



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

TESIS PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

**“FRAGILIDAD EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL:
PREVALENCIA E IMPACTO EN DESCENLACES A CORTO
PLAZO”**

GONZALO ANUAR MONTALVO DOMINGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. CESAR FLORES GAMA

Cd.Mx. Febrero, 2021



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

JISTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

CONCLUSIÓN

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una condición altamente frecuente a nivel mundial, con un profundo impacto en mortalidad, calidad de vida y a nivel cardiovascular. En estadios avanzados de la enfermedad renal, cuando el filtrado glomerular es igual o menor a $15 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en la mayor parte de los casos se requiere del inicio de terapia de remplazo renal. El trasplante renal ha demostrado ser la mejor opción al reducir mortalidad y mejorar calidad de vida en este grupo de pacientes.

La fragilidad es un término inicialmente descrito en población geriátrica que engloba la baja reserva funcional y confiere una alta vulnerabilidad a eventos metabólicos, infecciosos o cardiovasculares. En décadas recientes han surgido estudios en pacientes con enfermedad renal crónica que han relacionado la fragilidad con desenlaces a corto y largo plazo.

A través de este protocolo se intenta describir la prevalencia de fragilidad en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a trasplante renal, el cambio a través del tiempo, y conocer el impacto en desenlaces renales y no renales a corto plazo.

MARCO TEÓRICO

Enfermedad renal crónica avanzada: Su impacto en morbimortalidad

La ERC está conformado por un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas, inflamatorias- autoinmunes, congénitas o tóxicas que generan un daño estructural y/o funcional a nivel renal (1). De acuerdo a las guías KDIGO para ERC en el 2011, se define a ésta como una tasa de filtrado glomerular (TFG) inferior a 60 ml/min/1.73 m² y/o la presencia de marcadores de daño renal que persisten por más de 90 días. La progresión de la enfermedad renal crónica, entendida como una caída en la TFG o un incremento en proteinuria, se han asociado a mayor riesgo de lesión renal aguda, enfermedad cardiovascular y muerte. (2)

Se estima una prevalencia de ERC por cualquier etiología del 11% en países de alto desarrollo como Estados Unidos o Australia, en comparación a países con condiciones socioeconómicas más bajas con un incremento en 60% en la prevalencia (2)

En México se ha reportado una incidencia de hasta 1142 casos por millón (3), muy elevada aún comparado con países de alta incidencia como Estados Unidos, en donde la incidencia se encuentra en aproximadamente 23 millones de adultos (11.5%) en el estudio de estimación de TFG por CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (4)

En un estudio realizado en 2005 por Dante Amato y cols, (3) se analizaron 3564 mayores de 18 años de edad en población mexicana; se estableció la TFG por medio de la fórmula de estimación de Cockcroft-Gault, encontrando una prevalencia de 1142 por millón (ERC definida como aquellos con TFG < 60 ml/min/1.73 m²), encontrándose asociado el alcohol, tabaquismo, sexo femenino y edad mayor a 65 años a una TFG reducida.

Hablando puntualmente de ERC avanzada, otro estudio realizado en 2010 en población mexicana (5), que incluyó a 31, 712 pacientes de 127 hospitales generales, encontró que 20,702 se encontraban en diálisis peritoneal y 11,010 en hemodiálisis. El promedio de edad fue 60 (rango: 10-84) años. Las causas principales de ERC fueron diabetes mellitus 48,5%, hipertensión arterial 19% y glomerulopatías crónicas 12,7%

Acorde a cifras de la organización mundial de la salud en 2016 la ERC ocupa en lugar número 14 como entidad de mayor mortalidad a nivel mundial, con un estimado de 864,226 muertes (12.2 muertes por 100,000 habitantes) equivalente a un total del 1.5 % de las muertes a nivel mundial. (2) La principal causa de mortalidad en la población con ERC es la enfermedad cardiovascular, siendo la mortalidad por esta causa 57% mayor en pacientes con TFG inferiores a 60 ml/min/1.73 m² comparada con aquellos con TFG > 60 ml/min, y 63 % mayor en pacientes con microalbuminuria en comparación a pacientes sin esta. (1)

Además del impacto en mortalidad, la reducción de la calidad de vida es un factor muy importante a considerar en estos pacientes. Park JI y cols en 2016, realizaron un análisis en una comunidad coreana sobre análisis subjetivo de calidad de vida en pacientes con ERC (6), se apreció una reducción directamente proporcional a la caída de TFG, encontrando que una reducción en la calidad de vida un 2% de estadio 2 a 3a (90-45 ml/min), 5 % de 2 a 3b (45-30 ml/min) y 7 % de 2 a estadio 4 o 5 (< 30 ml/min) al compararlo con pacientes con ERC en estadio I.

La supervivencia de pacientes con ERC avanzada en comparación con pacientes de la misma edad sin ERC, es del 13 a 60 % más baja. (7) La mayor parte de los pacientes con ERC avanzada que requieren inicio de terapia de remplazo renal por cualquier motivo, suelen iniciar terapia de sustitución con hemodiálisis o diálisis peritoneal (280 por millón de habitantes), siendo un porcentaje inferior aquellos que logran realizar el trasplante renal en algún momento de su padecimiento nefrológico (65 por millón de habitantes), a pesar de ser esta última, la terapia de remplazo definitiva y preferido en la mayor parte de los pacientes. (2)

Los pacientes con ERC que son sometidos a trasplante renal presentan una reducción favorable de mortalidad con respecto a otras modalidades de terapia de remplazo renal. En 1998, un estudio realizado por Schhuelle P., Trede M y Van Der Woude analizaron la “teoría lógica” de mejores desenlaces en pacientes trasplantados renales (costo beneficio y calidad de vida) en una cohorte de 309 pacientes con ERC en hemodiálisis en lista de espera (8), al comparar pacientes en hemodiálisis Vs pacientes trasplantados (cadavérico o vivo relacionado). Los pacientes trasplantados presentaban un HR de 0.36 (IC 95% 0.15-0.87) para mortalidad al comparado con pacientes en lista de espera sin trasplantarse aún.

En relación a la calidad de vida, estudios como el realizado en 2018 por Mara McAdams junto a colaboradores en una cohorte de 443 pacientes trasplantados renales para evaluar la repercusión en calidad de vida: física y mental, en donde emplearon la herramienta digital: “Kidney disease Quality of life instrument” (KDQOL) antes y 3 meses después del trasplante, la cual consta de 36 preguntas relacionadas a la enfermedad renal que padece y preguntas acerca de cómo

impacta su calidad de vida, siendo esta una herramienta validada en pacientes trasplantados renales. (9), encontraron que la realización de trasplante renal modifica de manera favorable parámetros relacionados a calidad de vida en la esfera física, mental o de evaluación renal.

El tipo de terapia de sustitución renal, puede ser un determinante de impacto en calidad de vida. Un estudio realizado por Iyasere y cols en 2016 (10), con el objetivo de comparar calidad de vida y actividad física en pacientes con ERC mayores de 60 años, encontró que del total de 251 pacientes (129 en diálisis peritoneal y 122 en hemodiálisis) los pacientes en diálisis peritoneal presentaban mayor prevalencia de depresión (escala de "HADS" > 8 puntos, Escala de depresión y ansiedad hospitalaria por sus siglas en inglés) sin embargo mejor satisfacción en cuanto a manejo de su enfermedad renal (evaluado por el cuestionario de satisfacción renal).

Sumado a esto, los pacientes con ERC avanzada suelen presentar un deterioro cognitivo que les dificulta la realización de actividades cotidianas, apego farmacológico y conocimiento de su enfermedad, condición que impacta también en la calidad de vida y a la mortalidad. (11)

Concepto de Fragilidad

La Fragilidad es un síndrome, descrito inicialmente en población geriátrica en la década de los noventa, definido por investigadores en el ramo geriátrico como Hamerman en su publicación en “Annals of internal Medicine” y Lipsitz en la revista Journal of the American Medical Association (“JAMA”) en 1992 como una reducción de la reserva funcional acompañado de debilidad y movilidad reducida, lo que conllevan a un estado de alta vulnerabilidad a eventos adversos. (12)

En 1992, se propone la fragilidad por primera vez por Buchner y Wagner como un estado de reserva funcional mínima, presencia de debilidad junto con una movilidad y balance reducido. (12)

El estado de fragilidad puede ser reflejo de una edad biológica diferente a la edad cronológica y a la baja adaptación o tolerancia ante eventos adversos, tales como fenómenos infecciosos, accidentes o eventos cardiovasculares. (13)

Si bien el concepto de fragilidad es ampliamente reconocido, la falta de una definición clara, estandarizada y validada en diferentes poblaciones es uno de los principales problemas al tratar de estudiarla.

Otros autores consideraron al estado de fragilidad como aquel paciente mayor de 65 años el cual dependen de terceros para la realización de labores de la vida cotidiana, así como una repercusión social significativa que no les permitiría sobrevivir sin otros (Hamerman y cols) (14). McAdam y Williams resaltaban las determinantes médicas, al definirlo como aquel anciano con múltiples condiciones médicas crónicas que requerían hospitalización prolongada. (14)

Con la intención de identificar al paciente con fragilidad, han surgido puntajes o escalas para definirla. Muchas de las escalas para evaluar fragilidad tienen el inconveniente de ser subjetivas, dejando a la interpretación del investigador si un paciente es frágil o no, una de las más conocidas es la de Rockwood y colaboradores en 2001 basada en la capacidad para realizar actividades ordinarias y del cuidado personal. (15)

1. Muy atlético	Robusto y activo, Ejercicio de manera regular.
2. Buenas condiciones clínicas	Activos de manera regular, asintomáticos, sin embargo, menos activos que clase 1
3. Buenas condiciones clínicas con enfermedades en tratamiento	Con problemas médicos bien controlados, no muy activos, pero pueden deambular sin problema
4. Vulnerable	Cansancio y fatiga referida, sin embargo, no son dependientes para sus actividades diarias. Cuentan con limitación a la actividad física.
5. Fragilidad leve	Requieren ayuda para la realización de ciertas actividades: Transporte, manejo de finanzas etc. Marcha lenta.
6. Fragilidad moderada	Requieren ayuda para la realización de todas sus actividades, en cuanto actividades cotidianas requieren ayuda para por ejemplo aseo personal y vestido.
7. Fragilidad severa	Completamente dependientes para la realización de cualquier actividad dentro y fuera de domicilio ya sea como condición física o cognitiva. Alta probabilidad de fallecimiento en próximos 6 meses.

Tabla 1. Puntaje de Rockwood. (15)

En 2001, Linda Fried y colaboradores en el Hospital John Hopkins, en Estados Unidos, analizaron una cohorte de pacientes mayores de 65 años del registro del estudio de salud cardiovascular con la intención de definir un fenotipo de fragilidad de una manera objetiva (16), se incluyeron 5317 pacientes (mujeres y hombres) mayores de 65 años de edad en el periodo de 1989-1990, a través de un seguimiento por 7 años evaluando desenlaces tales como hospitalización, caídas, discapacidad y mortalidad. En este estudio se consideró “fragil” al paciente que cumpliera 3 de las siguientes 5 características: Pérdida de peso de al menos 4.5 kg en últimos 12 meses, percepción subjetiva de “estar exhausto” o carente de energía, marcha lenta, debilidad evaluada por fuerza de agarre y baja actividad física (evaluada por reducida actividad física semanal) (tabla 2).

Característica de fragilidad	Punto de corte
Pérdida de peso no intencionada en últimos 12 meses	>4.5 kilogramos o 10 libras
Cansancio subjetivo	Estar exhausto de manera subjetiva por el paciente o a la pregunta: ¿Se siente lleno de energía?
Debilidad	Fuerza en apretón o agarre: 20% baja según edad y sexo en base a dinamometría.
Marcha lenta	Inferior a 4.5 m en 7 segundos para hombres con talla inferior a 170 cm y mujeres con talla inferior a 160 cm o inferior a 4.5 m en 6 segundos para hombres con talla superior a 170 cm y mujeres con talla superior a 160 cm

Baja actividad física/semanal

Inferior a 383 kcal /semana en hombres e inferior a 270 kcal/semana en mujeres.

1. Tabla 2. Índice de Fragilidad de Fried. 3 o más, definen fragilidad, la presencia de 2 de estas definen pre fragilidad. (11)

Durante este estudio se observó que pacientes que cumplieran la definición de fragilidad (6.9%), presentaban independiente de otros factores, mayor aparición de caídas, discapacidad, hospitalización y muerte, con un HR a 3 y 7 años de 1.29 y 1.23 para caídas, 1.98 y 1.79 para discapacidad, 1.29 y 1.27 para hospitalización y 2.2 y 1.6 para mortalidad respectivamente ($p < 0.05$ para todas excepto caídas con p de 0.06), ajustado a variables clínicas: sexo, actividad física previa, tabaquismo, nivel de pobreza y falla cardiaca. (16)

Se encontró también que la presencia de fragilidad se asoció de manera significativa con raza afroamericana, sexo femenino, nivel educativo bajo y presencia de enfermedades crónicas inflamatorias (enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes). (16)

Este estudio muestra que, la fragilidad, no es un sinónimo de comorbilidad, edad avanzada o discapacidad, sin embargo, estas características confieren un mayor riesgo de presentar fragilidad. La presencia del trinomio: paciente comórbido, discapacitado y frágil, es frecuente encontrarla, siendo estos 2 primeros, factores que potencian la aparición de la fragilidad, y a su vez, la fragilidad conlleva a discapacidad, haciendo de esto un círculo vicioso que conlleva a desgaste general y malas condiciones del paciente que pueden culminar en la muerte (16)

La estandarización en la definición de fragilidad y su validación en diferentes poblaciones ha hecho que actualmente la escala de fragilidad de Fried y cols sea la más ampliamente utilizada. Esta ha sido validada en otras poblaciones además de pacientes geriátricos, como en pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (18) o en pacientes previo a cirugía como una escala predictiva de complicaciones post operatorias y estancia hospitalaria en un estudio por Makary MA y cols en 2010. (19)

La prevalencia de fragilidad es variable, las diferencias pueden obedecer a las diferencias entre las poblaciones analizadas y la escala de clasificación empleada. En el estudio original de Linda Fried, se reportó que un 7% de pacientes mayores a 65 años cumplieron con la definición de fragilidad. (16) En otras cohortes en donde se utilizó escalas como la de Rockwood se encuentra una prevalencia de 8.7% en hombres y 15 % en mujeres. (15) En una población europea, pacientes

mayores de 50 años presentaban una prevalencia del 7.8 % en mujeres y 3.1% en hombres. En población asiática, pacientes entre 65 y 79 años cuenta con una prevalencia de entre el 11-14 % dependiendo que método de clasificación utilicen (20).

Estudios realizados en población mexicana, han demostraron una prevalencia que varía desde un 24 % (pacientes entre 65-69 años) hasta 47% en pacientes mayores de 85 años en un estudio realizado por Garcia-Gonzalez y cols en 2009. (21)

El impacto que tiene la presencia de fragilidad se ha demostrado en diferentes estudios, no solo por el índice de fragilidad de Fried. En 2001 Rockwood y cols, a través de una cohorte prospectivo que estudio 728 pacientes (22), encontró que la presencia de fragilidad (por índice de fragilidad de Fried y puntaje de Rockwood) se asoció a desenlaces adversos, esto es, un riesgo de mortalidad aumentada, discapacidad y deterioro cognitivo ($P < 0.01$). Destaca de este estudio que la población era de edad muy avanzada (87.7 ± 6.7 años) y que el 83 % presentaba una movilidad reducida, factores que pudieron acentuar la presencia del desenlace encontrado.

Fisiopatología de la fragilidad

La fisiopatología del proceso de fragilidad es compleja y heterogénea, siendo los mecanismos endocrinológico, inmunológico, cardiopulmonar y musculoesquelético los más frecuentemente afectados (18) como presentado en la tabla 3.

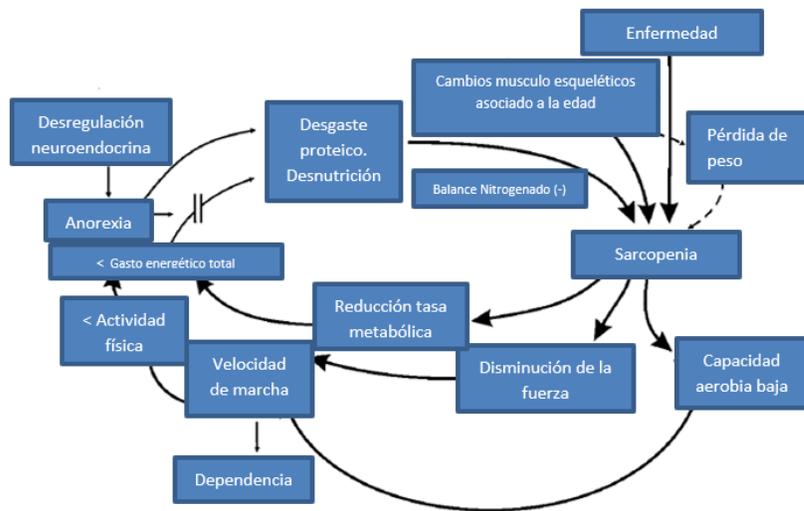
Eje Endocrino	Eje inmunológico	Eje cardiopulmonar	Eje musculo esquelética
-Reducción de hormonas sexuales: Testosterona y Dihidroepiandrosterona con reducción de fuerza y actividad física. -Reducción de Hormona del crecimiento e IGF1. - Reducción de glucocorticoides: Alteración del eje CRH- ACTH y una reducida producción ante eventos de estrés metabólico. -Reducción de niveles de Vitamina D.	-Fenómenos antiinflamatorios reducidos. -Estado procoagulante: > Factor VIII, dimero D, etc. -Factores inflamatorios: Aumento de IL6, TNF, PCR.	-Bajo gasto cardiaco y estrés oxidativo secundario a hipoxia crónica -Sobrecarga hidria y limitación de actividad física. -Hipertrofia ventricular y falla cardiaca.	-Sarcopenia: Perdida de la fuerza muscular asociada o no al proceso de envejecimiento es un evento clave en la aparición de Fragilidad: 1) Denervación de unidades motoras 2) Cambio de fibras musculares de rápidas (T1) a lentas (T2) 3) Depósito de tejido graso en el músculo.

Tabla 3. Sistemas alterados en la Fragilidad. IGF1: Factor de crecimiento similar a la insulina. ACTH: Hormona adrenocorticotrópica. CRH: Hormona liberadora de corticotropina. IL-6: Interleucina 6. TNF: Factor de Necrosis tumoral. PCR: Proteína C reactiva. (18).

Desde el punto de vista molecular, la fragilidad puede ser entendida como la acumulación temporal de “daños menores a nivel celular”, esto es, que múltiples factores, ya sean metabólicos (diabetes mellitus por ej.), predisposición genética o eventos adversos (exposiciones, infecciones, daño orgánico específico como falla cardiaca o fibrosis pulmonar) culminan un estado patológico. Por ejemplo, un cuadro de infección de vías respiratorias altas en pacientes frágiles, conlleva a cambios mal adaptativos y baja tolerancia o adaptabilidad a nivel multiorgánico que dificulta mantener una homeostasis y recuperación adecuada después del evento. (20). Los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de fragilidad son heterogéneos y en la figura 1 se muestran las principales vías involucradas.

Una situación similar ocurre en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias (v.g. enfermedad renal crónica, artritis reumatoide) en donde procesos fisiológicos a nivel molecular como lo es cascada inflamatoria-anti inflamatoria, procesos de coagulación o secreción hormonal endocrina, se ven alterados, además de que las complicaciones propias del paciente con ERC avanzada tales como anemia,

diabetes mellitus, falla cardiaca entre otros contribuyen con el fenotipo de fragilidad, como explorado en el estudio de revisión de Kim JC y colaboradores en 2013 con un enfoque de fragilidad relacionado con desgaste proteico calórico, en donde destacan la importancia que tiene factores tales como deficiencia de vitamina D, reducción de hormonas anabólicas como testosterona o factor de crecimiento similar a la insulina en el desarrollo de esta condición. (23)



Eventos clave durante el desarrollo de fragilidad

- Inflamación crónica con un estado catabólico, balance nitrogenado negativo y déficit proteico.
- Disminución del aporte calórico con impacto nutricional y aparición de sarcopenia.
- Reducción de tasa metabólica.
- Disminución de la fuerza y actividad física conllevando a discapacidad y dependencia.

Figura 1. Mecanismos Fisiopatológicos asociados a la Fragilidad. (24)

Otro factor importante, aunque poco reconocido, es la fragilidad social que muchos grupos en particular nuestro país puede tener, este concepto hace referencia a atención médica temprana y de calidad. Algunos estudios han señalado que ingresos superiores a \$50,000 dólares anuales presentan un riesgo inferior de mortalidad comparado con poblaciones de ingresos más bajos. (25)

Fragilidad y enfermedad renal crónica

En la población renal, la prevalencia de fragilidad se ha asociado a desenlaces adversos como hospitalización y supervivencia.

Prevalencia.

Debido a las múltiples escalas para identificar la fragilidad, la prevalencia en población con enfermedad renal crónica es heterogénea, variando en algunos estudios desde 30 a 73 % (20).

Un estudio realizado por Salter et al en 2015 acerca de fragilidad percibida en pacientes en hemodiálisis observó la diferencia que existe entre la clasificación subjetiva entre médicos, enfermería y paciente Vs una clasificación medida de fragilidad (índice de fragilidad de Fried) encontrando un porcentaje de concordancia bajo en los 3 grupos con respecto a la fragilidad medida: 64%, 67 % y 55 % respectivamente, concluyendo que el criterio subjetivo no es suficiente para una adecuada valoración del estado de fragilidad en esta población. (26)

Los pacientes con ERC tienen una mayor prevalencia de fragilidad al compararlos con pacientes de la misma edad sin ERC. Johansen y cols en 2007 en un estudio que incluyó 2275 pacientes, pacientes con ERC en terapia de reemplazo renal ("Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 study) encontró utilizando la escala de fragilidad de Fried, que un 67.7% del total de pacientes cumplían con el criterio de fragilidad, siendo la población más prevalente los adultos mayores de 80 años (78 %). Al realizar análisis multivariado por regresión logística se encontró que la edad avanzada, sexo femenino y tipo de terapia de reemplazo renal: hemodiálisis (Vs diálisis peritoneal) fueron factores asociados a mayor fragilidad, además de que pacientes con fragilidad presentaban un mayor riesgo de desenlaces adversos: mortalidad (HR 2.24 IC 95 % [1.6-3.15]) y hospitalización (HR 1.63 IC 95 % [1.41-1.87]). Si bien la edad es un predictor importante de fragilidad, en este estudio 44% de pacientes con edades inferiores a 40 años y hasta un 50% de pacientes entre 40-50 años, cumplieron con la definición de fragilidad. (27)

Un estudio realizado en 2013 por Mara McAdams en la Universidad John Hopkins, donde se propuso conocer la prevalencia de Fragilidad en pacientes de una unidad de hemodiálisis en Maryland, Baltimore, se analizó un total de 146 pacientes entre enero del 2009 y marzo del 2010 a través de un seguimiento prospectivo, estableciendo fragilidad por los criterios de Fried (28). Se encontró una prevalencia del 50% de fragilidad en pacientes mayores de 65 años y 35 % en menores de 65 años.

Shlipak y cols en un estudio multicéntrico de 5888 pacientes mayores de 65 años con ERC de cualquier causa sin terapia de remplazo renal pero con creatinina (Cr) mayores a 1.3 mg/dl en mujeres y 1.5 mg/dl en hombres, (29) encontró una prevalencia de fragilidad de 15 % (en comparación con controles sanos: 6%), y un riesgo aumentado de presentar pre fragilidad y fragilidad en los próximos años comparado con pacientes con cifras de Cr por debajo de este valor (OR 1.7, IC 95% 1.34-1.91).

Factores de riesgo para fragilidad en ERC.

Como se puede observar, la prevalencia de fragilidad en pacientes con ERC es mayor que la población general, una hipótesis lógica es en relación a las diferentes vías fisiopatológicas compartidas que existen en pacientes con ERC y pacientes con fragilidad.

La ERC se acompaña de un estado inflamatorio persistente (toxinas urémicas tales como productos finales de glucosilación avanzada, sobrecarga de volumen, citocinas inflamatorias, etc.), desgaste proteico calórico y de estrés oxidativo con afección virtualmente en todos los sistemas y células del organismo, como sugerido en trabajos realizados por Landau M y colaboradores en 2011 o El-Abadi M en 2007. (30,31)

Es probable que las comorbilidades que acompañan a la ERC tengan relación con la alta prevalencia de fragilidad en esta población. Se ha vinculado (32) la presencia de diabetes mellitus o hipertensión con mayor probabilidad de fragilidad en pacientes con ERC, como mostrado en el estudio por Lee S y cols. en 2017 que tras realizar un análisis multivariado, se encontró que ambas características (diabetes e hipertensión) presentan mayor riesgo de fragilidad (OR 1.90 IC 95% 1.01-3.59 para diabetes mellitus y OR 2.53 IC 95%, 1.45-5.12 para hipertensión arterial).

Impacto de la fragilidad en pacientes con ERC.

La fragilidad en pacientes con enfermedad renal crónica ha sido asociada a desenlaces adversos.

Los pacientes con ERC (estadio IV-V) sin terapia de sustitución renal que cumplen con la definición de fragilidad muestran más frecuentes hospitalizaciones, incidencia de fracturas, pérdida de independencia a actividades cotidianas y mayor mortalidad comparados con pacientes sin fragilidad. En un estudio realizado por Bao, Yeran y colaboradores en 2012, (33) en donde se analizaron a 1576 pacientes con ERC avanzada previo al inicio de terapia de remplazo renal a partir

de la base de datos de Estados Unidos de Norteamérica para el monitoreo de la enfermedad renal (“US Renal Data System”), observaron que la presencia de fragilidad (73%) confirió una mayor mortalidad (HR 1.57 IC 95% [1.25-1.97]) y tiempo hospitalización (HR 1.26 IC 95% [1.09-1.45]) al compararlos con pacientes sin fragilidad. Una asociación interesante en este estudio, es que los pacientes frágiles presentaban TFG mayores al momento de iniciar terapia de remplazo (10.4 vs 8.8 ml/min/ 1.73 m²), posterior al ajuste para confusores, se encontró que por cada incremento en 5 ml/min/1.73 m² en la TFG se aumenta un 40% la probabilidad de presentar fragilidad (OR 1.44 IC 95%, 1.23-1.68), de manera similar, cada componente del índice de fragilidad se asoció a TFG mayor: (OR 1.47 95% IC, 1.26–1.70) 5 ml/min/1.73 m² para marcha lenta; OR 1.17 (95% IC, 1.04–1.31) 5 ml/min/1.73 m² para cansancio y OR 1.62 (95% IC, 1.27–2.05) 5 ml/min/1.73 m² para baja actividad física.

Este hallazgo puede ir en relación a que la fragilidad percibida por el clínico en pacientes con ERC avanzada es el criterio que lleva a decidir el inicio de la terapia de reemplazo renal, mientras que, en su ausencia, el manejo médico conservador puede ser mantenido por mayor tiempo a pesar de tener una TFG más baja.

En un estudio realizado en población coreana en 2017, Lee S-Y y colaboradores a través de una cohorte prospectiva que incluía 1658 pacientes con Enfermedad renal avanzada y en terapia de remplazo renal (1255 en hemodiálisis y 403 en diálisis peritoneal) con un seguimiento promedio de 17.1 meses, se intentaba determinar y conocer las implicaciones que tiene la presencia de fragilidad en pacientes con ERC avanzada (34). Los desenlaces primarios de este estudio fueron mortalidad y hospitalización por cualquier causa. La edad promedio de la población fue 55.2 años el 55.2% eran de sexo masculino. El 34.8% de estos pacientes cumplían con la definición de fragilidad (establecida por el cuestionario de calidad de vida en enfermedad renal versión coreana) y 45.7% pre fragilidad. Tras un análisis multivariado se determinó que la presencia de fragilidad en pacientes con ERC comparada con aquellos sin esta, se asociaba a un aumento de la hospitalización (HR 1.80 IC 95% 1.38-2.36) y de la mortalidad (HR 2.37 IC 95% 1.11-5.02).

En pacientes en terapia de sustitución renal, algunos autores como Brown y Johansson en su artículo de revisión en 2010 de nombre “Old age and frailty in the dialysis population” (35) han considerado al criterio de fragilidad como una de las características más determinantes y de mayor correlación para establecer mortalidad y hospitalizaciones a 1 año, por arriba de la edad y de comorbilidades.

En el estudio comentado previamente por Mara McAdams en 2013 (146 pacientes en hemodiálisis), la mortalidad a 3 años en pacientes no frágiles, fragilidad

intermedia y con criterio de fragilidad fue de 16, 34 y 40 % respectivamente (36) Tanto la pre fragilidad como la fragilidad presentaban un riesgo mayor de muerte independiente de edad, sexo y otras comorbilidades, con un riesgo aumentado de 2.6 veces (IC 95% 1.02-7.07). De manera similar, se encontró que pacientes con fragilidad intermedia y fragilidad presentaron una cantidad total mayor de hospitalizaciones: 25.5.% vs 42.6% respectivamente (RR 1.43 IC 95% 1.0-2.03) independientemente de edad, sexo y comorbilidades. Por último, el ingreso y hospitalización es más larga en pacientes frágiles Vs no frágiles (61 vs 34 meses).

En 2016, Iyasere y colaboradores analizó la presencia de fragilidad y la calidad de vida presentada a través de puntajes o escalas relacionadas a esta última: "HADS" (escala de depresión y ansiedad hospitalaria) y un cuestionario corto de 12 preguntas relacionadas a calidad de vida en pacientes adultos mayores (> 65 años) con ERC en terapia de sustitución renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal), encontrando puntajes más bajos en población con fragilidad Vs no frágiles, de manera adicional también se encontró un riesgo incrementado de depresión en pacientes con fragilidad (OR 1.53 IC 95% 1.12-2.07). (10)

El deterioro cognitivo, al igual que el físico, conlleva a una alta dependencia del paciente, además de ser una condición claramente que compromete la calidad de vida. Un estudio realizado por Mc Adams-De Marco en 2015 (37) sobre 324 pacientes en hemodiálisis de la cohorte "Predictores de arritmias y riesgo cardiovascular en ERC estadio final", demostró que los pacientes que cumplieron la clasificación de fragilidad o pre fragilidad por la clasificación de Fried (34% y 37.7% respectivamente) se asociaron de manera independiente a un deterioro cognitivo mayor que la población no frágil (medida por la "función cognitiva global" (3MS)) se observó un valor de -2.4 puntos (anormal) IC 95% -4.2 a 0.5 en todos aquellos que cumplían con la definición de fragilidad, así como puntajes de mini mental más altos a 12 meses en estos últimos.

En 2013, a través de una cohorte prospectiva, longitudinal de pacientes con ERC en terapia de remplazo renal (hemodiálisis), se evaluó el riesgo de caídas y su asociación con presencia de fragilidad a 95 pacientes a través de un seguimiento a 6.7 meses. 28.3 % presentaron caídas. Se identificó que pacientes con fragilidad, presentaban un riesgo aumentado de caídas comparado con pacientes sin fragilidad (OR 3.09 IC 95% 1.38-6.9 P=0.006) posterior a ajustar otras variables clínicas (edad, sexo, comorbilidades y polifarmacia), sin encontrar diferencias en adultos mayores y adultos jóvenes (P 0.57). (38)

En un estudio por Delgado y colaboradores en 1646 pacientes en HD de reciente inicio, se encontró una fuerte asociación entre caídas y fracturas con la definición

de fragilidad (HR 1.60 IC 95% 1.2-1.6). (39) Las fracturas reportadas fueron de significancia clínica requiriendo atención médica urgente y hospitalización.

Otros desenlaces vinculados a criterio de fragilidad, que han sido explorados por algunos autores, tales como la falla del acceso vascular. En un estudio realizado en 2017 por Chi-Ter Chao se analizó este fenómeno en 63 pacientes en hemodiálisis crónica de una cohorte de pacientes de la Universidad Nacional de Taiwan, (40) mostró que pacientes con fragilidad presentaban un riesgo incrementado de falla de su acceso vascular con un HR de 2.63 (IC 95% 1.03-6.71), estableciendo que el vínculo entre estas dos variables podría ser la relación que existe con la disfunción endotelial, el estado inflamatorio y producción de estrés oxidativo y más acentuado en la población frágil.

Fragilidad y trasplante renal

Un estudio realizado en la universidad de John Hopkins en 2015, encabezado por McAdams DeMarco determinó el cambio en el estado de fragilidad de manera dinámica previo a la realización de trasplante renal y su modificación posterior a este (41). Dentro de los resultados se encontró que, del total de 349 pacientes, 19% cumplían con la definición de fragilidad por los criterios de Fried, y durante el seguimiento a los 30 días, 2 meses y 3 meses se fue modificando la frecuencia; 33 %, 27 % y 17.2% respectivamente. Factores asociados a largo plazo para cumplir criterio de fragilidad, fueron la presencia de receptor con diabetes mellitus (RR 1.26 IC 95% 1.29-1.72 P= <0.04), función retardada del injerto (1.22 IC 95% 1.04-1.43) y puntaje previo de pre fragilidad (1.49 IC 95% 1.29-1.72). Concluyéndose en este estudio que a pesar que en primeros 1-2 meses posterior al trasplante aumenta la frecuencia de fragilidad en esta población, a 3 meses del trasplante renal ésta reduce. (41)

Fragilidad y trasplante renal

La presencia de fragilidad postrasplante está asociada a **desenlaces adversos** como lo es **mortalidad postrasplante, readmisión hospitalaria temprana, función retardada del injerto** entre otros.

Mortalidad: De los desenlaces más trascendente en cualquier estudio que analiza una población determinada, la mortalidad en pacientes trasplantados y con previa fragilidad se ha asociado al doble de riesgo de mortalidad comparada con pacientes sin fragilidad, independientemente de la edad.

Para explorar esta hipótesis, se realizó en 2015 por McAdams DeMarco y cols, en conjunto con el servicio de nefrología, cirugía de trasplante, epidemiología y geriatría, en la Universidad de Johns Hopkins, un estudio en donde se evaluó de manera prospectiva a 537 pacientes sometidos a trasplante renal en el periodo comprendido entre 2008-2013 (42). El objetivo fue determinar la asociación que existe entre fragilidad y mortalidad postrasplante. A 5 años de seguimiento, la supervivencia global para pacientes no frágiles, pre frágiles y pacientes frágiles fue del 91%, 86 % y 77.5% respectivamente. Se concluye en este estudio que la fragilidad está vinculada de manera independiente a mortalidad con de 2.17 veces (IC 95% 1.01-4.65 p= 0.047) la de los no frágiles. (42)

En otro estudio realizado en 2017 por el mismo grupo, se analizó que patrón de fragilidad es más frecuente en pacientes trasplantados renales y el impacto que tiene en esta población (43). Un total de 663 pacientes trasplantados renales

fueron evaluados con el índice de fragilidad de Fried, además de otras escalas (evaluación subjetiva para calidad de vida, escala de depresión CESD [“Center for epidemiologic studies depression scale”]). Del total de pacientes, 19.5% cumplieron el criterio de fragilidad de Fried. El patrón más frecuente de fragilidad en este estudio fue la fuerza de presión disminuida, la baja actividad física y la marcha lenta (19.4% de los pacientes frágiles presentaban este trinomio. Dos patrones de los 5 de fragilidad se relacionaron a un aumento en el riesgo de mortalidad; valoración subjetiva de cansancio o carente de energía junto con marcha lenta (HR 2.43 IC 95% 1-17-5.03) y la fuerza de presión disminuida junto con valoración subjetiva de cansancio y marcha lenta (HR 2.61 IC 95% 1.14-5.97). Se encontraron también 3 factores asociados directamente asociado a presentar fragilidad, que fueron la edad del paciente (a mayor edad, mayor probabilidad de fragilidad), la discapacidad valorada por escalas tales como “ADL” (ACTIVITIES OF DAILY LIVING) y la presencia de depresión (43).

Calidad de vida: Como comentado previamente, un estudio realizado en 2018 por Mara McAdams junto a colaboradores en una cohorte de 443 pacientes trasplantados renales para evaluar la repercusión en calidad de vida: física y mental, en donde se empleó la herramienta digital: “Kidney disease Quality of life instrument” (KDQOL) antes y 3 meses después del trasplante, la cual consta de 36 preguntas relacionadas a la enfermedad renal que padece y preguntas acerca de cómo impacta su calidad de vida, siendo esta una herramienta validada en pacientes trasplantados renales. (9). Del total de 443 pacientes, 37 % fueron clasificados con fragilidad o pre fragilidad según los criterios de Fried, con puntajes de 43.3 (ds=9.6) para calidad de vida en el aspecto físico, 52.8 (ds=8.9) en el aspecto mental y 72.6 (ds=12.8) en el cuestionario de evaluación renal (KDQOL). Se observó que los pacientes catalogados con fragilidad pre trasplante presentaban un cambio sustancial en los parámetros de calidad de vida física (+1,35 puntos /mes IC 95% 0.65-2.05 Vs no frágiles 0.34 /mes IC 95% -0.17-0.85) y relacionada directamente a la esfera renal (+3.75 puntos /mes IC 95% 2.8-4.6 Vs no frágiles 2.41/mes IC 95% 1.78-3.04) sin presentar diferencia en calidad de vida en la esfera mental o psicológica (0.54 puntos /mes IC 95% -0.17-1.25 Vs no frágiles 0.46/mes IC 95% -0.06-0.98). Esto nos habla de que pacientes con ERC con fragilidad previa a trasplante presentan una mejoría favorable significativa en calidad de vida, principalmente en los rubros de actividad física y evaluación renal.

Re ingreso Hospitalario: Un estudio prospectivo en 2013, desarrollado por McAdams DeMarco se propuso evaluar el peso que tiene la fragilidad y el desenlace de reingreso hospitalario temprano, que está relacionado a aumento en la morbimortalidad y costos elevados (44). Un total de 383 pacientes con media de edad de 53.5 años, 39.7% del sexo femenino y 38.9% afroamericanos. Se

identifico a 18.8% de pacientes con criterio de fragilidad por Fried. Se demostró que la fragilidad es un factor de riesgo independiente para readmisión hospitalaria temprana (primeros 30 días posterior a egreso), confirmando un riesgo del 61% mayor (RR 1.61 IC 95% 1.18-2.19) en comparación a pacientes sin cumplir el criterio de fragilidad (45.8% vs 28% p= 0.005). (44) El conocer que pacientes tienen mayor riesgo de readmisión hospitalaria, puede abrir una ventana de posibilidades enfocadas a la reducir este desenlace en pacientes con riesgo aumentado.

Función retardada del injerto: Los fenómenos inflamatorios propios de los pacientes con Fragilidad (independiente de la ERC) así como su baja reserva funcional, se han asociado a la función retardada del injerto, un evento relacionado negativamente con la evolución postrasplante.

Un estudio prospectivo realizado por Jacqueline M Garonzik en un centro hospitalario con 180 pacientes trasplantados encontró que los pacientes catalogados como frágiles previo al trasplante tenían un riesgo de 1.94 veces mayor de presentar función retardada del injerto que los pacientes sin fragilidad (IC 95% 1.13-3.36). (45)

Estancia hospitalaria y falla del injerto: Un estudio realizado por Jonathan M Konel y cols en 773 pacientes trasplantados renales para determinar si existía asociación entre la presencia de fragilidad y síntomas depresivos con la estancia hospitalaria, falla del injerto y mortalidad, mostró que un total de 16.3% de los pacientes cumplían con criterio de fragilidad, 10% con criterio de depresión y 3.6% de los pacientes contaban con ambos. Los pacientes con síntomas depresivos tenían mayor probabilidad de ser frágiles (OR 3.97 IC 95% 2.28-6.91, p < 0.001). La presencia de fragilidad y síntomas depresivos se asoció a mayor estancia hospitalaria (OR 1.88 IC 95% 1.70-2.08, p < 0.001), un aumento de presentar pérdida del injerto (OR 6.2 IC 95% 1.67-22.9, p <0.01) y riesgo aumentado de mortalidad (OR 2.62 IC 95% 1.03-6.70 p < 0.04). (46).

JUSTIFICACION

Estudios recientes han encontrado una mayor prevalencia de fragilidad en la población con enfermedad renal crónica en comparación la población sin ésta. La presencia de fragilidad en la población con enfermedad renal crónica se ha asociado a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

El trasplante renal es considerado en la actualidad la terapia sustitutiva ideal para la población con enfermedad renal crónica avanzada, ya que ha mostrado disminuir de manera significativa la mortalidad asociada a la enfermedad renal crónica, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La evaluación de fragilidad en los candidatos a trasplante renal no se realiza de manera habitual, en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez desconocemos la prevalencia de fragilidad en esta población, el conocer la frecuencia de fragilidad en nuestra población con enfermedad renal crónica en espera de trasplante renal, el impacto y su curso posterior al trasplante renal podría ayudar a dimensionar la magnitud del problema, establecer medidas para mejorar el estado de fragilidad, así como contribuir en el proceso de asignación de órganos.

HIPÓTESIS NULA

En la población con enfermedad renal crónica avanzada que es llevada a trasplante renal, el estado de fragilidad previa al trasplante no se encuentra asociada con los desenlaces renales y extra renales en su seguimiento a 6 meses posterior al trasplante.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

-Comparar la mortalidad, pérdida o disfunción del injerto del injerto, infecciones y hospitalizaciones posteriores al trasplante entre los grupos con y sin fragilidad evaluada de manera previa al trasplante renal.

Objetivo secundario:

- Conocer la prevalencia de fragilidad y pre fragilidad en nuestro servicio de nefrología y trasplante.

- Evaluar el curso de estado de fragilidad previo al trasplante y durante los siguientes 6 meses posteriores al trasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Cohorte prospectiva en un solo centro.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que llevados a trasplante renal en el periodo julio 2019 a marzo 2020 en el servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION

Pacientes hombre y mujeres mayores de 18 años de edad con enfermedad renal crónica avanzada con o sin terapia de reemplazo renal en protocolo de trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y que hubieran concretado un trasplante renal durante el periodo de estudio.

EXCLUSIÓN.

Trasplante renal no concretado.

Trasplante renal realizado fuera del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuenten con una valoración del estado de fragilidad previa al trasplante renal.

Pacientes que hayan perdido seguimiento y no hayan tenido una valoración al menos 6 meses después del trasplante.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A través de la lista de programación mensual de trasplante renal del servicio de nefrología del Instituto Nacional de Cardiología se identificaron todos los pacientes candidatos a trasplante renal, de manera basal al momento de la hospitalización con fines de concretar el trasplante renal se capturaron las variables clínicas, antropométricas y sociodemográficas basales, así como las características del injerto y terapia de inmunosupresión.

El estado de fragilidad se evaluó mediante el índice de fragilidad de Linda Fried la cual consta de 5 elementos:

- Para valor fuerza de prensión, se utilizó un dinamómetro hidráulico marca JAMAR de 90 kg. Se realizó una medición en cada mano tras un periodo de descanso de 2 minutos entre un intento y otro, estableciendo el criterio de debilidad si en alguno, mano derecha o izquierda, se situaba por debajo del punto de corte establecido por edad y sexo (tabla 4).
- La determinación de velocidad de la marcha fue establecida, como una caminata en horizontal inferior a 4.5 m en 7 segundos para hombres con talla inferior a 170 cm y mujeres con talla inferior a 160 cm o inferior a 4.5 m en 6 segundos para hombres con talla superior a 170 cm y mujeres con talla superior a 160 cm. Se realizaron 2 mediciones con descanso de 2 minutos entre un intento y otro, estableciéndose el criterio de “marcha lenta” si alguna de las 2 mediciones se situaba por debajo del punto de corte establecido.
- Para la cuantificación de kcal semanales, se tomó en cuenta una actividad común y universal como es la caminata durante el día en minutos, haciendo la conversión de kcal a METs (unidad metabólica) estableciendo que 1 MET = 0.0175 kcal y que la caminata tiene una equivalencia de 3.3 METs (caminata ligera: 4.5 km/h). Teniendo el número total de minutos, se multiplicaba por 0.057 (3.3 METs= 0.0577 kcal) por el peso en kg del paciente y finalmente al obtener las kcal/día, se multiplicaba por 7 para tener el total de kcal por semana. Se establecida el criterio de baja actividad física si la cifra semanal se situaba por debajo del punto de corte (tabla 2).
- Para la valoración de cansancio subjetivo, se utilizó la pregunta dirigida al paciente de ¿Se siente usted lleno de energía?
- Para la pérdida de peso se utilizó puntualmente el corte de más de 4.5 kg en últimos 12 meses de manera no intencionada.

Las mediciones de fragilidad se realizaron al momento del ingreso hospitalario con fines de trasplante, y con mediciones subsecuentes al mes, tres y seis meses posteriores al trasplante. Se consideró como frágil cuando cumplían con 3/5 elementos y como prefrágil cuando tenían 2/5.

Durante este seguimiento en las fechas mencionadas, además de capturar los parámetros evaluados de fragilidad, se interrogaba sobre condiciones generales del paciente (apego farmacológico, síntomas relacionados a efectos adversos de inmunosupresores, etc.), toma de laboratorios y aspectos personales- sociales del paciente (red de apoyo familiar con cuidador, actividad laboral actual, etc.).

Definición de variables

Variables dependientes.

- Función retardada del injerto: necesidad de terapia de remplazo renal dentro de los siete días posteriores al trasplante.
- Reingreso hospitalario por cualquiera de las siguientes causas: Infección, disfunción aguda del injerto o eventos cardiovasculares.
- Disfunción aguda del injerto: definida de acuerdo a los criterios de KDIGO tomando en cuenta el nivel de creatinina sérica y el volumen urinario.
- Pérdida de función del injerto: tasa de filtrado glomerular estimado a 15 ml/min o requerimiento de terapia sustitutiva renal de manera irreversible.
- Infección grave: Para fines del estudio cualquier infección que se asociada a disfunción del injerto o ameritara ingreso hospitalario.
- Desenlace adverso: constructo de muerte del paciente por cualquier causa, pérdida del injerto, disfunción aguda del injerto, reingreso hospitalario o infección grave post-trasplante.

Variables independientes

Fragilidad: Establecido por el índice de fragilidad de Linda Fried, la definición original considera como prefrágil a los pacientes que cumplen con 2 criterios y frágil cuando existen 3 ó mas, sin embargo, para fines del presente estudio, se consideró que un paciente tenía fragilidad cuando en la evaluación preoperatoria el paciente cumpliera con al menos 2 de 5 criterios.

Tabla 4. Puntos de corte para dinamometría por edad y sexo defintorios de "debilidad" (43)

HOMBRES	PUNTO DE CORTE (kg)	MUJERES	PUNTO DE CORTE (kg)
20-29 años	<28	20-29 años	<20
30-39 años	<28	30-39 años	<20
40-49 años	<31	40-49 años	<17
50-59 años	<32	50-59 años	<17
60-69 años	<28	60-69 años	<14
>70 años	<23	>70 años	<12

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables cualitativas se describen como número y porcentaje, las variables cuantitativas como promedio +/- desviación estándar o p50% (25-75%) de acuerdo a su distribución. Se empleó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Para el comparativo de los pacientes con y sin fragilidad para las variables cualitativas se empleó la prueba exacta de Fisher o Chi2 de acuerdo al número esperado, para las variables cuantitativas se empleó la prueba T de Student o U de Mann Whitney de acuerdo a su distribución.

Para evaluar el impacto de la fragilidad en los desenlaces primarios se estimaron los OR e IC 95% de manera individual mediante un análisis de regresión logística, sin embargo por el tamaño de muestra no se ajustó para otros confusores.

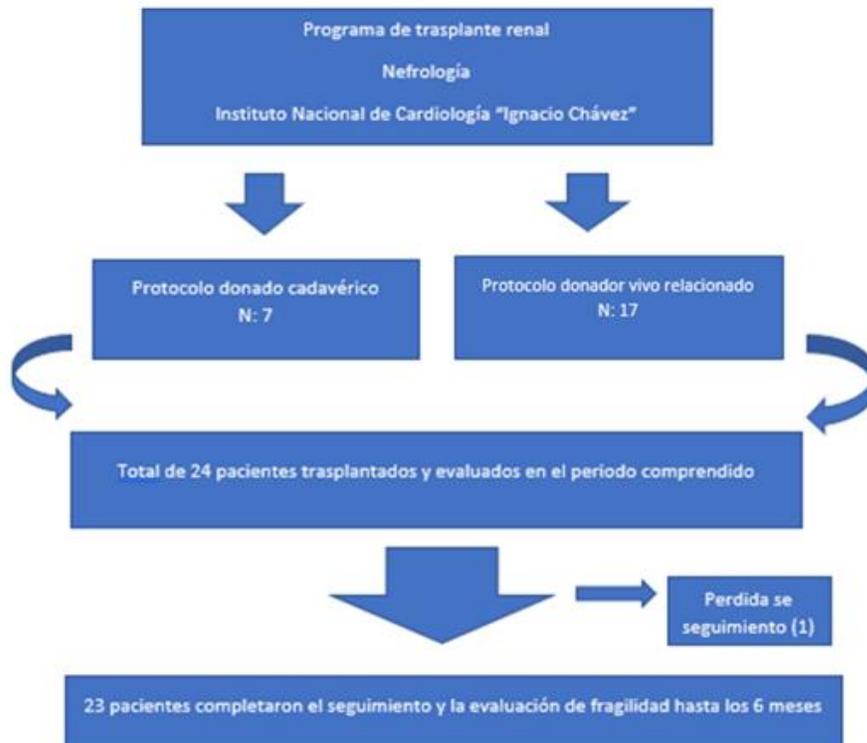
El cambio del estado de fragilidad y los componentes del índice de Fridman posterior al trasplante se evaluaron mediante la prueba de McNemar, Anova para muestras pareadas o Friedman de acuerdo al tipo de variable y su distribución.

Se consideró estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$

Para el análisis estadístico se empleó el programa Stata SE v 14.0

RESULTADOS

En el intervalo de estudio comprendido entre julio 2019 a marzo del 2020, se trasplantaron 24 pacientes, en todos estos, se les fue realizado la evaluación correspondiente de índice de fragilidad previo y posterior al trasplante. Solo 1 paciente perdió seguimiento a los 3 meses posterior al trasplante (**Figura 2**).



Flujograma. Figura 2

Con un total de 24 pacientes analizados, 45.5% (11 pacientes) fueron del sexo femenino, la media de edad fue 27.5 años. La etiología de la ERC fue desconocida en un 65.1 % (15 pacientes), la terapia de remplazo renal más frecuente previa al trasplante fue hemodiálisis con un 62.5% (15 pacientes), con un tiempo promedio en terapia de remplazo renal de 17 meses (**tabla 5**).

En cuanto al trasplante renal, 70.8 % (17 pacientes) fueron realizados a través de donante vivo, siendo el esquema de inducción más frecuentemente empleado Basiliximab en un 70.8% (17 pacientes). El 50 % (12 pacientes) de nuestra población presentaba un riesgo elevado para Citomegalovirus. El 2.5 % (3 pacientes) presentaban ADES previo al trasplante.

Características generales	Total (n=24) No (%)	Sin fragilidad (n=14) No (%)	Con fragilidad (n=10) No (%)	Valor de p
Mujer	11 (45.8)	4 (28.6)	7 (70)	0.06
Edad en años	27.5 (25-36.5)	28.5 (25-36)	27.5 (22-46)	0.95
Diabetes	2 (8.3)	1 (7.1)	1 (10)	0.67
Hipertensión arterial	13 (54.2)	8 (57.1)	5 (50)	0.73
Índice de masa corporal	22.6±3.6	24.6±12.9	19.9±2.3	0.001
TRR				0.68
Sin terapia de remplazo renal (Anticipados)	2 (8.3)	2 (14.3)	0 (0)	
Hemodiálisis	15 (62.5)	8 (57.1)	7 (70)	
Diálisis peritoneal	7 (29.2)	4 (28.6)	3 (30)	
Tiempo en TRR en meses	17 (9.5-41.5)	15.5 (10-41)	18.5 (7-44)	0.93
Trasplante donante vivo	17 (70.8)	11 (78.6)	6 (60)	0.3
ADES previo al trasplante	3 (12.5)	3 (31.4)	0(0)	0.18

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES. Los datos se expresan como n (%), p50% (p25%-p75%) o promedio ± ds. ERC: Enfermedad renal crónica. TRR: Terapia de remplazo renal, ADES: Anticuerpos donador específico.

En cuanto a los laboratorios previos al trasplante, el 83 % (20 pacientes) presentaban anemia (Hemoglobina inferior a 13 g/dl en hombres y 12.0 g/dl en mujeres). En cuanto a enfermedad mineral ósea, la media de concentración de Fosforo fue de 5.9 mg/dl con calcio de 9.4 mg/dl. En la esfera nutricional, la media de creatinina fue de 11.4 mg/dl, albumina de 4.1 g/dl, triglicéridos de 123 mg/dl, colesterol de 159 mg/dl y linfocitos de $1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (**tabla 6**).

Laboratorios basales	Total (n=24)	Sin fragilidad (n= 14)	fragilidad (n=10)	Valor de p
Hemoglobina (g /dl)	10.4 ±2.1	10.4 ±2.1	10.3 ± 2.3	0.93
Leucocitos (10 ³ /ul)	5.8 ±1.4	5.5 ±1.2	6.2 ±1.6	0.25
Linfocitos (10 ³ /ul)	1.5(1.1-1.7)	1.5(1-1.7)	1.3(1.1-1.8)	0.91
Plaquetas (10 ³ /ul)	213±57.3	199.1±55.2	233.3±56.8	0.15
Creatinina (mg/dl)	11.4 ±3.9	11.8 ±4.6	10.8 ±2.7	0.56
Nitrógeno ureico sérico (mg/dl)	62.2 ±23	60.9 ±25.6	64±20	0.75
Sodio (mg/dl)	136.3±2.8	136.7 ±1.8	135.8±3.8	0.44
Calcio (mg/dl)	9.4 ±9.2	9.2 ±1	9.7±1.1	0.28
Fosforo (mg/dl)	5.9 ±1.6	6.3±1.7	5.3± 1.2	0.12
Albumina (g/dl)	4.1 ±0.5	4.2±0.6	4.1±0.4	0.74
Triglicéridos (mg/dl)	123 (89.5-168)	119 (95-179)	130 (84-157)	0.91
Colesterol (mg/dl)	159 (129.5-172)	164 (128-170)	152 (131-208)	1
Proteína C reactiva (mg/l)	2.3 (1.3-3.3)	2.4 (1.5-5.5)	1.9 (0.8-3.2)	0.27

Tabla 6. Laboratorios previos al trasplante. Los datos se expresan como p50% (p25%-p75%) o promedio ± ds.

Del total de 24 pacientes, 41.7% (10 pacientes) presentaban pre fragilidad (29.2%) o fragilidad (12.5 %) previo al trasplante. Al analizar ambos grupos, se encontró que el sexo femenino (70 vs 28.6% p=0.06) y un IMC más bajo (19.9±2.3 p= 0.001) presentaron significancia estadística para fragilidad vs no fragilidad, mientras que variables tales como riesgo bajo para citomegalovirus (30 y 7.1% p= 0.18) y la ausencia de ADES pre trasplante (0 y 31.4% p= 0.18) presentaron únicamente tendencia a la significancia.

De los laboratorios basales (previos al trasplante) se observa que las cifras plaquetarias más elevadas (233±57.3 vs 199.1±55.2 p=0.15) y niveles de fosforo más bajos (5.3±1.2 vs 6.3±1.7 p=0.12), respecto a los que no cumplieron con el criterio de fragilidad, presentaron tendencia a la significancia como factores asociados a esta.

Curso de la fragilidad a través del tiempo. Durante el seguimiento, se apreció un aumento a los 30 días en respecto al numero de pacientes con criterio de pre fragilidad (58.3%) a expensas a una reducción del número de pacientes sin fragilidad (37.5%) y con fragilidad (4.2%), con una tendencia a la significancia estadística (p= 0.13). A los 90 y 180 días el número de pacientes con pre fragilidad (13% y 0%) y fragilidad (0% en ambos tiempos respectivamente), redujo de manera significativa (p= 0.06 y 0.01 respectivamente), encontrando que al final del seguimiento, ningún paciente presentaba pre fragilidad o fragilidad, como se puede apreciar en la **figura 3**.

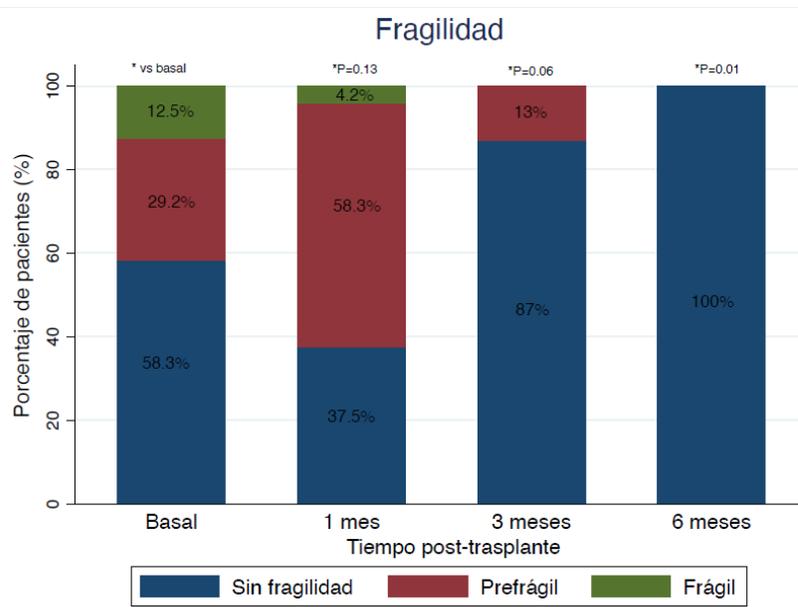


Figura 3. Porcentaje de pacientes sin fragilidad, pre fragilidad y fragilidad durante su seguimiento.

La **figura 4** analiza el cambio de los parámetros de cansancio y pérdida de peso durante el seguimiento. Se aprecia que, a los 30 días posterior al trasplante, no existe un cambio en cuanto al porcentaje de pacientes con cansancio subjetivo (50 % tanto previo como a 30 días del trasplante) y, de hecho, existe un aumento en la cantidad de pacientes con pérdida de peso a los 30 días respecto a los basales (70.8 y 66.6 % respectivamente). Sin embargo, esto cambia drásticamente a los 90 y 180 días en ambos rubros (8.7 y 4.3% para cansancio y 13 y 8.7% para pérdida de peso respectivamente), lo que nos habla de una mejoría evidente en un periodo más estable y objetivo de la valoración, haciendo de lado eventos propios de la hospitalización y evolución postquirúrgica mediata (2-4 semanas). 8

En la fuerza de prensión (kg/m/s²), velocidad de la marcha (m/s) y actividad física (kcal/ semanales) se observó un aumento estadísticamente significativo de todas estas a partir del tercer mes de evaluación, esto es, los pacientes se vuelven más rápidos, más activos físicamente y aumenta su fuerza de prensil o de agarre a los 3 y 6 meses posterior al trasplante.

Como observado en el diagrama de cajas y bigotes de la **figura 5**, en donde lo referente a fuerza analizada por dinamometría, el rango intercuartílico del 50% de los pacientes previo al trasplante fue de 18-29 kg/m/s² vs 20-27 kg/m/s² al primer mes, 22-32 kg/m/s² al tercer mes y 23-31 kg/m/s² a los 6 meses (p=<0.001). Analizando el apartado de velocidad de la marcha y la actividad física, se aprecia un fenómeno similar, encontrando el rango intercuartílico del 50 % de los pacientes previo al trasplante de 1.15-1.4 m/s vs 1.1-1.3 m/s al mes, 1.2-1.58 m/s

a los 3 meses ($p=0.01$) y 1.25-1.65 a los 6 meses ($p<0.001$) para velocidad de la marcha y 450-600 kcal/semana vs 400-700 kcal/semana al mes, 700-1750 kcal/semana a los 3 meses y 1200-2600 kcal/semanales a los 6 meses para actividad física ($p<0.001$), pudiéndose concluir que a partir del tercer mes se presenta un mejoría en el aspecto de desempeño físico de manera evidente durante la evolución postrasplante.

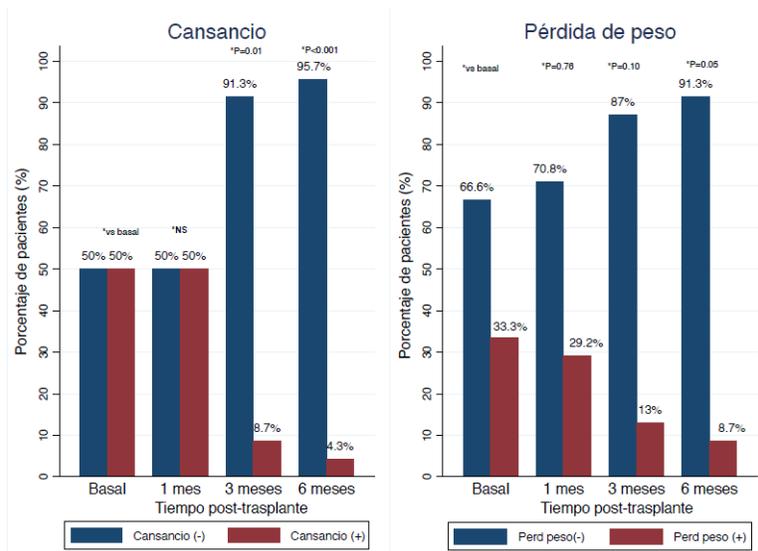


Figura 4. Porcentaje de pacientes con cansancio y pérdida de peso de manera basal y tras el seguimiento hasta 6 meses.

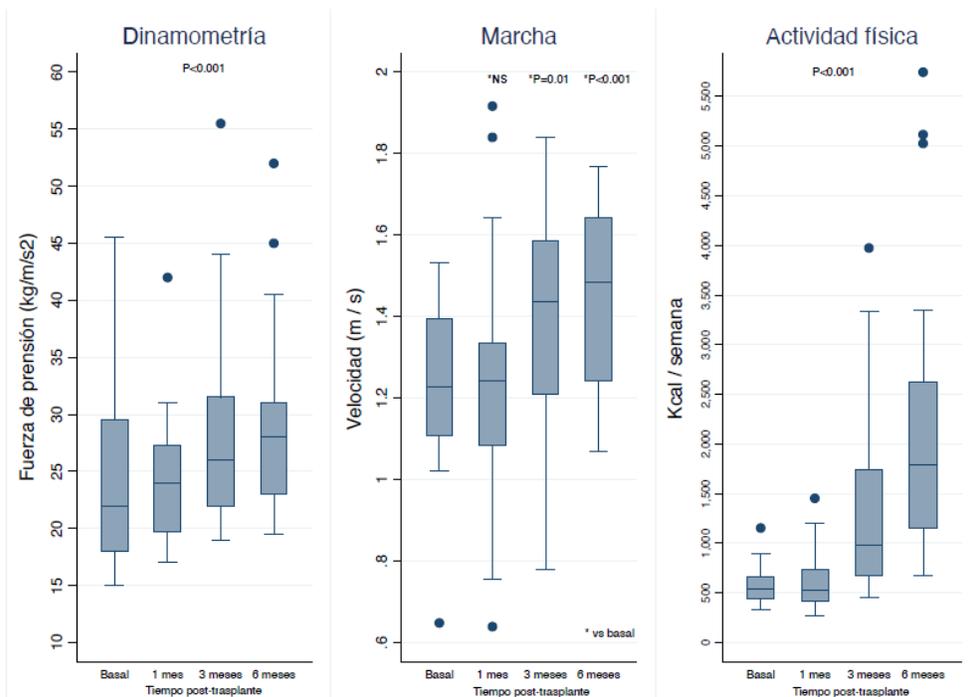


Figura 5. Diagrama de cajas y bigotes de fuerza de prensión, velocidad de la marcha y actividad física de manera basal y tras el seguimiento a 6 meses.

En cuanto a los desenlaces analizados en relación a la presencia o ausencia de fragilidad, no se encontró significancia estadística en lo individual o en el constructo de desenlace adverso, únicamente tendencia a la significancia en disfunción aguda del injerto en pacientes que cumplieron criterio de fragilidad ($p=0.17$). El total de desenlaces analizados se enlistan en la **tabla 10**.

	Sin fragilidad (n=14)	Con fragilidad (n=10)	Valor de p
Re hospitalización	5 (35.7)	2 (20)	0.36
Infecciones	5 (35.7)	4 (40)	0.58
Muerte	0 (0)	0 (0)	NS
Pérdida del injerto	0 (0)	0 (0)	NS
Función retardada	2 (21.4)	1 (10)	0.44
Disfunción aguda del injerto	2 (14.3)	4 (40)	0.17
Desenlace adverso	9 (64.3)	6 (60)	0.58

Tabla 7. Desenlaces asociados en pacientes con y sin fragilidad.

DISCUSION

En el presente estudio, de una cohorte de pacientes trasplantados renales en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, no se observó que la presencia de fragilidad previo al trasplante se asocie de manera estadísticamente significativa al desenlace primario, únicamente tendencia a la significancia en relación a disfunción aguda del injerto.

En cuanto a los objetivos secundarios, se encontró una prevalencia de fragilidad o pre fragilidad en un 41.7% de los pacientes. Durante la evaluación pos trasplante, se observó una reducción significativa de la prevalencia de fragilidad, siendo específicamente notoria a partir del tercer mes, con una significancia estadística a los 6 meses, en donde del total de 23 pacientes estudiados que completaron este seguimiento, ninguno de ellos al finalizar este periodo continuo con fragilidad o pre fragilidad. Cabe destacar, además, que en los apartados físicos (actividad física, velocidad de la marcha y fuerza de prensión), variables analizadas de forma cuantitativa, se observó una mejoría de cada uno de estos de manera contundente, resultados que van acorde a la mejoría esperada tras el trasplante renal.

Como comentado anteriormente, la presencia de fragilidad en poblaciones tales como enfermedad renal crónica, suelen presentar una prevalencia mayor de fragilidad vs población general, con prevalencia cercana hasta del 70% (27,28). Sin embargo, debido a la diferente clasificación usada para establecer fragilidad en los estudios, la media de edad y terapia de remplazo renal en cada cohorte (factores vinculados a mayor probabilidad de fragilidad), la prevalencia suele ser heterogénea (20), sin embargo, mayor que población general. En nuestro estudio, cerca de 2 terceras partes de los pacientes (N: 15) se encontraban en hemodiálisis, por otra parte, nuestra cohorte de pacientes es considerablemente más joven, comparada con otras poblaciones estudiadas, en donde la media de edad se sitúa entre 58-60 años (27,28), lo que puede explicar la baja prevalencia de fragilidad en el presente estudio (12.5%) vs lo reportado en la literatura, sin embargo, una tercera parte de los pacientes cumplieron con la definición de pre fragilidad (2 puntos de la clasificación de Linda F.), Aun así, destacar que comparado con población geriátrica sin enfermedad renal crónica, en el presente estudio, pacientes jóvenes con ERC avanzada, presentaron mayor prevalencia de fragilidad de casi el doble (16).

En nuestra cohorte de pacientes, el sexo femenino y un IMC bajo, se asoció de manera significativa a la presencia de fragilidad. En estudios en población general

(ausencia de enfermedad renal crónica) y con enfermedad renal crónica, el sexo femenino se asocia más frecuentemente a fragilidad (15,16, 27), hasta en el doble de frecuencia. Sin embargo, este factor no se aprecia con diferencia significativa en pacientes trasplantados renales ($p= 0.09$ y 0.51) (42,43) y de hecho, algunos otros, muestran lo inverso (fragilidad en sexo femenino en 29.2% vs 70.8% en sexo masculino, $p=0.046$). (44). En el actual estudio, la presencia de sexo femenino, como factor asociado a la presencia de fragilidad, hace sentido respecto a que las pacientes mujeres cuentan con una constitución muscular reducida, a expensas de mayor porcentaje graso, propio de fenómenos metabólicos y endocrinológicos fisiológicos, respecto a pacientes del sexo masculino. Esto principalmente va en relación con los rubros analizados de fuerza de prensión, velocidad de la marcha y probablemente con la actividad física.

Un índice de masa corporal (IMC) bajo, es un factor íntimamente relacionado al estado nutricional, sarcopenia y desgaste proteico calórico en pacientes con enfermedad renal crónica y trasplante renal. (48) Población general con bajo peso establecido por un IMC inferior a 18.5 (Clasificación de la Organización Mundial de la salud y clasificación de Lipschitz) se relaciona con la presencia de fragilidad, como demostrado en un estudio brasileño por Pessanha y cols en 2017 (49), en donde en una cohorte de 326 pacientes geriátricos el bajo peso presentaba un OR de entre 4.12 (IC 95% 1.53-11.14) y 6.1 (IC 95% 1.26-30.5) en base a la clasificación de Lipschitz y de la organización mundial de la salud respectivamente. En lo que respecta de pacientes con enfermedad renal crónica, el análisis antropométrico y valoración de la conformación muscular y grasa tiene impacto en mortalidad como evidenciado en un estudio realizado por Locke y cols en 2017, en donde analizo estas características en una cohorte de pacientes con enfermedad renal crónica en protocolo de trasplante renal (48). Un total de 96 pacientes fueron incluidos, realizándose un modelo de Cox para establecer mortalidad mientras permanecían en lista de espera, se valoró la densidad muscular y grasa en basa a tomografía computarizada y las unidades Hounsfield (HS) para diferenciar musculo de tejido graso. Se encontró que los pacientes que presentaban una mayor atenuación por tomografía computarizada, esto es, mayor masa muscular magra en musculo psoas y paraespinoso, presentaron una disminución del riesgo de mortalidad (HR 0.93, IC 95% 0.91-0.96 $p= 0.001$), con una reducción del 2% de riesgo de esta por cada unidad HS. Por tanto, la presencia de un IMC bajo en este estudio, va acorde a los fenómenos fisiopatológicos vinculados con un estado nutricional y muscular deprimido que presentan los pacientes con fragilidad.

De los laboratorios basales, cifras de plaquetas más elevadas y concentraciones inferiores de fosforo, se asociaron a fragilidad. Esto primero, puede ser una

representación de un estado inflamatorio propio de pacientes con enfermedad renal crónica, sabiendo que las plaquetas pueden representar un reactante agudo no específico en estados inflamatorios e infecciosos (50). En un estudio realizado por Molnar y cols en 2011, se analizó una cohorte de 40,797 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, analizando la relación que existe entre la “trombocitosis relativa” ($> 200 \times 10^3/\text{ul}$) vs el valor de referencia normal ($150\text{-}200 \times 10^3/\text{ul}$) con el estado nutricional, específicamente desgaste proteico energético en paciente renal (definido como una reducción de albumina sérica, creatinina así como otros marcadores nutricionales en base a una ingesta proteica y balance nitrogenado expresada como la tasa catabólica de proteína normalizada “NPCR”) (51). Se encontró que la presencia de plaquetas por arriba de $300 \times 10^3/\text{ul}$ se asocia a un aumento mortalidad total y cardiovascular ($p < 0.05$) respecto aquellos con plaquetas por debajo de este rango. El periodo de estudio fue de 6 años (julio 2001-junio 2007).

En cuanto a cifras reducidas de fósforo, esto puede ir en relación a un reflejo de inferior ingesta proteica en pacientes frágiles, sin embargo, esta solo es una hipótesis, ya que el resto de parámetros nutricionales valorados (albumina, colesterol, etc.) no muestran una diferencia significativa entre ambos grupos.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa de fragilidad con el desenlace primario estudiado, a pesar de que estudios comentados muestran lo contrario (42,44,45,46), esto puede ir en relación a el tiempo de seguimiento del actual trabajo, en donde la probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa de fragilidad con mortalidad, pérdida del injerto o disfunción aguda del injerto depende de un seguimiento más prolongado, como demostrado trabajos mencionados, en donde el seguimiento es de entre 2 y 5 años (42,45). Además, el tamaño de la muestra en el presente estudio es un factor que reduce la probabilidad de encontrar esta asociación.

Por último, se observa un marcado cambio de fragilidad y pre fragilidad durante el seguimiento postrasplante, siendo favorable a partir del tercer mes. Esto va acorde a lo encontrado en la literatura (41) en el estudio de McAdams DeMarco en donde, pacientes con fragilidad previo al trasplante, presentaron una reducción de esta hasta el tercer mes (prevalencia de fragilidad pre trasplante 19% vs 17 % al tercer mes). En nuestro estudio, no solo reduce la fragilidad considerablemente a los 3 y 6 meses de siguiente, si no que esta desaparece en todos los pacientes al final del estudio. Nuevamente, este cambio tan significativo favorable, puede ir en relación a varios factores: Un seguimiento mayor que el estudio comentado (3 meses vs 6 meses el actual estudio), teniendo la hipótesis que a mayor tiempo de seguimiento posterior al trasplante, existirá una mejoría más notable en parámetros físicos evaluados por índice de fragilidad. La media de edad (53 vs 27.5 años en el

presente estudio), sabiendo que la edad es un factor importante relacionado a la presencia de fragilidad, pacientes más jóvenes con mayor reserva funcional, realizaran un cambio favorable mayor y más rápido de los parámetros evaluados, que población adulta mayor, estableciendo nuevamente, que la edad es un factor íntimamente relacionado a fragilidad. El tiempo de terapia de remplazo renal (2.1 años vs 1.4 años en el presente estudio) y por ultimo el tipo de trasplante (37 % de donador vivo vs 70% en el actual estudio) considerando los mejores desenlaces que presentan los pacientes sometidos a trasplante de donador vivo vs Donador cadavérico (52).

Nuestro estudio tiene puntos fuertes a destacar: La valoración de fragilidad fue realizada con una herramienta validada en población con enfermedad renal crónica y pacientes trasplantados, además de que esta, utiliza parámetros objetivos que se traducen a una valoración mas confiable y reproducible. Es el primer estudio que nosotros tenemos conocimiento, que valora en población mexicana a pacientes con enfermedad renal crónica avanzada con fragilidad y sus desenlaces a corto plazo posterior a trasplante renal, así como su modificación dinámica a 6 meses.

De las limitantes, comentar que la cohorte de pacientes es de un número reducido, esto también favorecido desgraciadamente, a la pandemia por el virus SarsCov2, por lo que, por políticas de salud y acuerdo nacional, no se realizaron trasplantes de ningún tipo si no hasta septiembre del 2020. Otra limitante es el tiempo de seguimiento, ya que sobre todo en los desenlaces de perdida del injerto y mortalidad, como comparado con los estudios comentados, se requiere de un seguimiento más a largo plazo para poder establecer la relación de estos con fragilidad.

Conclusión

En este estudio prospectivo realizado de una cohorte de pacientes trasplantados renales se encontró que la definición de fragilidad por la escala de Linda Fried se asoció a disfunción aguda del injerto, sin embargo, únicamente con tendencia a la significancia estadística. El resto de los desenlaces adversos y el constructo de este no se asociaron de manera evidente a fragilidad.

Factores como el sexo femenino y un IMC bajo se relaciono a la presencia de fragilidad en este estudio.

El trasplante renal modifica de manera favorable el estado de fragilidad de todos los pacientes estudiados en este estudio, lo que hace junto con la evidencia presentada, que se pueda considere como parte de la evaluación del paciente renal previo al trasplante.

BIBLIOGRAFIAS

1. **KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int, Vol 3, Issue 1.**
2. **Chronic Kidney Disease. Angela C. Webster, Evi V. Nagler, Rachael L Morton, Philip Masson. Lancet 2017; 389: 1238-52.**
3. **Dante Amato et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. Kid Internat. 2005;68:S11-7.**
4. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) Ann Intern Med. 2009; 150 (9): 604**
5. **Mendez Duran et al. Epidemiologia de la insuficiencia renal crónica en Mexico. Dial. Transpl. 2010.**
6. **Park JI, Baek H, Jung HH. CKD and health related quality of life: The Korea national health and nutritional examination survey. Am J Kidney Disease.**
7. **Nordio M, Limido A, Maggiore U, Nichelatti M, Postorino M, Quintaliani G. Survival in patients treated by long term dialysis compared with the general population. Am J Kidney Dis 2012; 59: 819-28)**
8. **Shnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van der Woude. Impacto of renal cadaveric transplantation in end stage renal failure. J Am Soc Nephrol. 1998. 9 (11): 2135.**
9. **Mara A. McAdams-DeMarco et al. Frailty and postkidney transplant health related Quality of life. Transplantation 2018. Feb; 102(2) 291-299.**

10. Iyasere OU, Brown EA, Johansson L, et al. Quality of life and physical function in older patients on dialysis: a comparison of assisted peritoneal dialysis with hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:423–430.
11. John Sy, Kristen L. Johansen. The impact of frailty on outcomes in dialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017 Nov. 26 (6) 537-542
12. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of complexity and aging potential applications of fractals and chaos theory of senescence. *JAMA*. 1992;267:1806-1809.
13. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med*. 1992; 8: 1-17.
14. Hamerman D. Toward and understanding of frailty. *Ann Intern Med*. 1999; 130:945-950.
15. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;62:722-7.
16. Linda P. Fried et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology*. 2001
17. Fried LP, Walston J. Frailty and failure to thrive. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th Ed. New York. McGraw Hill. 2005: 1387-1402
18. R. Carrillo Esper. J. Muciño. Fragilidad y sarcopenia. *Revista de la Facultad de Medicina*. UNAM Vol. 54 Sep. 2011.
19. Macary MA et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Col Surg*. 2010 (6): 901.
20. Jeroen P. Kooman, Frank Van der Sande. Body Fluids in End Stage Renal Disease: Statics and Dynamics. *Blood Purification*. Dic 2018.

21. Garcia-Gonzalez JJ, Garcia-Pena C, Franco-Marina F, Gutierrez-Robledo LM. A frailty index to predict the mortality risk in a population of senior Mexican adults. *BMC Geriatr.* 2009;9:47.
22. Rockwood K, Abeysondera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:595-603.
23. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):337–351.
24. Fried LP, Walston J. Frailty and failure of thrive. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology.* 4th Ed. New York. McGraw Hill. 2005: 1387-1402.
25. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF et al. Risk factors for 5 year mortality in older adults: the Cardiovascular Health study. *JAMA* 1998; 279:585-592.
26. Salter ML, Gupta N, Massie AB, et al. Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *BMC Geriatr* 2015; 15:52.
27. Kirsten L. Johansen, Glenn M. Chertow, Chengshi Jin, Nancy G. Kutner. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 18: 2960-2967. 2007.
28. Mara McAdams-De Marco et al. Frailty as a Novel predictor of Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients of all ages. *J Am Geriatric Soc* 2013. June; 61 (6) 896-901.
29. Michael G. Shlipak et al. The Presence of Frailty in Elderly persons with Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 43: 861-867.
30. Landau M, Kurella-Tamura M, Shlipak MG, Kanaya A, Stromeyer E, Koster A. et al. Correlates of insulin resistance in older individuals with and without kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2814-2819.

31. El-Abbadi M, Giachelli CM: Mechanisms of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007. 14:54-66.
32. Lee S. et al. Relationship between chronic kidney disease with diabetes or hypertension and frailty in community-dwelling Japanese older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2017 Oct: 1527-1533.
33. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, et al. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172:1071–1077.
34. Lee S-Y, Yand DH, Hwang E et al. The prevalence, association and clinical outcomes of frailty in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr* 2017;27:106-112.
35. Brown EA. Johansson L. Old age and frailty in the dialysis population. *J Nephrol* 2010; 23: 502-507.
36. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:896–901.
37. Mara A. McAdams-De Marco Tan J, Salter ML, et al. Frailty and cognitive function in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:2181–2189.
38. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2013; 14:224.
39. Delgado C, Shieh S, Grimes B, et al. Association of self-reported frailty with falls and fractures among patients new to dialysis. *Am J Nephrol* 2015; 42:134–140.
40. Chao C-T, Chiang C-K, Huang J-W, Hung K-Y. Self-reported frailty among end-stage renal disease patients: a potential predictor of dialysis access outcomes. *Nephrology* 2017; 22:333–334.

41. Mara A. McAdams-De Marco et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. J Am. Geriatr Soc. Oct. 2015.
42. Mara A. McAdams-De Marco et al. Frailty and Mortality in Kidney Transplant Recipients. Am J. Transplant 2015.
43. Mara A. McAdams-De Marco. Individual Frailty Components and Mortality in Kidney Trasplant Recipients. Transplantation. 2017. Sep: 101 (9): 2126-2132.
44. Mara A. McAdams-DeMarco et al. Frailty and Early Hospital Readmission after Kidney Transplantation. 10. Am J Transplant. 2013. August; 13(8): 2091-2095.
45. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. Arch Surg. 2012;147:190–193.
46. Konel JM, Warsame F, Ying H, et al. Depressive symptoms, frailty, and adverse outcomes among kidney transplant recipients. Clin Transplant. 2018;32(10).
47. Rodriguez-Garcia WD, Garcia-Castañeda L, Orea-Tejada A, Mendoza Nuñez V, Gonzalez Islas DG, Santillan Diaz C et al: Handgrip strenght: Reference values and its relationship with bioimpedance and anthropometric variables. Clin Nutr ESPEN. 2017; 19: 54-8.
48. Locke JE, Carr JJ, Nair S, et al. Abdominal lean muscle is associated with lower mortality among kidney waitlist candidates. Clin Transplant. 2017;31(3).
49. FPAS Pessanha, LP Lustosa, JAO Carneiro, K Pfimer, PG Fassini, NMC Alves, TL Pontes, JC Moriguiti, NCK Lima, Ferriolli. Body Mass Index and its Relationship with disability, Chronic Disease and frailty in older people: A comparación of the Lipschitz and WHO Clasificacions. J Frailty Aging. 2017;(1) 24-28.

- 50. Joseph Zvi Tchebiner, Amir Nutman, Ben Boursi, Amir Sholmai, Tal Sella, Assaf Wasserman, Hanan Guzner-Gur. Diagnostic and prognostic value of thrombocytosis in admitted medical patients. Am J Med Sci. 2011 Nov;395-401.**
- 51. Miklos Z. Molnar et al. High platelet count as a link between renal cachexia and cardiovascular mortality in end stage renal disease patients. Am J Clin Nutr. 2011; 94:945-54.**
- 52. K M Harada 1, E L Mandia-Sampaio, T V de Sandes-Freitas, C R Felipe, S I Park, P G Pinheiro-Machado, R Garcia, H Tedesco-Silva Jr, J O Medina-Pestana. Risk factors associated with graft loss and patient survival after kidney transplantation. Transplant Proc 2009 Nov;41(9):3667-70**