se incrementó 162 %), el de los prefrágiles fue 136 (se incrementó 142 %) y el de los no frágiles disminuyó a 78 (decremento de 42 %, Figuras 5B-C). Un incremento de un año en los valores de AnthropoAgeAccel a nivel basal predijo ~19 %

más de probabilidades de avance de no fragilidad a prefragilidad y de prefragilidad a fragilidad en el seguimiento (RM = 1.19, IC 95 % = 1.08-1.31); de forma similar, los participantes que presentaban envejecimiento acelerado al inicio (AnthropoAgeAccel  $\geq 0$  años) mostraron ~74 % más de probabilidades ajustadas de progresión a fenotipos de fragilidad más graves durante el seguimiento (RM = 0.74, IC 95 % = 1.11-2.75).

### Discusión

En esta muestra de adultos mayores de la Cohorte de Coyoacán que viven en la comunidad, se observó una asociación entre el envejecimiento acelerado y la fragilidad, de tal forma se caracterizaron como entidades entrelazadas pero separadas. Los adultos mayores con envejecimiento acelerado tienen una mayor prevalencia de prefragilidad y fragilidad, así como menor fuerza de agarre y velocidad de marcha, lo que probablemente indica una menor función física. También se identificó que los adultos mayores prefrágiles o frágiles con envejecimiento acelerado presentaban un fenotipo indicativo de acumulación de adiposidad visceral, disminución de la masa magra apendicular y función física, independientemente del sexo. Este hallazgo contrasta con los de nuestra investigación anterior,<sup>13</sup> que caracterizó diferencias en la composición corporal



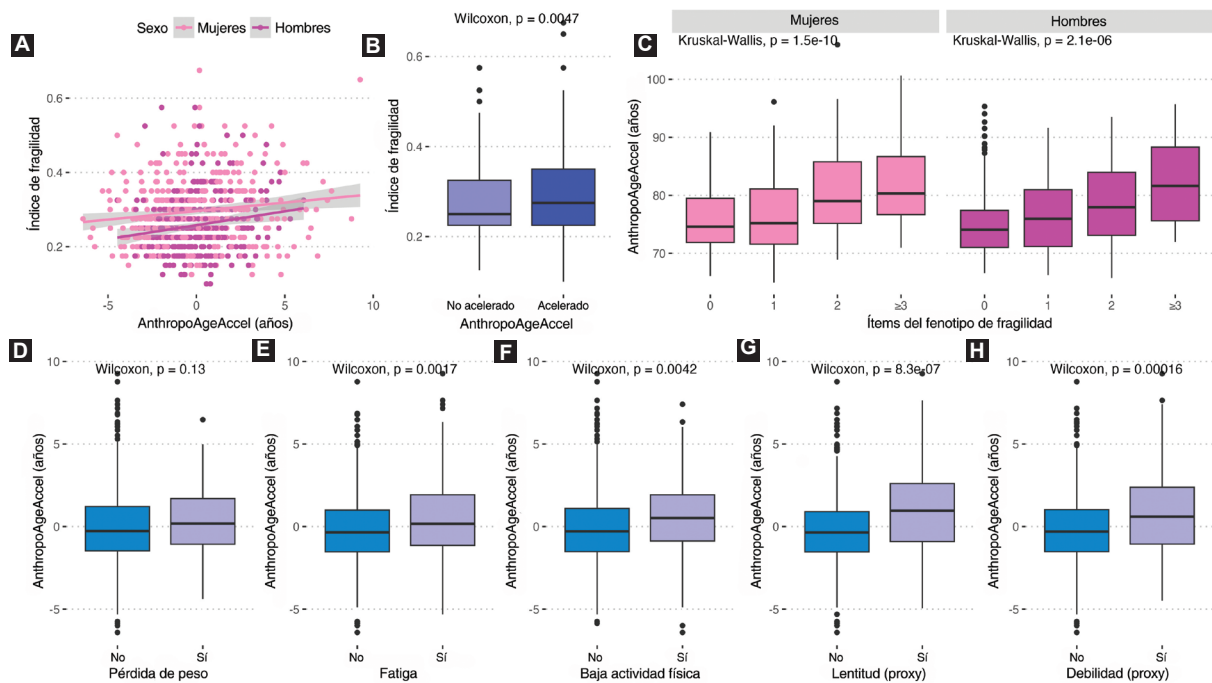
**Figura 2.** Gráfico de correlación que muestra la fuerza de la asociación lineal entre la edad cronológica, AnthroAge, AnthroAgeAccel, los índices antropométricos y de fragilidad en 735 adultos mayores que viven en la comunidad de la Cohorte de Coyoacán.

basadas en el sexo relacionadas con el envejecimiento acelerado, las cuales solo fue posible observar en adultos mayores no frágiles. Finalmente, también mostramos que AnthroAgeAccel y los fenotipos de envejecimiento acelerado en la línea base aumentaron el riesgo de progresión en los fenotipos de fragilidad con el tiempo, lo que sugiere que la aceleración de la EB es un factor de riesgo independiente para el avance de la fragilidad. En general, nuestros datos sugieren que la fragilidad y el envejecimiento acelerado son fenómenos intersectantes pero probablemente distintos en los adultos mayores, y que su evaluación debe explorarse por separado para comprender mejor los mecanismos de envejecimiento biológicamente significativos.<sup>26,27</sup>

La distinción entre el envejecimiento biológico y la fragilidad ha sido objeto de controversia.<sup>2,28,29</sup> La fragilidad se considerado como un síndrome clínico integrado por poca fuerza de agarre, velocidad de

marcha lenta, pérdida de peso, agotamiento y baja actividad física,<sup>20</sup> así como acumulación de déficits relacionados con la edad que conduce a una mala salud y mayor riesgo de resultados adversos.<sup>3,24</sup> La evidencia reciente sugiere que las dos definiciones de fragilidad, aunque se usan indistintamente, son probablemente expresiones de fenómenos distintos.<sup>26</sup>

Mientras que el IF captura la acumulación de déficits y el deterioro multisistémico con diversos antecedentes fisiopatológicos, el fenotipo de fragilidad tiene una fisiopatología más unificada y puede ocurrir en individuos sin comorbilidad o discapacidad.<sup>30,31</sup> Al introducir la EB en esta evaluación, la complejidad es mayor, ya que se ha demostrado que estas medidas predicen distintos fenómenos relacionados con la edad, pero complementarios.<sup>32</sup> En coincidencia con estos hallazgos, nuestro estudio confirma que la EB



**Figura 3.** A: asociación entre AnthroAgeAccel y las puntuaciones de fragilidad en 735 adultos mayores que viven en la comunidad, incluido el índice de fragilidad. B: distribución de los índices de fragilidad en individuos con y sin envejecimiento acelerado, definido como valores de AnthroAgeAccel  $\geq 0$  años. C: distribución de AnthroAgeAccel según el número de ítems del fenotipo de fragilidad. D-H: comparaciones de los valores de AnthroAgeAccel en los diferentes componentes individuales del fenotipo de fragilidad.

acelerada, capturada por AnthroAge, identifica cambios relacionados con la edad que no son completamente capturados por el IF ni por el fenotipo de fragilidad.

También confirmamos que AnthroAge es útil para identificar a individuos con rendimiento físico deteriorado y acumulación de déficits antes de que los participantes cumplan con los criterios de prefragilidad o fragilidad, y que podría explorarse como un marcador potencialmente útil para la longevidad excepcional en adultos mayores.<sup>12</sup>

La sarcopenia y la disminución de la función muscular se suelen superponer con la fragilidad en los adultos mayores.<sup>33,34</sup> Los adultos mayores frágiles presentan un fenotipo de composición corporal caracterizado por disminución de la masa magra apendicular acompañada de un incremento de la adiposidad.<sup>35</sup> Investigaciones previas mostraron diferencias basadas en el sexo en la contribución de la composición corporal para la predicción de la fragilidad con el tiempo; la adiposidad visceral y la corporal total fueron predictivas de fragilidad en mujeres, no así en hombres.<sup>36,37</sup> La disminución de la actividad física, la inmovilidad y el agotamiento pueden llevar a incremento de la adiposidad visceral y disminución de la masa muscular en

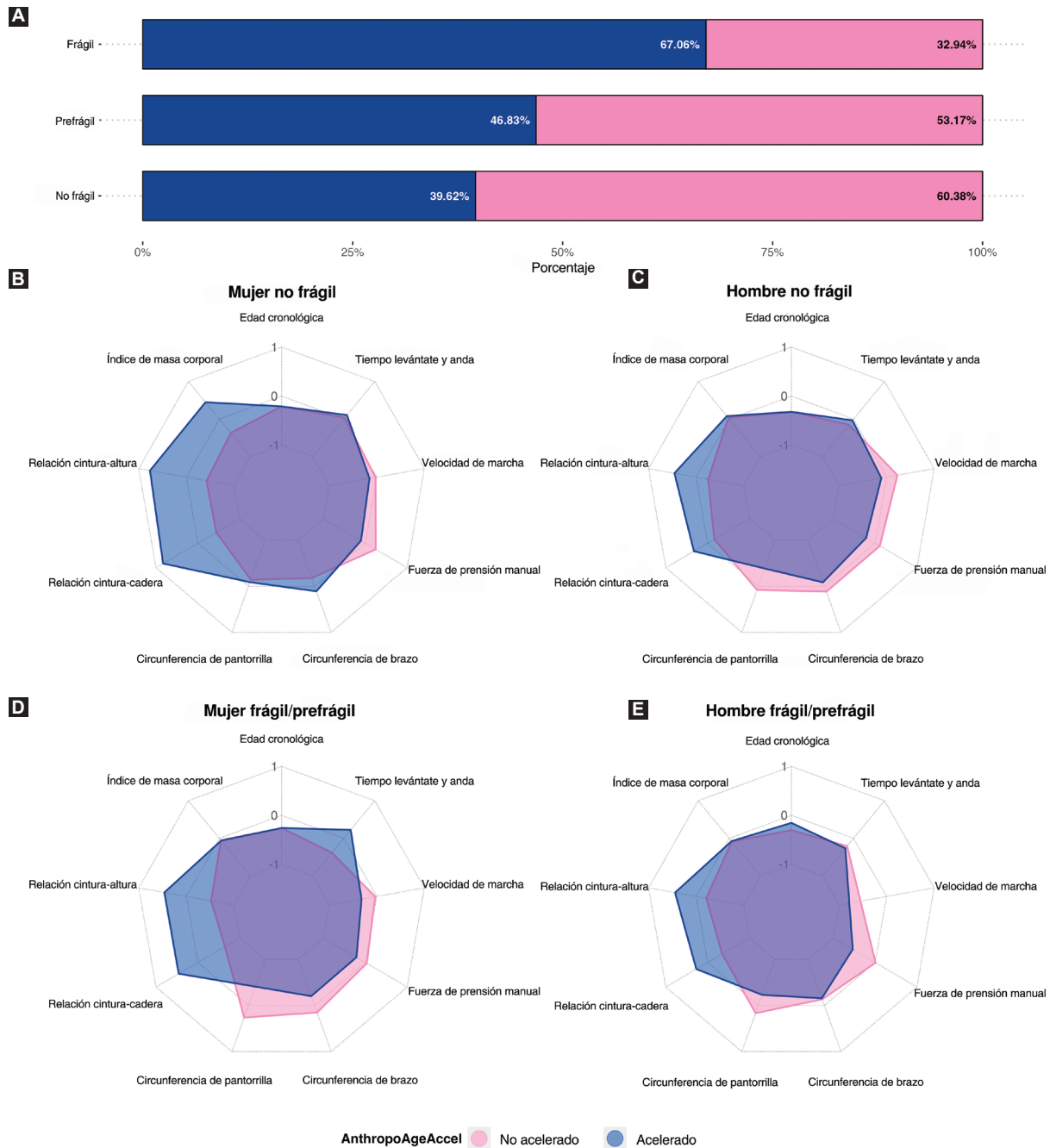
adultos mayores frágiles, lo que aúna a la complejidad en la relación entre la composición corporal y la fragilidad.<sup>38,39</sup>

En el presente estudio, las diferencias del envejecimiento acelerado basadas en el sexo registradas por AnthroAge permanecieron presentes en adultos mayores no frágiles, pero no en adultos mayores prefrágiles o frágiles. Este hallazgo probablemente indica que los cambios fisiopatológicos y conductuales que ocurren en adultos mayores prefrágiles y frágiles se ven influidos por el envejecimiento acelerado, llevando a la acumulación de adiposidad visceral, disminución de la masa muscular y disminución de la función física en hombres y mujeres.

Si bien no se pudo establecer la direccionalidad en las asociaciones transversales y la cohorte abarca un tiempo de seguimiento corto, nuestros resultados llaman a realizar estudios longitudinales adicionales para explorar si el envejecimiento acelerado influye en los cambios en la composición corporal de manera diferencial en adultos mayores frágiles en comparación con adultos mayores no frágiles.

Nuestro estudio tuvo varias fortalezas: constituye el primero en validar el uso de AnthroAge en una



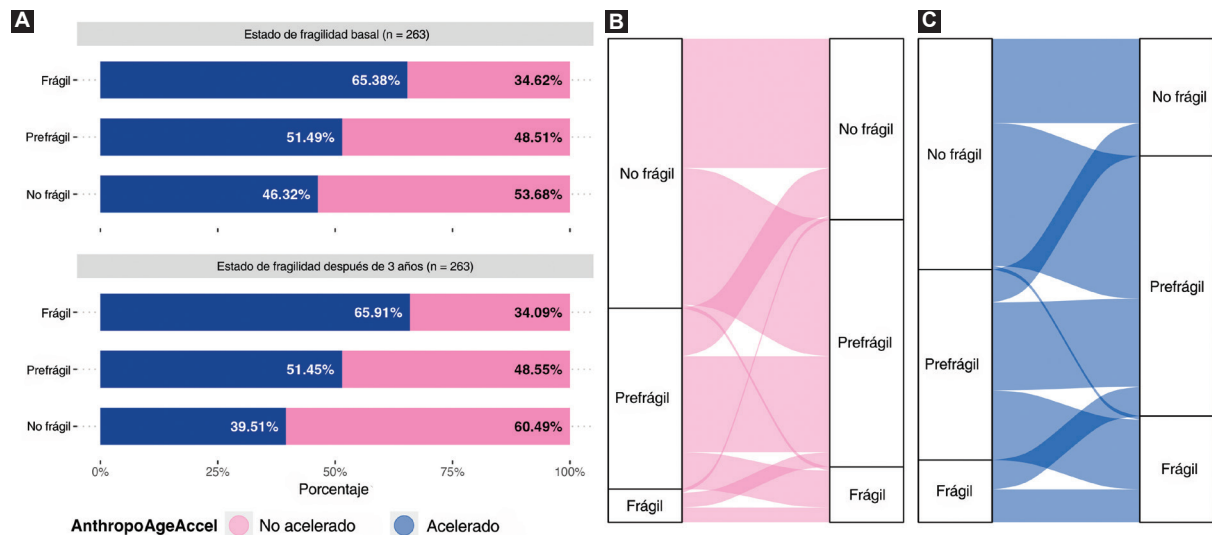


**Figura 4. A:** distribución del envejecimiento acelerado definido como valores de *AnthropoAgeAccel*  $\geq 0$  años en participantes según las categorías de fragilidad modificadas en la línea base en 735 adultos mayores que viven en la comunidad. **B-E:** gráficos de araña que comparan la antropometría y la función física en participantes con y sin envejecimiento acelerado según los fenotipos de fragilidad y el sexo.

muestra de adultos mayores mexicanos que viven en la comunidad como un *proxy* de la EB. Al utilizar dos definiciones de fragilidad fue posible caracterizar el fenotipo físico y el de acumulación de déficits. Finalmente, al utilizar el componente longitudinal de la Cohorte de Coyoacán, se determinó el envejecimiento acelerado como un factor de riesgo para el avance de

la fragilidad en adultos mayores, estableciendo así a *AnthropoAgeAccel* como un posible marcador de fragilidad.

Para interpretar adecuadamente los resultados, deben reconocerse algunas limitaciones: a pesar de ser un abordaje previamente validado en otros estudios, en el fenotipo de fragilidad modificado no se



**Figura 5.** A: asociación entre AnthropoAgeAccel y las puntuaciones de fragilidad, incluido el índice de fragilidad. B: distribución de los índices de fragilidad en individuos con y sin envejecimiento acelerado, definido como valores de AnthropoAgeAccel  $\geq 0$  años. C: distribución de AnthropoAgeAccel según el número de ítems del fenotipo de fragilidad.

incluyeron medidas objetivas como la fuerza de agarrar o la marcha lenta, las cuales estaban disponibles en una submuestra seleccionada de participantes. Así, la fuerza de las asociaciones pudo haber sido subestimada, junto con el número de participantes frágiles y prefrágiles. Además, el uso de antropometría para evaluar la composición corporal solo permite inferencias aproximadas sobre el impacto de la fragilidad en las diferencias de composición corporal relacionadas con el envejecimiento acelerado según el sexo, con la necesidad de estudios adicionales basados en técnicas más precisas para explorar este fenómeno. Factores adicionales como el estilo de vida, el uso de medicamentos, las comorbilidades crónicas y los factores sociodemográficos pudieron influir en que la EB y la fragilidad no estuvieran disponibles, y, por lo tanto, su presencia llevar a una confusión no medida en las asociaciones reportadas.

Finalmente, en los análisis longitudinales se evaluaron los cambios en el fenotipo de fragilidad con el tiempo, pero no en AnthropoAge con otras covariables; a pesar de ajustar su efecto en la línea base, su influencia dinámica en el tiempo sobre el avance de la fragilidad no pudo ser caracterizada. Se requieren investigaciones adicionales para evaluar prospectivamente la influencia del envejecimiento acelerado en el avance de la fragilidad y explorar la utilidad de AnthropoAge como una medida complementaria para evaluar la EB en adultos mayores que viven en la comunidad.

## Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que, a pesar de estar intrínsecamente unidos, el envejecimiento biológico y el envejecimiento acelerado son fenómenos en gran medida independientes de la fragilidad, tanto a manera de fenotipo como de acumulación de déficits asociados a la edad. Los adultos mayores frágiles que viven en la comunidad muestran una mayor aceleración de la EB en comparación con los participantes prefrágiles y no frágiles, a pesar de tener una EC similar. Las diferencias basadas en el sexo en la composición corporal observadas en participantes no frágiles con envejecimiento acelerado se pierden en los adultos mayores frágiles con envejecimiento acelerado, en quienes la acumulación de adiposidad visceral, la disminución de la masa magra apendicular y la función física son más marcadas que en los adultos mayores frágiles sin envejecimiento acelerado.

Finalmente, el envejecimiento acelerado, representado por AnthropoAgeAccel, constituyó un factor de riesgo y un biomarcador potencialmente útil para el avance en la gravedad del fenotipo de fragilidad. Los resultados son útiles para comprender la compleja interacción entre la EB, la acumulación de déficits y la fragilidad física en adultos mayores y resaltan la necesidad de estudios prospectivos para entender determinar diferentes mecanismos de envejecimiento.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

Carlos A. Fermín-Martínez está inscrito en el Programa PECCEM de la Facultad de Medicina de la UNAM. Carlos A. Fermín-Martínez y Daniel Ramírez-García son apoyados por CONACyT. Jacqueline A. Seiglie fue apoyada con la subvención número K23DK135798 del NIH/NIDDK y por el Comité Ejecutivo y el Centro para la Diversidad e Inclusión del Hospital General de Massachusetts para el Premio de Desarrollo de Científicos-Médicos.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Florenza Rose SM, Sailani MR, Contrepois K, Avina M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nat Med.* 2020;26(1):83-90. DOI: 10.1038/s41591-019-0719-5
- Belsky DW, Caspi A, Houts R, Cohen HJ, Corcoran DL, Danese A, et al. Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(30):E4104-4110. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
- Diebel LWM, Rockwood K. Determination of biological age: geriatric assessment vs biological biomarkers. *Curr Oncol Rep.* 2021;23(9):104. DOI: 10.1073/pnas.1506264112
- Cesari M, Cherubini A, Guralnik JM, Beresniak A, Rodríguez-Mañas L, Inzitari M, et al. Early detection of accelerated aging and cellular decline (AACD): a consensus statement. *Exp Gerontol.* 2021;146:111242. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111242
- Williamson JD, Fried LP. Characterization of older adults who attribute functional decrements to "old age". *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(12):1429-1434. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb04066.x
- Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(1):92-100. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb00986.x
- Kameda M, Teruya T, Yanagida M, Kondoh H. Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9483-9489. DOI: 10.1073/pnas.1920795117
- Hanczyk MR, Nevado RM, Barettino A, Fuster V, Andrés V. Biological versus chronological aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(8):919-930. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
- Elliott ML, Caspi A, Houts RM, Ambler A, Broadbent JM, Hancox RJ, et al. Disparities in the pace of biological aging among midlife adults of the same chronological age have implications for future frailty risk and policy. *Nat Aging.* 2021;1(3):295-308. DOI: 10.1038/s43587-021-00044-4
- Sayed N, Huang Y, Nguyen K, Krejciova-Rajaniemi Z, Grawe AP, Gao T, et al. An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. *Nat Aging.* 2021;1:598-615. DOI: 10.1038/s43587-021-00082-y
- Arosio B, Ferri E, Casati M, Mari D, Vitale G, Cesari M. The frailty index in centenarians and their offspring. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(11):1685-1688. DOI: 10.1007/s40520-019-01283-7
- Murata S, Ebeling M, Meyer AC, Schmidt-Mende K, Hammar N, Modig K. Blood biomarker profiles and exceptional longevity: comparison of centenarians and non-centenarians in a 35-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort. *Geroscience.* 2024;46(2):1693-702. DOI: 10.1007/s11357-023-00936-w
- Fermín-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Guerra EC, Zavala-Romero L, Antonio-Villa NE, Fernández-Chirino L, et al. AnthroAge, a novel approach to integrate body composition into the estimation of biological age. *Aging Cell.* 2023;22(1):e13756. DOI: 10.1111/acer.13756
- Ruiz-Arregui L, Ávila-Funes JA, Amieva H, Borges-Yáñez SA, Villa-Romero A, Aguilar-Navarro S, et al. The Coyoacán Cohort Study: design, methodology, and participants' characteristics of a Mexican study on nutritional and psychosocial markers of frailty. *J Frailty Aging.* 2013;2(2):68-76. DOI: 10.14283/jfa.2013.11
- Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, Pérez-Zepeda MU. Prevalence of sarcopenia in Mexico City. *Eur Geriatr Med.* 2012;3(3):157-160.
- Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:142-148. DOI: 10.1016/j.eurger.2011.12.001
- Bello-Chavolla OY. oyaxbell/AnthroAgeR 2023.
- Liu Z, Kuo P-L, Horvath S, Crimmins E, Ferrucci L, Levine M. A new aging measure captures morbidity and mortality risk across diverse subpopulations from NHANES IV: A cohort study. *PLoS Med.* 2018;15(12):e1002718. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002718
- Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging.* 2021;1:36-46. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s43587-020-00017-z>
- 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:M146-57.
- Ávila-Funes JA, Pina-Escudero SD, Aguilar-Navarro S, Gutiérrez-Robledo LM, Ruiz-Arregui L, Amieva H. Cognitive impairment and low physical activity are the components of frailty more strongly associated with disability. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(8):683-689. DOI: 10.1007/s12603-011-0111-8
- Bello-Chavolla OY, Aguilar-Salinas CA, Ávila-Funes JA. The type 2 diabetes-specific dementia risk score (DSDRS) is associated with frailty, cognitive and functional status amongst Mexican community-dwelling older adults. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):363. DOI: 10.1186/s12877-020-01776-5
- Castrejón-Pérez RC, Wanyonyi KL, García-Vázquez PE, Cruz-Hervet LP, Ramírez-Aldana R, Borges-Yáñez SA. Frailty index and ten oral conditions in the Coyoacán cohort study: A cross-sectional analysis. *Gerodontology.* 2023;40(3):372-381. DOI: 10.1111/ger.12665
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-727. DOI: 10.1093/gerona/62.7.722
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24. DOI: 10.1186/1471-2318-8-24
- Fried LP, Cohen AA, Xue Q-L, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging.* 2021;1(1):36-46. DOI: 10.1038/s43587-020-00017-z
- Howlett SE, Rutenberg AD, Rockwood K. The degree of frailty as a translational measure of health in aging. *Nat Aging.* 2021;1(8):651-665. DOI: 10.1038/s43587-021-00099-3
- Rutenberg AD, Mitnitski AB, Farrell SG, Rockwood K. Unifying aging and frailty through complex dynamical networks. *Exp Gerontol.* 2018;107:126-129. DOI: 10.1016/j.exger.2017.08.027

29. Kuo P-L, Schrack JA, Shardell MD, Levine M, Moore AZ, An Y, et al. A roadmap to build a phenotypic metric of ageing: insights from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Intern Med*. 2020;287(4):373-394. DOI: 10.1111/joim.13024
30. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-263. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m255
31. Xue Q-L, Tian J, Walston JD, Chaves PHM, Newman AB, Bandeen-Roche K. Discrepancy in frailty identification: move beyond predictive validity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(2):387-393. DOI: 10.1093/gerona/glz052
32. Li X, Ploner A, Wang Y, Magnusson PK, Reynolds C, Finkel D, et al. Longitudinal trajectories, correlations and mortality associations of nine biological ages across 20-years follow-up. *eLife*. 2020;9:e51507. DOI: 10.7554/eLife.51507
33. Petermann-Rocha F, Pell JP, Celis-Morales C, Ho FK. Frailty, sarcopenia, cachexia and malnutrition as comorbid conditions and their associations with mortality: a prospective study from UK Biobank. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44:e172- e180.
34. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:323-330.
35. Falsarella GR, Gasparotto LPR, Barcelos CC, Coimbra IB, Moretto MC, Pascoa MA, et al. Body composition as a frailty marker for the elderly community. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1661-166.
36. Ferrioli E, Roschel H. Body Composition and Frailty: The role of adiposity. *J Nutr Health Aging*. 2023;27:401-402.
37. Uchai S, Andersen LF, Johansson J, Hopstock LA, Hjartaker A. Dual-energy X-ray absorptiometry derived adiposity measures and pre-frailty/frailty among Norwegian adults: The Tromsø Study 2007-2015. *J Nutr Health Aging*. 2023;27:403-410.
38. Taylor JA, Greenhaff PL, Bartlett DB, Jackson TA, Duggal NA, Lord JM. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiol Rev*. 2023;103:1137-1191.
39. Schaaf LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiol Rev*. 2013;35:51-65. DOI: 10.1093/epirev/mxs006.