



Universidad Nacional Autónoma de México

Especialidad en Geriátría

Fundación Clínica Médica Sur

Caquexia y sarcopenia en pacientes nefrópatas terminales
en hemodiálisis.

Titulación por tesis

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN GERIATRÍA

PRESENTA:

Alberto Rios Zertuche Cáceres

TUTOR:

Oscar Rosas Carrasco

INGER

MÉXICO, D.F AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Portada.....
Título:
Índice:
Resumen:
Planteamiento:
Preguntas de Investigación.....
Marco Teórico:.....
Justificación:.....
Hipótesis:.....
Objetivos:.....
Métodos:
Resultados:
Discusión:.....
Conclusión:
Bibliografía.....

DEDICATORIA:

PROBLEMA:

La sarcopenia y caquexia son frecuentes en los pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, sin embargo se desconoce la frecuencia de sobreposición y características asociadas de la sarcopenia y caquexia en esta población.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- 1) ¿Cuál es la frecuencia de sarcopenia y caquexia así como la sobreposición de estas condiciones en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis?
- 2) ¿Cuál es la relación de caquexia y sarcopenia con la edad de los pacientes?
- 3) ¿Cuál es la relación de caquexia y sarcopenia con demás variables, como depresión, tiempo en hemodiálisis, estado nutricional, calidad de vida, variables bioquímicas?

MARCO TEÓRICO:

Introducción:

La población mexicana se encuentra en un cambio demográfico en el cual la población se encuentra envejeciendo, desde el año 1970 al año 2010, tanto en hombres como en mujeres el grupo mayor de 65 años pasó de 1.8 millones a 7.0 millones, se espera que en el año 2050 será de casi 28.7 millones. (1)

El envejecimiento se caracteriza por la disminución de la reserva en sistemas orgánicos, debilitamiento de controles homeostáticos, influenciado por factores genéticos y ambientales.

La insuficiencia renal crónica se define por las guías KDOQI, como una enfermedad común con un rango de severidad el cual merece atención, estrategias de prevención. Es la presencia de daño renal o disminución de función renal por 3 meses o más independientemente de la causa. (2)

El mejor índice de daño renal es el filtrado glomerular, la disminución del filtrado es la piedra angular del daño renal progresivo. El umbral aceptado para definir daño renal es un filtrado menor a 60 ml/min por 1.73m². El umbral para definir falla renal es un filtrado glomerular menor a 15ml/minuto por 1.73 m² o tratamiento de diálisis. (3)

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen malnutrición, en un 40% al 70% dependiendo de la técnica usada y población usada. (4)

Se ha detectado que el 71% de los pacientes geriátricos está en riesgo de desnutrición, la desnutrición se asocia a riesgo incrementado de mortalidad. (5)

Sarcopenia:

Un cambio grave asociado al envejecimiento humano consiste en la reducción progresiva de la masa muscular esquelética. Provoca una disminución de la fuerza y funcionalidad. Irwin Rosenberg propuso el término sarcopenia para describir este descenso de la masa muscular relacionado con la edad. (6)

La sarcopenia es frecuente en las poblaciones de edad avanzada. Tiene varios factores que contribuyen al desarrollo de esta.

- Proceso de envejecimiento a lo largo de la vida.
- Influencias sobre el desarrollo en las etapas iniciales de la vida.
- Alimentación subóptima.
- Reposo o sedentarismo.
- Enfermedades crónicas.
- Determinados tratamientos farmacológicos. (7)

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad.

El EWGSOP recomienda utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente (fuerza o rendimiento) para diagnosticar sarcopenia.

El diagnóstico requiere la confirmación de los criterios 1 más el criterio 2 o el criterio 3.

1. Masa muscular baja.
2. Menor fuerza muscular.
3. Menor rendimiento físico.

Los puntos de corte para definir masa muscular baja, fuerza muscular baja y menor rendimiento físico, son aquellas establecidas por la EWGSOP. (8)

La justificación del uso de dos criterios es la siguiente: la fuerza muscular no depende exclusivamente de la masa muscular y la relación entre fuerza y masa no es lineal, por lo tanto la definición exclusiva de sarcopenia en relación con la masa muscular es demasiado estrecha y podría tener una utilidad clínica limitada. Algunos autores sostienen que el término dinapenia resulta más idóneo para describir la pérdida de fuerza y función muscular asociada con la edad. (8)

Mecanismos de sarcopenia:

Es multifactorial, se asocia sobre todo cuando es primaria, con los cambios que causan el envejecimiento, hormonas sexuales, apoptosis, disfunción mitocondrial. De igual manera se asocia y es causada por desuso, inmovilidad, inactividad física. La nutrición inadecuada, promueve su aparición. Otras causas serían causas endocrinológicas, enfermedades neurodegenerativas y caquexia.

La sarcopenia se considera primaria (o relacionada con la edad) cuando no hay ninguna otra causa evidente, salvo el envejecimiento, mientras que se considera "secundaria" cuando hay una o varias otras causas evidentes. En muchas personas de edad avanzada la etiología de sarcopenia es multifactorial. (8)

Criterios de sarcopenia:

El EWGSOP propone una estadificación conceptual en, presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia grave. El estadio de presarcopenia se caracteriza por una masa muscular baja sin efectos sobre la fuerza muscular ni el rendimiento físico. El estadio de sarcopenia se caracteriza por una masa muscular baja, junto con una fuerza muscular baja o un rendimiento físico deficiente. Sarcopenia grave es el estadio que se identifica cuando se cumplen los tres criterios de la definición. (8)

La EWGSOP propone, dos parámetros de sarcopenia, la cantidad de músculo y su función, las variables cuantificables son masa, fuerza y rendimiento físico.

Para evaluar la masa muscular puede utilizarse 3 técnicas, de imagen para calcular la masa muscular o masa magra, dentro de las técnicas de imagen se encuentran la TAC, RMN y DEXA. Análisis de bioimpedancia (ABI): calcula el volumen de masa corporal, magra y grasa. Es una prueba barata, fácil de usar, fácilmente reproducible, y adecuada en pacientes ambulatorios y encamados, correlaciona adecuadamente con RMN. Cantidad total o parcial de potasio por tejido blando sin grasa, dado que el músculo esquelético contiene más del 50%, de la reserva de potasio corporal total (PCT) es el método clásico de estimación del músculo esquelético. Más recientemente se ha propuesto el potasio corporal parcial del brazo como una alternativa sencilla. Medidas antropométricas, se han utilizado cálculos basados en la circunferencia del brazo y los pliegues cutáneos para calcular la masa muscular en entornos ambulatorios. La circunferencia de la pantorrilla se correlaciona positivamente con la masa muscular, una circunferencia de pantorrilla menor a 31 cm se ha asociado a discapacidad. Sin embargo, los cambios relacionados con la edad de los depósitos adiposos y la pérdida de elasticidad cutánea contribuyen a errores de estimación en las personas de edad avanzadas. A nuestro conocimiento hay pocos estudios en los que se hayan validado medidas antropométricas en personas de edad avanzada y obesas. Las medidas antropométricas son vulnerables al error y no se recomiendan para uso habitual en el diagnóstico de sarcopenia. (8)

Para evaluar la fuerza muscular, hay menos técnicas bien validadas para medir la fuerza muscular. Aunque las extremidades inferiores son más importantes que las superiores para la marcha y la función física, la fuerza de prensión se ha utilizado mucho y se correlaciona bien con los resultados más relevantes. La fuerza de prensión manual isométrica guarda una estrecha relación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores, el momento de extensión de la rodilla y el área muscular transversal en la pantorrilla. Una fuerza de prensión baja es un marcador clínico de una movilidad escasa y

un mejor factor predictivo de resultados clínicos que una masa muscular baja. En la práctica existe una relación lineal entre la fuerza de prensión basal y aparición de discapacidad en relación con las actividades cotidianas. Las mediciones de la fuerza muscular de diferentes compartimentos corporales están relacionadas, por lo que, cuando es viable, la fuerza de prensión medida en condiciones normalizadas con un modelo bien estudiado de dinamómetro manual, con poblaciones de referencia puede ser un marcador indirecto fiable de medidas más complicadas de la fuerza muscular en los antebrazos o las piernas. (8)

El otro componente de sarcopenia es el rendimiento físico, existe una amplia gama de pruebas del rendimiento físico, entre ellas esta la batería breve de rendimiento físico (SPPB), el cual evalúa el equilibrio, la marcha habitual, la prueba de deambulación durante 6 minutos y la prueba de potencia de subida de escaleras. La escala SPPB evalúa el equilibrio, la marcha, la fuerza y la resistencia mediante un examen de la capacidad de una persona de mantenerse de pie con los pies juntos al lado de otro, en semitandem y en tandem, el tiempo que se tarda en recorrer caminando 2.5 y el tiempo en levantarse de una silla y volverá sentarse cinco veces. (8)

Sarcopenia en ancianos:

La sarcopenia ocurre (dependiendo de las definiciones usadas) en un 5 a 45% de los adultos mayores. Niveles inferiores de masa muscular se han ligado a peores desenlaces, disminución en funcionalidad, disminución en funcionalidad física, aumento de mortalidad. Las secuelas de la sarcopenia son responsables de 18 mil millones de costo directo en Estados Unidos anualmente.

Sarcopenia en enfermedad renal crónica:

La obesidad en población general se asocia a aumento de mortalidad, en pacientes con enfermedad renal crónica se ha sugerido lo opuesto. En insuficiencia renal terminal tener sobrepeso u obesidad se asocia con aumento de sobrevida, mientras que el bajo peso se asocia a aumento de mortalidad. (9) Esta protección ha demostrado es dada por el aumento de músculo y no por aumento de grasa. (10)

La Masa muscular reducida es un predictor de pobres desenlaces en pacientes con insuficiencia renal crónica. (11) La fuerza de prensión es el método más común para estimar la fuerza muscular superior. Puede ser usado para pacientes cuyas medidas antropométricas fallen a distinguir a una persona de bajo peso o desnutrida justo como el caso de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Una disminución de fuerza de prensión se asocia a aumento de días hospitalarios y a aumento de mortalidad en pacientes con diálisis. (12)

La sarcopenia se refiere a disminución gradual de masa y calidad muscular, inicialmente se usaba para describir pérdida de masa muscular y poder relacionada para la edad. Recientemente se ha reconocido como un síndrome relacionado a varias condiciones

médicas debido a que el proceso catabólico inflamatorio encontrado en varias enfermedades crónicas produce sarcopenia. (13)

Anorexia inducida por uremia, acidosis, anemia, desajustes hormonales pueden resultar en asimilación de proteínas disminuidas y aumento de pérdida muscular.

En un estudio, se buscaron las características de sarcopenia en 95 pacientes mayores de 50 años en diálisis, en una población con una edad de 63.9 ± 10.0 (rango 50-88 años), en el cual el 57.2% eran hombres y un 67.7% tenían diabetes. Se encontró presarcopenia en 9.5% de los pacientes y sarcopenia en 32% de los pacientes. Cabe mencionar que en estudio utilizaron valores de fuerza prensil menores a 30 kg en hombres y 20 kg en mujeres, sin utilizar valores determinados por índice de masa corporal. Encontraron que los valores de masa grasa aumentaban con edad, los valores de masa magra, cognición y fuerza prensil aumentaban con la edad. Encontraron asociación entre SGA y disminución de músculo y fuerza, sin embargo no en grasa. Se asociaron independientemente, los valores de SGA, situación financiera, diabetes, marcadores de inflamación, PCR, IL-6 B2 microglobulina se asociaron con sarcopenia. (14)

Caquexia:

Hipócrates describió la caquexia como una enfermedad invariablemente fatal en el cual “la carne se consume y se vuelve agua” (29)

La caquexia se reconoce como un síndrome asociado a muchas enfermedades, se define como un síndrome metabólico complejo asociado con enfermedades subyacentes caracterizada por pérdida de músculo con o sin pérdida de grasa. Las características principales de la caquexia son pérdida de peso en adultos, (corregida por retención de fluidos) o falla para crecer en niños. Las características de la caquexia son, anorexia, inflamación, resistencia a la insulina, aumento de ruptura proteica y pérdida proteica. (15)

La caquexia es infrecuentemente identificada, diagnosticada y raramente tratada. La definición de caquexia, ha sido propuesta por el grupo de Evans, los cuales la definen como pérdida de peso o índice de masa corporal menor a 20Kg/m^2 , dentro de 3 a 6 meses de insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal crónica, un año de enfermedad pulmonar crónica, más 3 de 5 criterios entre ellos, disminución de fuerza muscular, fatiga, anorexia, índice de masa libre de grasa baja, y anormalidades bioquímicas, como aumento de marcadores inflamatorios (PCR, IL-6), anemia ($\text{hb} < 12 \text{g/dl}$), albúmina sérica baja ($< 3.2 \text{g/dL}$). (16)

Se propuso de igual manera dividir el grado de caquexia dependiendo el porcentaje de peso perdido en el pasado año, caquexia leve una pérdida mayor del 5% pero menor al 10% de peso al año, caquexia moderada como una pérdida mayor a 10% pero menor a 15%, y caquexia severa como una pérdida de peso mayor a 15% (16).

La pérdida de peso es una variable independiente poderosa, que produce mortalidad en pacientes con cáncer. La pérdida muscular se ha asociado con aumento de mortalidad entre pacientes ancianos egresados de hospitales (17). En pacientes ancianos institucionalizados, con una pérdida de peso mayor a 5% en un mes, se asoció a una probabilidad 10 veces mayor de morir (18). El aumento de muerte incrementa

dependiendo el aumento de magnitud de pérdida de peso y la disminución de índice de masa corporal (19). Es por estas razones que la pérdida de peso ha sido utilizada como la manifestación clínica pivote de la caquexia, ha esto se añade que la composición corporal es difícil de medir en situaciones clínicas (16). Se examinaron los cambios de composición corporal, dieta y marcadores inflamatorios en pacientes caquéticos con cáncer, se encontró que la anorexia y la pérdida de peso grasa era un gran predictor de mortalidad. (20).

La pérdida muscular es importante para la fisiopatología de caquexia y una gran causa de fatiga (21). La pérdida muscular acelerada o exagerada es lo que define caquexia de pérdida de peso por ingesta disminuida. Existe la hipótesis que la actomiosina, actina y miosina son seleccionadas para la degradación asociada a caquexia. (22)

Se debe diferenciar la caquexia de desnutrición, malabsorción, hipertiroidismo, deshidratación y sarcopenia, las cuales resultan en un estado de precaquexia (16)

La diferencia principal entre caquexia y sarcopenia es que la sarcopenia no se asocia a pérdida de peso.

Mecanismos de caquexia en enfermedades crónicas:

La citoquina proinflamatoria de factor de necrosis tumoral alta alfa (TNF α) es el factor más prominente y caracterizado. Ha probado inducir caquexia en ratones, causa atrofia in vitro vía la activación de la ligasa E3 ubiquitina. Se ha probado aumento de factor de necrosis tumoral en ratones con cáncer sin embargo en humanos no ha sido tan clara su relevancia. (24) Se ha observado que los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral α no correlaciona con pérdida de peso y anorexia. (25) El bloqueo de TNF α con infliximab aumento la pérdida de peso, fatiga y empeora los puntajes de calidad de vida (26)

La interleucina 6 (IL-6) es otro mediador candidato de caquexia. Se ha observado que tipos de células tumorales malignas secretan IL-6, los niveles de IL-6 correlacionan con pérdida de peso en pacientes con cáncer. Aumentos de IL-6 en ratones correlacionan con aparición de caquexia, la presencia de un anticuerpo en ratones correlaciona con disminución en caquexia, no así con TNF α . (27)

Prevalencia de caquexia:

La prevalencia de caquexia se desarrolla en el 10% al 30% de los pacientes con enfermedad renal e insuficiencia cardiaca. Afecta a 5 millones de personas en los Estados Unidos. (23)

Utilizando la Nationwide Inpatient Sample, se estimó que la prevalencia anual de admisión hospitalaria de la comunidad en Estados Unidos, fue de 160,000 casos anuales. La duración media de estancia intrahospitalaria era de 6 días en comparación con 3 días como en el caso de las admisiones sin caquexia, con un costo medio de más de 10,000 dólares por caso. Los pacientes con caquexia experimentaban mayor pérdida de función en comparación con aquellos sin caquexia. (28)

La mortalidad de caquexia en pacientes con insuficiencia renal es del 20 al 30% (28).

Caquexia en insuficiencia renal crónica en pacientes en hemodiálisis:

En nuestra búsqueda, se encontraron muy pocos estudios relacionados a este tema. La malnutrición, caquexia y desgaste tienen aspectos similares, por ejemplo, existe anorexia en la caquexia, sin embargo no en la malnutrición, disminuye el catabolismo en la malnutrición sin embargo aumenta en la caquexia, en la malnutrición se respeta más la masa muscular, a diferencia de la caquexia. En el artículo de revisión de Robert H. Mak, se toma el PEW (protein wasting síndrome), como un fenómeno similar a la caquexia en niños con insuficiencia renal crónica. En este artículo se consideran patologías con diferentes criterios clínicos, sin embargo con la misma fisiopatología e implicaciones. (37)

Caquexia y sarcopenia:

A pesar de la clara distinción entre caquexia y sarcopenia, investigación básica ha probado que estas dos condiciones tienen condiciones sobrepuestas. En la práctica clínica los factores que llevan a pérdida muscular en el contexto de caquexia o sarcopenia pueden ser indistinguibles en pacientes ancianos. Una condición puede llevar a la otra. La contribución de caquexia de sarcopenia al proceso de pérdida muscular puede no ser clara. Se han identificado múltiples contribuyentes a la aparición de sarcopenia, edad, cambios hormonales, aumento de citoquinas inflamatorias, cada factor involucrado en el proceso de la sarcopenia tiene un efecto relativo deletéreo en la síntesis de proteínas y crea un imbalance. La caquexia por el otro lado, esta mediada por citoquinas proinflamatorias que incrementan el catabolismo proteico, el efecto directo de del metabolismo muscular está causado por una enfermedad subyacente. Existen características sobrepuestas de estos dos síndromes, por ejemplo el aumento de pérdida muscular con inmovilidad. El involucro de hormonas inflamatorias en ambas patologías. En la caquexia siendo un factor pivote, en la sarcopenia se asocia con edad avanzada y la edad avanzada se asocia con inflamación de bajo grado, lo cual ha probado ser un factor que disminuye músculo y funcionalidad en adultos mayores. (30)

JUSTIFICACIÓN:

El concepto de sarcopenia es relativamente nuevo y la caquexia cuenta con múltiples criterios diagnósticos en la literatura la mayoría de las definiciones y criterios son heterogéneas, motivo por el cual se ha limitado la realización de estudios comparativos entre ambas condiciones, específicamente en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis.

Los criterios diagnósticos de sarcopenia y de caquexia son relativamente nuevos, en el caso de caquexia, se tienen muchas definiciones y criterios, los más utilizados provienen de un grupo de expertos en el 2008. Razón por la cual a nuestro conocimiento no se han realizado estudios comparativos de caquexia y sarcopenia en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis.

HIPÓTESIS:

La sarcopenia y caquexia son condiciones comunes en la población con enfermedad renal crónica. La sarcopenia será más común en pacientes con más edad y la caquexia no tendrá relación con edad

OBJETIVOS:

- Frecuencia y sobreposición de sarcopenia y caquexia en pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis.
- Relación entre sarcopenia y edad en pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis.
- Relación entre caquexia y edad en pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis.
- Asociación de sarcopenia con otras variables como: depresión, deterioro cognitivo, PEW, calidad de vida y variables bioquímicas.
- Asociación de sarcopenia con otras variables como: depresión, deterioro cognitivo, PEW, calidad de vida y variables bioquímicas.

DISEÑO METODOLÓGICO:

Diseño:

Estudio observacional, multicéntrico, comparativo.

Muestra:

En total 79 pacientes, mayores a 18 años, con enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Lugar:

Tres unidades de hemodiálisis en la ciudad de México, Fresenius Medical Care- Médica Sur, Fresenius Médica Care – El Refugio Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”.

Condiciones Éticas:

Estudio es análisis secundario de una base de datos, a todos los participantes se les pidió consentimiento informado el cual fue dado. Este estudio es considerado de acuerdo a ley general de salud con un riesgo mínimo, según el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación. Se hizo con el conocimiento y aprobación del comité de ética del Hospital Médica Sur.

Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años de edad, hemodiálisis de manera ambulatoria por más de 3 meses, consentimiento informado autorizado por escrito.

Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedad oncológica activa, enfermedad autoinmune activa, hospitalización por enfermedad aguda, eventos de sangrado agudo, comorbilidad infecciosa aguda, ausencia de una o más extremidades. Que no tuvieran prueba de dinamometría y bioimpedancia con espectroscopía.

Recolección de datos:

Se tomó la base de datos mediante entrevista en los lugares previamente descritos, mediante entrevista realizadas por dos médicos internistas.

Clasificación de pacientes:

Los pacientes se clasificaron en dos grupos sarcopenia y caquexia.

- Sarcopenia: Si tenían disminución de fuerza por dinamometría ajustado a kilo de peso, usando los puntos de corte de la EWGSOP y si tenían disminución de masa muscular por bioimpedancia por espectroscopía ajustada a edad y género utilizando como corte la percentila 10.
- Caquexia : Si cumplían los criterios propuestos por Evans et al (16), en el cual se tomó como pérdida de peso significativa si tenían disminución de 5% en 3 meses o 10% en un año, y tres de los siguientes 5 criterios, disminución de fuerza prensil por dinamometría ajustada a índice de masa corporal, utilizando como corte el corte usado por la EWGSOP. Presencia de fatiga, obtenida en la pregunta 9 del cuestionario del KDQOL. Presencia de anorexia, la cual fue obtenida de la tercera pregunta del SGA. Anormalidades bioquímicas, hemoglobina menor a 12 g/dL. Disminución de masa muscular por bioimpedancia por espectroscopía ajustada a edad y género utilizando como corte la percentila 10.

Descripción des la variables:

Edad: (Variable cuantitativa discreta) Se definió en años cumplidos al momento de entrar a la base de datos.

Sexo (Variable cualitativa nominal): Femenino o masculino

Días hospital año (Variable cuantitativa continua): Días que el paciente ha pasado hospitalizado en un año.

Índice de Charlson: (Variable cualitativa nominal) Índice de comorbilidad, valora pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pueda incluir en el riesgo de mortalidad a corto plazo, son 19 condiciones, catalogado en cuatro grupos dependiendo del peso asignado a cada enfermedad. Consideramos un puntaje menor a tres como baja comorbilidad y un puntaje de tres o más como alta comorbilidad. (31)

Diabetes Mellitus: (Variable cualitativa nominal) Presencia de diagnóstico de diabetes mellitus 1 o 2 al momento de entrar al estudio, corroborado mediante historia clínica.

Presencia de polifarmacia: (Variable cualitativa nominal) Presencia de 5 o más fármacos, al ingresar a la base de datos. Se utilizó este corte en comparación al corte de 3 propuesto por la OMS, debido a que 5 o más fármacos tienen mayor asociación con desenlaces. (32)

PEW: (Variable cualitativa nominal) Síndrome de desgaste proteico energético, estado patológico donde hay un descenso o desgaste continuo tanto en los depósitos proteicos como de las reservas energéticas. (33) Se define como 3 de 4 criterios, en los cuales están, variables bioquímicas albúmina < 3.8g/dL, colesterol < 100mg/dL, cambios en masa corporal, IMC menor a 23kg/m² o pérdida de peso no intencional, cambios en masa corporal, creatinina menor a 10 mg/dL y nPNA menor a 0.8g/kg/día.

PHQ 9: (Variable cualitativa nominal): Es una escala de depresión tiene 9 reactivos, cada uno representa un criterio de depresión del DSMV, cada uno asigna de 0 a 3 puntos, siendo 0 ausencia de esa sintomatología, y del uno a tres se asigna dependiendo de la frecuencia de esa sintomatología. Los pacientes que tuvieron un puntaje mayor a 10 puntos, fueron considerados con PHQ-9 positivo para depresión. (34)

MMSE: (variable cualitativa nominal) Minimental de Folstein, es una prueba de puntaje máximo de 30, un valor menor a 24 es muy indicativo de deterioro cognitivo, puntaje utilizado para definir probable deterioro cognitivo. (35)

Albúmina: (Variable cualitativa nominal) Niveles de albúmina total de los pacientes al inicio del protocolo en mg/dL, se dividieron los pacientes en menor a 3.4g/dL y mayor a 3.5g/dL, considerando una cifra menor a 3.5g/dL como hipoalbuminemia.

SF Physical composite: (Variable cualitativa nominal) Es el resultado de los rubros físicos del KDQOL, obtenidos por software al ingresar los datos de los distintos rubros del KDQOL. Se tomó como puntaje bajo, cuando este era menor a la media, la cual fue de 36 puntos.

SF mental composite: (variable cualitativa nominal) Es el resultado de los rubros mentales del KDQOL, obtenidos por software, al ingresar los datos de los distintos rubros del KDQOL. Se tomó como puntaje bajo cuando este era menor a la media, la cual fue de 49 puntos.

Análisis estadístico:

Para las variables cualitativas se reportó mediante frecuencias y porcentajes.

Se realizó un análisis de regresión logística simple para conocer a los factores asociados con ambas condiciones (sarcopenia y caquexia), las variables con una “p” <0,01 se incluyeron en el modelo final por regresión logística múltiple.

RESULTADOS:

De los 79 pacientes analizados, 18 (22.78%) pacientes cumplieron criterios de sarcopenia, 12 (15.18%) pacientes cumplieron criterios de caquexia y 6 (7.5%) pacientes cumplieron criterios para ambas condiciones.

Tabla resultados:

Tabla 1: Características basales generales de los apcientes con insuficiencia renal en hemodiálisis	
Variable	n: 79
Edad en años : (mayor a 60 años)	23 (29.11%)
Sexo (Mujer)	57 (72.15%)
Índice de Charlson (mayor a 3 puntos)	57 (72%)
Presencia de hospitalización en un año:	28 (41.79%)
Presencia de polifarmacia: (Mas de 5 medicamentos)	56 (72.15)
Presencia de diabetes mellitus:	37 (46.84%)
PHQ-9: Mayor a 10 puntos	24 (30.38%)
MMSE: Menor a 24 puntos	18(22.78%)
Presencia de PEW	18 (23.08%)
Albúmina menor de 3.5g/dL	26 (32.92%)
SF físico: (menor a 36)	35 (45.45%)
SF mental (menor a 49)	31 (40.26%)
Presencia de sarcopenia:	18 (22.78%)
Presencia de caquexia:	12 (15.18%)
PHQ-9: Patient Health Questionnaire MMSE: Minimental de Folstein PEW: Protein Energy Wasting SF físico: Aspectos físicos del KDQOL. SF mental: Aspectos mentales del KDQOL.	

De los 79 pacientes estudiados, 23 (29.11%) tenían más de 60 años, 57 (72.15%) pacientes eran mujeres y 22 (27.85%) pacientes eran hombres. Al identificar el nivel de coomborbilidad, 57 (72%) pacientes tenían un índice de Charlson mayor a 4 puntos, de igual manera 28 (41.79%) pacientes tuvieron una hospitalización en el año. Respecto a polifarmacia, 56 (72.15%) tomaban más de 5 fármacos al día, 37 (46.84%) de los pacientes estudiados tuvieron Diabetes Mellitus. Al identificar el ánimo y cognición de los pacientes se encontró, 24(30.38%) pacientes tuvieron un PHQ-9 mayor a 10 puntos, 18 (23.08%) pacientes tuvieron un MMSE menor a 24 puntos. Al identificar presencia de PEW en la población se encontraron 18 (23.08) pacientes, 26 (32.92) tuvieron una albúmina menor a 3.5g/dL. Respecto a calidad de vida, 35 (45.45%) pacientes tuvieron un SF físico menor a 36. 31 (40.26%) pacientes tuvieron un SF mental menor a 49. (Tabla 1)

Tabla 2: Variables asociadas a sarcopenia (análisis univariado)			
Variable	OR	IC	P
Edad en años : (mayor a 60 años)	3.28	1.09 -9.87	0.034
Sexo:	1.57	0.53-4.60	0.82
Índice de Charlson (mayor a 3 puntos)	8.5	1.05 - 68.51	0.044
Presencia de hospitalización en un año:	.82	0.260 - 2.63	0.750
Presencia de polifarmacia: (Mas de 5 medicamentos)	4	0.83 - 19.12	0.083
Presencia de diabetes mellitus:	5.63	1.65 - 19.20	0.006
PHQ-9: Mayor a 10 puntos	2.2	0.73 - 6.55	0.157
MMSE: Menor a 24 puntos	2	0.62 - 6.42	0.24
Presencia de PEW	2.83	0.89 - 8.96	0.076
Albúmina menor de 3.5g/dL	2.02	0.68 - 5.99	0.203
SF físico: (menor a 36)	5.46	1.58 - 18.86	0.007
SF mental (menor a 49)	1.39	0.46 - 4.12	0.551
PHQ-9: Patient Health Questionnaire MMSE: Minimental de Folstein PEW: Protein Energy Wasting SF físico: Aspectos físicos del KDQOL. SF mental: Aspectos mentales del KDQOL.			

En el análisis univariado para sarcopenia, se encontró que la edad mayor a 60 años tuvo un OR de 3.28 con un IC 1.09 -9.87 para sarcopenia ($p=0.034$). No se observó diferencia respecto al sexo. Un índice de Charlson con 3 o más puntos tuvo un OR de 8.5 con un IC de 1.05-68.51 ($p=0.044$) en pacientes con sarcopenia. No existieron diferencias respecto a la hospitalización, ni a presencia de polifarmacia. Respecto a diabetes mellitus se encontró un OR de 5.63 con un IC 1.65-19.20 ($p=0.006$). No se encontraron diferencias respecto a depresión, de igual manera no se encontraron diferencias en minimental. La albúmina no tuvo diferencias en comparación a pacientes sin sarcopenia. La presencia de PEW, tuvo un OR de 2.83 con un IC de 0.89 - 8.96 ($p=0.076$). Se encontró diferencia respecto a calidad de vida en aspecto físico, los pacientes con sarcopenia tuvieron un OR de 5.46 con un IC 1.58 - 18.86 ($p=0.007$) de tener un SF físico menor a 36 en comparación con los pacientes sin sarcopenia, respecto al SF mental no existieron diferencias estadísticamente significativas. Al comparar los resultados de SGA los pacientes con sarcopenia tuvieron un puntaje de 13.72 ± 3.96 puntos, en comparación de 12.26 ± 3.31 puntos de los pacientes sin sarcopenia ($p=0.1228$) (tabla 2)

Tabla 3: Variables asociadas a caquexia (Análisis univariado).			
Variable	OR	IC	P
Edad en años : (mayor a 60 años)	4.61	1.79 - 25.74	0.005
Sexo	1.99	0.54 - 7.29	0.294
Índice de Charlson (mayor a 3)	2.02	.40 - 10.10	0.391

puntos)			
Presencia de hospitalización en un año:	1.54	0.40 - 5.96	0.528
Presencia de polifarmacia: (Mas de 5 medicamentos)	2.17	0.43 - 10.83	0.343
Presencia de diabetes mellitus:	7.22	1.46 - 35.61	0.015
PHQ-9: Mayor a 10 puntos	4.03	1.12 - 14.41	0.032
MMSE: Menor a 24 puntos	4.5	1.23 - 16.39	0.023
Presencia de PEW	2.91	0.79 - 10.66	0.107
Albúmina menor de 3.5g/dL	5.76	1.53 - 21.60	0.009
SF físico: (menor a 36)	5.77	1.13 - 29.35	0.034
SF mental (menor a 49)	2.46	0.63 - 9.57	0.194
PHQ-9: Patient Health Questionnaire MMSE: Minimental de Folstein PEW: Protein Energy Wasting SF físico: Aspectos físicos del KDQOL. SF mental: Aspectos mentales del KDQOL.			

Respecto a los pacientes con caquexia, se observó que la presencia de edad mayor a 60 años, tuvo un OR de 4.61, con un IC de 1.79 - 25.74 ($p=0.005$). Respecto al sexo, no hubieron diferencias estadísticamente significativas. Al analizar el índice de Charlson, los pacientes con caquexia tuvieron un OR de 2.02 con un IC de .40 - 10.10 ($p=0.391$). No hubieron diferencias en presencia de hospitalización en un año, al igual que no existieron diferencias en polifarmacia. Respecto a Diabetes Mellitus, tuvo un OR de 7.22 con un IC de 1.46 - 35.61 ($p=0.015$). Al analizar las variables de depresión y cognición encontramos que una prueba de PHQ-9 mayor a 10 puntos, tuvo un OR de 4.03 con un IC de 1.12 - 14.41 ($p=0.032$), se encontró un MMSE menor a 24 puntos con un OR de 4.5 con un IC de 1.23 - 16.39 ($p=0.023$). No existieron diferencias respecto a PEW. Al analizar la albúmina menor a 3.5g/dL en caquexia tenían un OR de 5.76 con un IC de 1.53 - 21.60 ($p=0.009$). Respecto a calidad de vida, los pacientes con caquexia tuvieron en el aspecto físico un SF físico menor a 36 con un OR de 5.77 con un IC de 1.13 - 29.35 ($p=0.034$), sin diferencias en el aspecto mental de SF mental menor a 49. (tabla 3)

Tabla 4: Variables asociadas a sarcopenia (modelo final)			
Variable	OR	IC	P
Presencia de diabetes mellitus:	3.72	1.009 – 13.71	0.048
SF físico: (menor a 36)	3.72	1.009 – 13.71	0.048
SF físico: Aspectos físicos del KDQOL.			

En el análisis multivariado respecto a sarcopenia, la presencia de diabetes mellitus tuvo un OR de 3.72 con un IC de 1.009 – 13.71 ($p=0.048$), el SF físico menor a 36 tuvo un OR de 3.72 con un IC de 1.009 – 13.71 ($p=0.48$)

Tabla 5: Variables asociadas a sarcopenia (modelo final)			
Variable	OR	IC	P

Edad: Mayor de 60 años	4.77	1.07 – 21.21	0.040
Presencia de diabetes mellitus:	5.29	0.93-29.97	0.60
Albúmina (menor a 3.5g/dL)	6.13	1.39 – 26.97	0.016

En el análisis multivariado para caquexia, se encontró que la edad mayor a 60 años tuvo un OR de 4.77 con un IC de 1.07 – 21.21 (p=0.040), la presencia de diabetes mellitus tuvo un OR de 5.29 con un IC de 0.93-29.97 (p=0.060)

DISCUSIÓN:

Encontramos como primer hallazgo, que fue más común en el grupo de personas estudiadas la presencia de sarcopenia con 18 pacientes, en comparación con 12 pacientes con caquexia, donde 6 pacientes pertenecían a ambos grupos. No existió diferencia de sexo entre sarcopenia y caquexia. En pacientes con sarcopenia y caquexia, si existió diferencia en la edad. Ambas condiciones se asociaron con una edad mayor a 60 años. Siendo de mayor riesgo relativo la presencia de edad avanzada en pacientes con caquexia, de hecho fue significativo en el análisis multivariado. Esto sugiere que la edad avanzada se asocia a sarcopenia y a caquexia, sin embargo en nuestro estudio encontramos mayor asociación con caquexia que con sarcopenia. En el estudio de Jwa-Kyung Kim(14) sarcopenia en un 33.7% de los pacientes, lo cual es una mayor cantidad en comparación a nuestro estudio, el cual fue solo del 22% esto puede deberse al hecho que en el estudio de jwa-Kyung Kym no existieron pacientes menores a 50 años, y puede explicarse debido a la conocida asociación entre sarcopenia y edad (8). A nuestro conocimiento no hay estudios previos para comparar en el caso de caquexia.

Un mayor índice de Charlson se asoció a pacientes de sarcopenia, sin embargo no en caquexia. Esto puede deberse a que las patologías que se asocian a caquexia, además de insuficiencia renal crónica no fueron prevalentes en los pacientes que conformaron el grupo de estudio. Este hallazgo es sugerente, que los pacientes con caquexia tenían como principal comorbilidad la insuficiencia renal crónica, y en el caso de sarcopenia, la comorbilidad puede ser una explicación de sarcopenia. Este, a nuestro conocimiento es el primer estudio que observó el índice de Charlson en pacientes con sarcopenia y caquexia en insuficiencia renal crónica, el estudio de Jwa-Kyung Kim (14), solo observo presencia de diabetes mellitus y no se observó con índices de comorbilidad.

El 41% de los pacientes estuvo hospitalizado en el rango de un año, sin embargo no fue significativo para sarcopenia, ni para caquexia. En nuestro grupo de estudio no existió asociación entre tener sarcopenia, caquexia y haber estado hospitalizado. En el estudio que definió el fenotipo de sarcopenia de la Dra. Fried (38), se encontró mayor hospitalización en pacientes con fragilidad, la cual fue principalmente a sarcopenia. En nuestro estudio no encontramos esta asociación, cabe mencionar que en el estudio de Jwa Kyung Kim (14), no se buscó asociación de sarcopenia y días de hospitalización. A nuestro conocimiento, no hemos encontrado estudios que evalúen este aspecto en pacientes con caquexia.

El 75 % de los pacientes tomaba más de 5 medicamentos por día, sin embargo tampoco se encontró asociación con polifarmacia definida como más de 5 medicamentos al día, y la presencia de anorexia y caquexia. Esto puede ser debido a que los pacientes con insuficiencia renal crónica usualmente padecen polifarmacia simplemente por el hecho de tener insuficiencia renal crónica, existe la posibilidad que los pacientes con caquexia y sarcopenia tengan más medicamentos en comparación a los pacientes sin caquexia ni sarcopenia que tienen insuficiencia renal crónica, sin

caquexia ni sarcopenia. A nuestro conocimiento no hemos encontrado estudios que busquen polifarmacia en pacientes con sarcopenia y caquexia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

De toda la población el 46.8% tuvo presencia de Diabetes mellitus. La diabetes mellitus tuvo una fuerte asociación en los pacientes con sarcopenia y con caquexia. Tuvo un riesgo cinco veces mayor en sarcopenia y siete veces mayor en caquexia y en ambas condiciones fue significativo en el análisis multivariado. En el estudio de Jwa-Kyung Kim" (14), también se encontró asociación de diabetes mellitus en sarcopenia, sin embargo a nuestro conocimiento no se sabía de la relación de Diabetes Mellitus con caquexia. Esto tiene una gran importancia debido a que la caquexia se ha asociado a otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal, sin embargo a nuestro conocimiento no se había encontrado a la Diabetes Mellitus como un factor con la importancia encontrada en este estudio con respecto a caquexia. Esta asociación abre la siguiente interrogante, la caquexia ¿Se asocia a diabetes mellitus en insuficiencia renal crónica, o también se asocia a otras causas de caquexia?.

La presencia de depresión, fue significativa en los pacientes de caquexia, no así en los pacientes de sarcopenia. Esta asociación puede ser bilateral debido a que es posible que un paciente con depresión desarrolle caquexia al igual que puede ser posible que un paciente con caquexia desarrolle depresión. Este hallazgo difiere a los encontrados en el estudio de Jwa-Kyung Kim" (14), quienes encontraron asociación de sarcopenia con depresión con un OR de 6.8, a diferencia de nuestro estudio tuvo un OR de 2.2, en ambos casos fue significativo, y la diferencia del OR, puede deberse a que se usaron diferentes pruebas, ellos en su estudio muestran diferencias entre puntajes, y en nuestro estudio, se dicotomizaron a los pacientes, mostrando diferencia entre pacientes con depresión, en vez de solo mostrar diferencias en los puntajes de las pruebas usadas para buscar depresión. A nuestro conocimiento no encontramos estudios de caquexia y depresión en ancianos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis para realizar una comparación. La depresión se asocia a padecimientos en los cuales aumentan las citoquinas inflamatorias, por ejemplo el EPOC, (40) en la caquexia el aumento de citoquinas inflamatorias es pilar, por lo tanto es biológicamente plausible la asociación entre caquexia y depresión, es importante prevenir la presencia de caquexia en este tipo de pacientes para así disminuir la presencia de depresión y las consecuencias que esta predispone.

Respecto a cognición, se tuvo un hallazgo similar que a depresión, pues se encontró que los pacientes con caquexia tenían un riesgo 4.5 veces mayor de tener un minimal mental menor a 24 que pacientes sin caquexia, hallazgo que no se encontró en sarcopenia. La explicación puede ser similar a la del caso de depresión, en la cual se tiene una asociación bilateral, debido a que los pacientes con deterioro cognitivo pueden desarrollar más fácilmente caquexia y los pacientes con caquexia ser más propensos a desarrollar deterioro cognitivo. En el estudio de Jwa-Hyung Kim (14), se encontró un OR de 6.35 de tener una prueba de MMSE menor. Aunque en ambos estudios los resultados fueron significativos, en nuestro estudio se dicotomizaron los valores del MMSE, y en el estudio de Jwa-Hyung Kim se reportó diferencia entre puntuaciones. A nuestro conocimiento no encontramos estudios que compararan caquexia con deterioro cognitivo en ancianos con insuficiencia renal en hemodiálisis.

Un hallazgo muy interesante es que el PEW no se asoció a caquexia y a sarcopenia, lo cual se puede interpretar como que el PEW, caquexia y sarcopenia son condiciones independientes. Lo cual puede tener gran impacto en pacientes con insuficiencia renal crónica, sobre todo de edad avanzada debido a que en trabajos como el de Robert H. Mak (38) en el cual se tomaba al PEW, como una condición similar al PEW, se observa que aplicando los criterios, se puede observar que aunque tienen características comunes no son la misma condición.

La hipoalbuminemia fue 5.7 veces mayor en pacientes con caquexia, en comparación a pacientes sin caquexia, de igual manera fue significativo en el estudio multivariado. Este es un hallazgo esperado debido a que nos habla acerca del déficit nutricional de pacientes con caquexia. La hipoalbuminemia es criterio diagnóstico de caquexia, sin embargo al aplicar los criterios diagnósticos a los pacientes del estudio, no utilizamos la hipoalbuminemia, razón por la cual se utilizó como variable, la hipoalbuminemia es una parte esencial de la fisiopatología de la caquexia debido a que la hipoalbuminemia y la caquexia son causadas por la cascada de inflamación que caracteriza a la caquexia.(38) No se encontró asociación en pacientes con sarcopenia e hipoalbuminemia en nuestro estudio, en el estudio de Jwa-Hyung Kim(14), tampoco se encontraron diferencia entre sarcopenia y no sarcopenia respecto a hipoalbuminemia, lo cual es consistente con nuestro estudio, esto podría deberse que la sarcopenia tiene menor relación con desnutrición en comparación a la caquexia, en el cual es un aspecto fundamental para su desarrollo.

Respecto a calidad de vida, se encontró asociación con la parte física del KDQOL y caquexia y sarcopenia, sin embargo no se encontró asociación con la parte mental del KDQOL. Este hallazgo también era esperado debido a la conocida asociación entre disminución de calidad de vida con sarcopenia, era nuestra hipótesis que también se encontrara asociación de disminución de vida con caquexia. Estudios previos sobre sarcopenia y baja calidad de vida han demostrado esta asociación, (39-40), sin embargo en el estudio de Jwa-Hyung Kim (14) no introdujeron esta variable para estudiar a pacientes con sarcopenia e insuficiencia renal crónica, por lo tanto a nuestro conocimiento no existen estudios que observan la calidad de vida en sarcopenia en pacientes de esta población. A nuestro conocimiento no encontramos estudios en los cuales se estudie la calidad de vida en pacientes con caquexia e insuficiencia renal en hemodiálisis. En un estudio con pacientes con cáncer de pulmón, se encontró asociación con disminución de peso, con disminución de calidad de vida y aumento de mortalidad, inferimos que lo mismo sucederá en pacientes con caquexia secundaria a insuficiencia renal crónica. Razón por la cual debe prevenirse esta situación en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Las fortalezas de este estudio fueron, que es un estudio en el cual se evaluaron aspectos los cuales a nuestro entendimiento no han sido ampliamente estudiados. Se comparó a pacientes con insuficiencia renal en un grupo con variabilidad de edad. Se utilizó bioimpedancia con espectroscopía.

Las limitaciones de nuestro estudio, fueron las siguientes, la n de nuestro estudio fue baja, lo cual resulta en intervalos de confianza bastante amplios, de igual la n pequeña causo que el análisis multivariado fuera solamente significativo para diabetes mellitus. Una gran limitación en este estudio es la ausencia de datos de velocidad de la marcha en la población, debido es probable que más pacientes hubieran cumplido criterios de sarcopenia.

CONCLUSIONES:

La edad, la diabetes mellitus, baja calidad de vida (dimensión física) son los factores más asociados a sarcopenia y a caquexia en población de insuficiencia renal crónica terminal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Serie Documentos Técnicos "Diagnóstico socio-demográfico del envejecimiento en México" © Consejo Nacional de Población Primera edición: Octubre 2011
2. Chapter 1: Definition and classification of CKD KDIGO Kidney Int Suppl. 2013;3:19.
3. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. Stevens LA, Engl J Med. 2006;354(23):2473.
4. Cross-sectional and longitudinal nutritional measurements in maintenance hemodialysis patients. Thunberg BJ, Am J Clin Nutr. 1981;34(10):2005.
5. Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study. de Luis D, Lopez Guzman A, Nutrition Group of Society of Cstilla-Leon (Endocrinology, Diabetes and Nutrition) Eur J Intern Med. 2006;17(8):556
6. Morley JE et al. Sarcopenia. J Lab Clin Med 2001;137:231-43
7. Iannuzzi-Sucich. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:M772-7
8. Alfonso J Cruz-Jentoft "Sarcopenia: Consenso europeo sobre su definición y diagnóstico" Age and Ageing 2010;39:412-423
9. Fleishmann W, "Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients". Kidney Int. 1999;55:1560-70
10. Mafra D "Body mass index, muscle and fat in chronic kidney disease": questions about survival. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:2461-6
11. Thomas, Dr. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin Nutr 2007;26:389-99
12. Chang Yt, handgrip strength is an independent predictor of renal outcomes in patients with chronic kidney diseases. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3588-95
13. Cruz-Jentoft AJ, Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in older people. Age Ageing 2010;39:412-23
14. Jwa-Kyung Kim "Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease" Clinical Nutrition 2013 1-5
15. Springer J. The need for a standardized definition for cachexia in chronic illness. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006. Aug; 2(8):416-7
16. William J. Evans "Cachexia: A new definition" Clinical Nutrition (2008) 27;793-799
17. Sullivan DH et al. Weight change in mortality in a cohort of elderly patients recently discharged from the hospital. J Am Geriatr Soc 2004 Oct; 52(10) 1696-701
18. Sullivan DH. Prognostic significance of monthly weight fluctuations among older nursing home residents. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1004 Jun 59 86): M633-9
19. Acharyya S, Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. J Clin Invest 2004;114(3):370-8
20. Fouladi M, Composition and time course changes in regional distribution of fat and lean tissue in unselected cancer patients on palliative care--correlations with food intake, metabolism, exercise capacity, and hormones. Cancer 2005 May 15 103(10):2189-98.
21. Evans WJ, Physiological basis of fatigue. Am J Phys Med Rehabil 2007;86(suppl1):529-46
22. Du J, Activation of caspase 3 in an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions. J Clin Invest 2004;113(1):115-23
23. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. Am J Clin Nutr 2006;83:735-43.

24. Li YP, Chen Y, John J, et al. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J* 2005;19:362–70.
25. Maltoni M, Fabbri L, Nanni O, et al. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1997;5:130–5.
26. Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010;68:234–9.
27. Tadashi “Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. “*Am J Med Sci* 2015;350(4):250–256.
28. Stephan von Haehlin “Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers—update 2014 *J Cachexia Sarcopenia Muscle* (2014) 5:261–26
29. KatzAM,: Diseases of the heart in the Works of Hippocrates. *Br Heart J.* 1962;24:257–64.
30. Yves Rolland “Cachexia versus sarcopenia” current opinión in clinical nutrition and metabolic care 2011,14:15-21
31. Oscar Rosas-Carrasco “Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor” *Rev MED Inst Seguro Soc* 2011;49(2):153-162
32. Daniela Gnjidic “Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes” *J Clin Epidemiol.* 2012 Sep;65(9):989-95.
33. D. Fouque “A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney diseases” *Kidney Int* 2008;73: 391-98
34. Kroenke K, The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure.*J Gen Intern Med.* 2001;16(9):606.
35. Folstein MF "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatr Res.* 1975;12(3):189.
36. Chávez-Mendoza Carlos Adrián “Prevalencia de síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con composición corporal, dosis de eritropoyetina, y calidad de vida de pacientes mexicanos en hemodiálisis crónica”
37. Robert H. Mak “Cachexia and protein-energy wasting in children with chronic kidney diseases” *Pediatr Nephrol* (2012) 27:173–181
38. Linda P. Fried “Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype” *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 2001, Vol. 56A, No. 3.
39. Woo T, Yu S, Visvanathan R. Systematic Literature Review on the Relationship Between Biomarkers of Sarcopenia and Quality of Life in Older People. *J Frailty Aging.* 2016;5(2):88-99. doi: 10.14283/jfa.2016.93.
40. Marsus I. Pumar . Anxiety and depression- Importan psychological comorbidities of COPD, *J Thorac Dis* 2014;6(11):1615-1631