

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**La fragilidad en el paciente anciano con enfermedad renal  
crónica avanzada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Eugenia Portilla Franco**

DIRECTORES

**Pedro Gil Gregorio**  
**José Antonio Herrero Calvo**  
**Luis Rodolfo Collado Yurrita**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA



**TESIS DOCTORAL**

LA FRAGILIDAD EN EL PACIENTE ANCIANO CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA  
AVANZADA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

MARIA EUGENIA PORTILLA FRANCO

DIRECTOR

PEDRO GIL GREGORIO  
JOSE ANTONIO HERRERO CALVO  
LUIS RODOLFO COLLADO YURRITA

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**LA FRAGILIDAD EN EL PACIENTE ANCIANO CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA**

**TESIS DOCTORAL**

**MARIA EUGENIA PORTILLA FRANCO**

**MADRID 2019**

## **DIRECTORES:**

Profesor Dr. Pedro GIL GREGORIO.  
Profesor titular de Geriatría.  
Jefe de Servicio de Geriatría.  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.  
Universidad Complutense de Madrid.

Profesor Dr. José Antonio HERRERO CALVO.  
Profesor asociado del Departamento de Medicina.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Clínico San Carlos de Madrid.  
Universidad Complutense de Madrid.

Profesor Dr. Luis Rodolfo COLLADO YURRITA.  
Director del Departamento de Medicina.  
Universidad Complutense de Madrid.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco profundamente a todas aquellas personas que con su ayuda contribuyeron a que pueda pudiera realizar este trabajo.

A mis directores Dr. Pedro Gil, Dr. Jose Antonio Herrero y Dr. Luis Rodolfo Collado, por la orientación y supervisión durante la realización de este gran proyecto. Un especial agradecimiento a los doctores Fernando Tornero y Carlos Verdejo, por la motivación continua y su gran apoyo e interés en mi proceso de aprendizaje a lo largo de estos años.

Agradezco también a toda mi familia, que ha sido mi motor para avanzar siempre hacia adelante. A mis padres, grandes maestros que despertaron en mí la inquietud de querer investigar y aprender, gracias por apoyar mis sueños de forma incondicional. Un agradecimiento muy especial a mi marido, por su paciencia, el cariño y el ánimo recibidos para llegar hasta aquí.

*Dedico este trabajo a mi Paulita, lo más bonito de mi vida.*

# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1 EL ENVEJECIMIENTO COMO PROCESO BIOLÓGICO Y DINÁMICO .....	17
1.1.1 Situación actual.....	17
1.1.2 Multimorbilidad. El adulto mayor pluripatológico y polimedicado .....	19
1.1.3 Envejecimiento Exitoso y No exitoso.....	21
1.1.4 Calidad de Vida y Envejecimiento pleno .....	23
1.2 LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) .....	25
1.2.1 Magnitud y gravedad del problema .....	25
1.2.2 Cambios en la función renal asociados con la edad.....	27
1.2.3 Definición y Clasificación .....	30
1.2.4 Etiología y factores de riesgo.....	32
1.2.5 Mecanismos implicados en la ERC .....	35
1.2.6 Cribado y Diagnóstico .....	42
1.2.7 Progresión de la ERC.....	45
1.3 LA FRAGILIDAD EN EL ADULTO MAYOR .....	46
1.3.1 Reconocimiento de la fragilidad .....	46
1.3.2 Definición .....	49
1.3.3 Fragilidad, discapacidad y comorbilidad .....	51
1.3.4 Modelos de fragilidad .....	52
1.3.5 Prevalencia y relevancia clínica.....	54
1.3.6 Epidemiología mundial de la fragilidad.....	55
1.3.7 Epidemiología de la fragilidad en España .....	59
1.3.8 Instrumentos de medición de la Fragilidad.....	61
1.4 ASOCIACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y SARCOPENIA .....	65
1.4.1 Definición y relevancia clínica de la sarcopenia .....	65
1.4.2 Fuerza muscular como factor determinante de sarcopenia.....	67
1.4.3 Cribado y Diagnóstico de sarcopenia .....	68

1.4.4	Bajo rendimiento físico como marcador de severidad de la sarcopenia.	70
1.4.5	Sarcopenia como factor contribuyente de fragilidad .....	71
1.5	FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	72
1.5.1	Prevalencia de fragilidad en la ERC .....	72
1.5.2	Mecanismos potenciales de fragilidad en el adulto mayor con ERC .....	75
1.5.3	Intervención en fragilidad.....	83
1.6	LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ERCA) .....	90
1.6.1	Definición y situación actual .....	90
1.6.2	Consideraciones sobre la ERCA, la edad como factor pronóstico .....	91
1.6.3	Valoración del paciente mayor con ERCA y el proceso de toma de decisiones.....	93
1.6.4	Planteamiento del tratamiento conservador vs. tratamiento renal sustitutivo .....	96
1.6.5	Modalidades del tratamiento renal sustitutivo .....	98
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>103</b>
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>105</b>
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL .....	105
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	105
<b>4.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>107</b>
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	107
4.2	PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	107
4.3	VARIABLES DEL ESTUDIO .....	108
4.4	METODOLOGIA PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	114
4.5	ASPECTOS ÉTICOS .....	115
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	116
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>121</b>
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA .....	121

5.2	ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS DE FRIED.....	127
5.3	PREVALENCIA DE FRAGILIDAD.....	129
5.4	RELACIÓN DE LA FRAGILIDAD CON LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO: ANÁLISIS BIVARIANTE.....	130
5.5	RELACIÓN DE LA FRAGILIDAD CON LAS VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO O DE RESULTADO .....	135
5.5.1	Fragilidad y Tasa de Mortalidad.....	135
5.5.2	Fragilidad y Tasa de inicio de Tratamiento Renal Sustitutivo.....	139
5.5.3	Fragilidad e Ingreso hospitalario de causa médica .....	143
5.6	SITUACION FUNCIONAL Y SOCIAL EN EL SEGUIMIENTO A 2 AÑOS .....	146
5.7	ANÁLISIS DE LAS CAIDAS COMO SINDROME GERIATRICO .....	147
5.8	COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS DIFERENTES INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	148
5.9	ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD A DOS AÑOS .....	149
<b>6.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>153</b>
6.1	ANÁLISIS DE LA MUESTRA .....	153
6.2	COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE FRAGILIDAD CON OTROS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	156
6.2.1	Comparación con la población general.....	156
6.2.2	Comparación con estudios en la ERC.....	158
6.3	EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE FRIED.....	160
6.4	EVALUACIÓN DE LOS ATRIBUTOS DE LA FRAGILIDAD Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.....	163
6.4.1	Características sociodemográficas.....	163
6.4.2	Comorbilidad .....	164
6.4.3	Consumo de fármacos.....	165
6.4.4	Dependencia Funcional.....	167
6.4.5	Discapacidad.....	168
6.4.6	Función física.....	168

6.4.7	Deterioro cognitivo .....	170
6.4.8	Aspecto nutricional .....	172
6.4.9	Etiología de la enfermedad renal .....	177
6.4.10	Caídas.....	177
6.5	EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO ..	180
6.5.1	Mortalidad.....	180
6.5.2	Inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo .....	184
6.5.3	Ingreso hospitalario.....	188
6.6	ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE .....	191
6.7	EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD A 2 AÑOS .....	193
6.7.1	Modelos Predictivos de Mortalidad.....	199
6.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	200
6.9	APLICABILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.....	202
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>204</b>
<b>8.</b>	<b>GLOSARIO.....</b>	<b>207</b>
<b>9.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>211</b>
<b>10.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>240</b>
<b>11.</b>	<b>RESUMEN EN ESPAÑOL.....</b>	<b>256</b>
<b>12.</b>	<b>RESUMEN EN INGLÉS .....</b>	<b>260</b>

## INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Aspectos fisiológicos que difieren en la ERC.
- Tabla 2. Clasificación en grados de enfermedad renal crónica.
- Tabla 3. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.
- Tabla 4. Toxinas urémicas y su clasificación en función del tamaño molecular.
- Tabla 5. Toxinas urémicas y mecanismos de toxicidad en la ERC.
- Tabla 6. Comparación de los principales Modelos de Fragilidad.
- Tabla 7. Prevalencia de fragilidad en estudios internacionales.
- Tabla 8. Estudios españoles de prevalencia de fragilidad.
- Tabla 9. Herramientas recomendadas para el cribado de fragilidad por ADVANTAGE JA.
- Tabla 10. Herramientas recomendadas para el diagnóstico de fragilidad por ADVANTAGE JA.
- Tabla 11. Puntos de corte para la evaluación de la fuerza muscular y severidad de la sarcopenia. EWGSOP2.
- Tabla 12. Estudios sobre fragilidad y ERC.
- Tabla 13. Ventajas y desventajas de la Diálisis.
- Tabla 14. Complicaciones del trasplante renal.
- Tabla 15. Características sociodemográficas.
- Tabla 16. Características funcionales.
- Tabla 17. Características nutricionales.
- Tabla 18. Etiología de la ERC.
- Tabla 19. Comorbilidad y Tratamiento farmacológico.
- Tabla 20. Pruebas Funcionales.
- Tabla 21. Datos analíticos basales.
- Tabla 22. Número de criterios de fragilidad.
- Tabla 23. Porcentaje de criterios de fragilidad en función del sexo.
- Tabla 24. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de las características sociodemográficas.
- Tabla 25. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función del grado de dependencia, función física y cognitiva.

Tabla 26. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función del estado nutricional.

Tabla 27. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de la etiología de la ERC.

Tabla 28. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de la comorbilidad y el tratamiento farmacológico.

Tabla 29. Relación de la fragilidad con las variables cuantitativas con distribución normal.

Tabla 30. Tasa de mortalidad vs condición de fragilidad.

Tabla 31. Inicio de TRS en función de la edad y condición de fragilidad.

Tabla 32. Asociación de la fragilidad con el ingreso hospitalario en 1 año.

Tabla 33. Situación funcional y social a los 2 años.

Tabla 34. Caídas y secuelas durante 1 año.

Tabla 35. Capacidad predictiva de los instrumentos de fragilidad.

Tabla 36. Análisis univariado. Factores asociados con la supervivencia global.

Tabla 37. Modelos predictivos de mortalidad.

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. La transición demográfica en función del sexo y del nivel de desarrollo. 1950, 1990 y 2030.

Figura 2. Número de enfermedades crónicas por grupo etario.

Figura 3: Modelo de Envejecimiento Exitoso

Figura 4. Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012. Pronóstico de la ERC por FGe y albuminuria.

Figura 5. Modelo conceptual para la Enfermedad Renal Crónica.

Figura 6. Prevalencia de complicaciones en la ERC en función del FG.

Figura 7. Fragilidad como resultado de la disrupción del balance homeostático.

Figura 8. Relación entre la capacidad funcional y la capacidad intrínseca.

Figura 9. Asociación entre discapacidad, comorbilidad y fragilidad en el estudio de Linda Fried 2001.

Figura 10. Prevalencia de Fragilidad en 10 países europeos (SHARE Study)

Figura 11. Prevalencia de Fragilidad por sexo y país en el estudio SABE.

Figura 12. Prevalencia de los factores que identifican la fragilidad en las definiciones y las herramientas de despistaje.

Figura 13. Factores asociados con la etiología y desarrollo de sarcopenia.

Figura 14. Fuerza muscular a lo largo de la vida. Estrategias para prevención de la sarcopenia.

Figura 15. Algoritmo propuesto para el cribado, diagnóstico y evaluación de la severidad de la sarcopenia. Estrategia F-A-C-S (Find, Assess, Confirm, Severity).

Figura 16. Círculo vicioso de la fragilidad. Hipótesis que muestra los distintos mecanismos que explican los signos y síntomas de la fragilidad.

Figura 17. Patogénesis del síndrome de fragilidad: mecanismos subyacentes y vías hipotéticas que conducirían a la fragilidad.

Figura 18. Umbral de FGe por debajo del cual el riesgo de enfermedad renal termina tratada supera el riesgo de muerte para cada grupo etario.

Figura 19. Relación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad.

Figura 20. Prevalencia de los criterios de fragilidad en la muestra.

Figura 21. Prevalencia de fragilidad.

Figura 21. Prevalencia de fragilidad por sexo.

Figura 23. Tasa de Mortalidad. Análisis de supervivencia.

Figura 24. Asociación entre fragilidad (3 categorías) y la Tasa de Mortalidad. Análisis de supervivencia.

Figura 25. Asociación entre fragilidad (2 categorías) y la Tasa de Mortalidad. Análisis de supervivencia.

Figura 26. Inicio del TRS durante el seguimiento.

Figura 27. Asociación de la Fragilidad y la Tasa de inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS). Análisis de Supervivencia.

Figura 28. Fragilidad y Tasa de inicio del TRS en  $< 80$  años. Análisis de Supervivencia.

Figura 29. Fragilidad y Tasa de inicio del TRS en  $\geq 80$  años. Análisis de Supervivencia.

Figura 30. Etiología de los ingresos hospitalarios.

Figura 31. Análisis del número de ingresos hospitalarios en función de la fragilidad. Periodo de seguimiento a 1 año.

# INTRODUCCIÓN

# 1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, y cada vez en mayor medida debido a los cambios socio-demográficos, debemos atender a una población de pacientes de edad avanzada con una alta comorbilidad y mayor riesgo de complicaciones, que precisan un enfoque de manejo basado en una evaluación integral y que requieren cuidados de forma continuada.

El estudio de la función renal es relevante en pacientes que padecen una gran comorbilidad, habiéndose encontrado una importante asociación entre la enfermedad renal crónica (ERC) y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal terminal. Otros factores asociados que deterioran la calidad de vida de estos pacientes son el incremento de la susceptibilidad a infecciones y el mayor deterioro funcional y cognitivo.

Entre los pacientes con ERC, los adultos mayores en el estadio avanzado de la enfermedad constituyen la población con mayor dificultad en el manejo, especialmente al plantear el inicio de la terapia renal sustitutiva, debido a su mayor comorbilidad y a la menor expectativa de vida respecto a otros grupos de pacientes. Esta situación cobra especial interés al observar que existen pocos estudios específicos en el paciente anciano que intentan esclarecer cuál es la opción terapéutica más adecuada ante la ERC avanzada (ERCA).

Actualmente se sabe que la edad cronológica “per se” ha dejado de ser un factor predictor de respuesta al tratamiento sustitutivo mediante diálisis, por lo cual surge la necesidad de realizar una valoración más amplia que nos permita basar nuestras decisiones en otros aspectos de gran relevancia como la funcionalidad, la discapacidad, el estado cognitivo, los síndromes geriátricos y los condicionantes psicosociales, con el objetivo de optar por el tratamiento que aporte mayor beneficio al paciente de edad avanzada.

En este sentido, la fragilidad, caracterizada por un estado de alta vulnerabilidad y pre-discapacidad, se considera en la actualidad un síndrome geriátrico capaz de identificar

aquella población en riesgo de presentar sucesos adversos graves de salud, fundamentalmente discapacidad, dependencia y una mayor mortalidad.

Es importante tener en cuenta que la fragilidad representa una condición dinámica y potencialmente reversible, por lo que su estudio en el paciente con nefropatía crónica puede resultar de especial interés.

Aunque en la actualidad no existe una herramienta considerada “gold standard” para el diagnóstico de fragilidad, la más empleada y aceptada en la comunidad científica hasta ahora ha sido la escala de Fried, validada en la población general. Por ello, consideramos prudente la necesidad de comprobar la factibilidad del uso de esta escala y de los instrumentos para su uso en la evaluación de pacientes mayores con ERCA en el ámbito ambulatorio.

En este sentido, consideramos que el enfoque de este trabajo es original, puesto que evalúa herramientas validadas para la valoración de la fragilidad en una población distinta, integrando los múltiples dominios de la fragilidad (aspecto funcional, cognitivo, nutricional, clínico, social) y evalúa además su asociación con resultados en salud (mortalidad, hospitalización, inicio de TRS).

Además creemos también que este estudio es interesante, ya que se centra en el abordaje del paciente mayor en el estadio más avanzado de la enfermedad renal, donde existe el mayor riesgo de desarrollar eventos adversos; y es también pertinente, porque se centra en valoraciones prácticas y en el estudio de herramientas para la detección y el diagnóstico de la fragilidad en esta población especialmente susceptible y de alto riesgo.

## **1.1 EL ENVEJECIMIENTO COMO PROCESO BIOLÓGICO Y DINÁMICO.**

### **1.1.1 SITUACIÓN ACTUAL.**

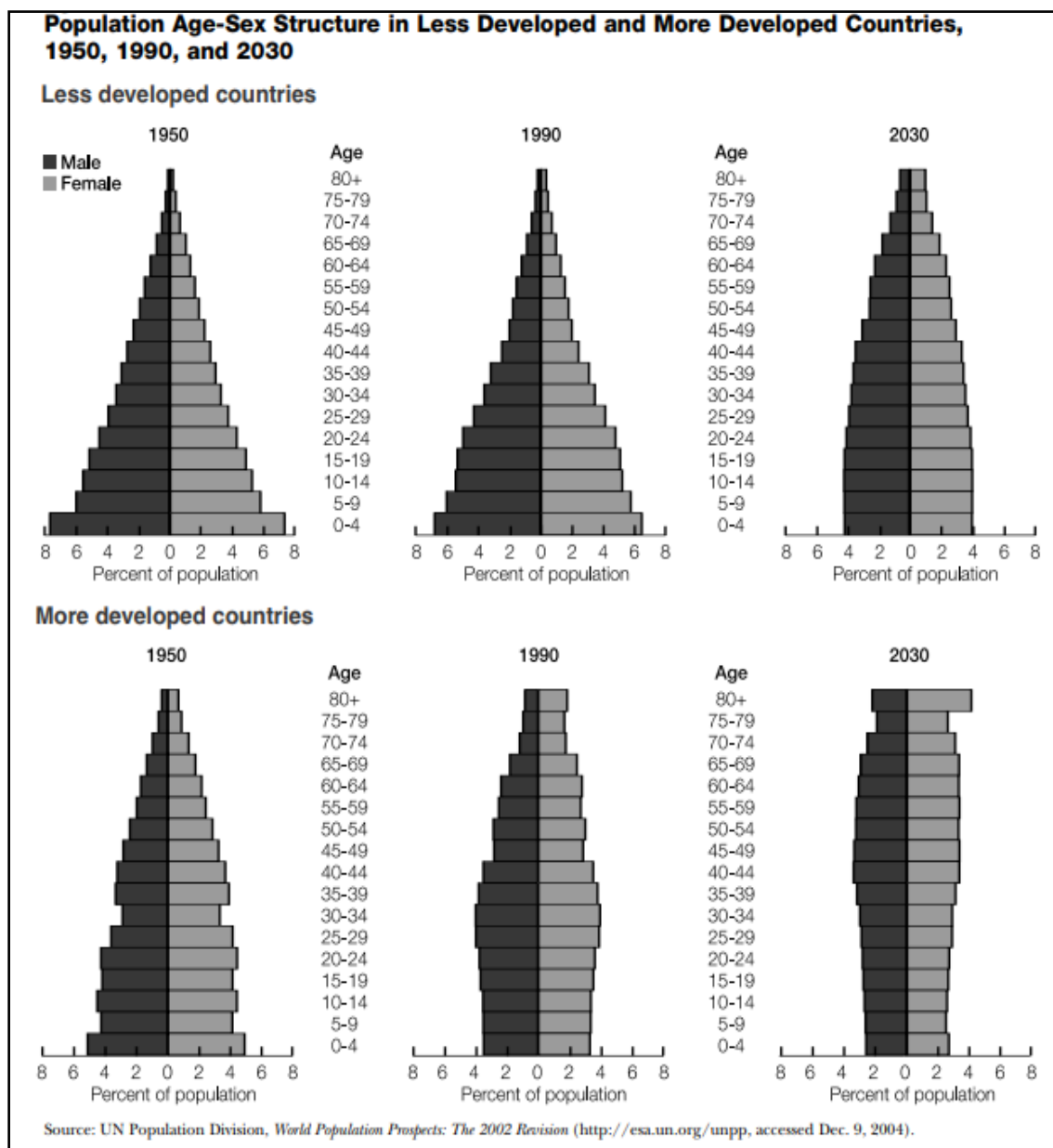
En las últimas décadas el mundo está experimentando grandes cambios demográficos, dando lugar a un nuevo perfil poblacional. La transición demográfica (Figura 1) está favoreciendo el crecimiento de la población mayor de 65 años. Se estima que de 461 millones en 2004 se incrementará a 2 billones para el 2050 <sup>(1)</sup>.

Existen factores que explican el mayor envejecimiento poblacional a partir de la disminución de la tasa mundial de fecundidad -con menores tasas de natalidad - y la mejora en las tasas de mortalidad, que ocurre sobre todo en países industrializados y que explica una mayor expectativa de vida.

A su vez, la mayor expectativa de vida alcanzada ha dado lugar al incremento de las enfermedades crónicas y a una mayor exposición a determinadas condiciones que interfieren en los procesos biológicos que ocurren como parte del envejecimiento.

En un documento reciente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que la expectativa de vida media a nivel mundial es de 72,0 años para ambos sexos, mientras que la expectativa de vida media saludable es de 63,3 años <sup>(2)</sup>, poniendo en relieve el hecho de que vivir más años no implica vivir mejor. Esta idea es fundamental puesto que altera la visión actual sobre la búsqueda incansable de ¿cómo prolongar la vida?, con un nuevo planteamiento, ¿cómo envejecer mejor?<sup>(3)</sup>.

Este nuevo escenario implica un cambio en los modelos tradicionales de salud, orientados al enfoque de la enfermedad antes que en la persona <sup>(4)</sup> y explica el creciente interés por algunos nuevos conceptos relacionados con la fragilidad, la discapacidad, el envejecimiento saludable y la calidad de vida.



**Figura 1. La transición demográfica en función del sexo y del nivel de desarrollo. 1950, 1990 y 2030.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Kinsella y Phillips. <sup>(1)</sup>

### 1.1.2 MULTIMORBILIDAD. EL ANCIANO PLURIPATOLÓGICO Y POLIMEDICADO.

Las enfermedades crónicas, denominadas no transmisibles (ENT) por la OMS <sup>(5)</sup>, son enfermedades de carácter permanente y no reversible. Representan la primera causa de discapacidad y muerte, siendo responsables de la muerte de 40 millones de personas cada año, lo que equivale al 70% de las muertes que se producen en el mundo. Del global de las ENT, las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayoría de las muertes por ENT (17,7 millones cada año), seguidas del cáncer (8,8 millones), las enfermedades respiratorias (3,9 millones) y la diabetes (1,6 millones).

Estas enfermedades representan una carga importante para la sociedad y conllevan un consumo sustancial de recursos sanitarios relacionados con las complicaciones asociadas, los tratamientos y la hospitalización. Un estudio llevado a cabo por el Foro Económico Mundial <sup>(5)</sup>, calculó un gasto acumulado de 47 billones de dólares entre 2011 y 2030 debido a enfermedades no transmisibles y enfermedades mentales.

En este contexto, existe el término de multimorbilidad, que hace referencia a la concurrencia de varias enfermedades (2 ó más), en una persona, sin dominancia o relación entre ellas, y que incluye el efecto sinérgico que surge a partir de la conjunción de todas ellas <sup>(6)</sup>. Esta condición, cuya alta prevalencia en los individuos mayores de 65 años varía desde 55-98% <sup>(7-9)</sup> (figura 2), se ha relacionado con un peor pronóstico vital, mayor discapacidad y una menor calidad de vida <sup>(10)</sup>.

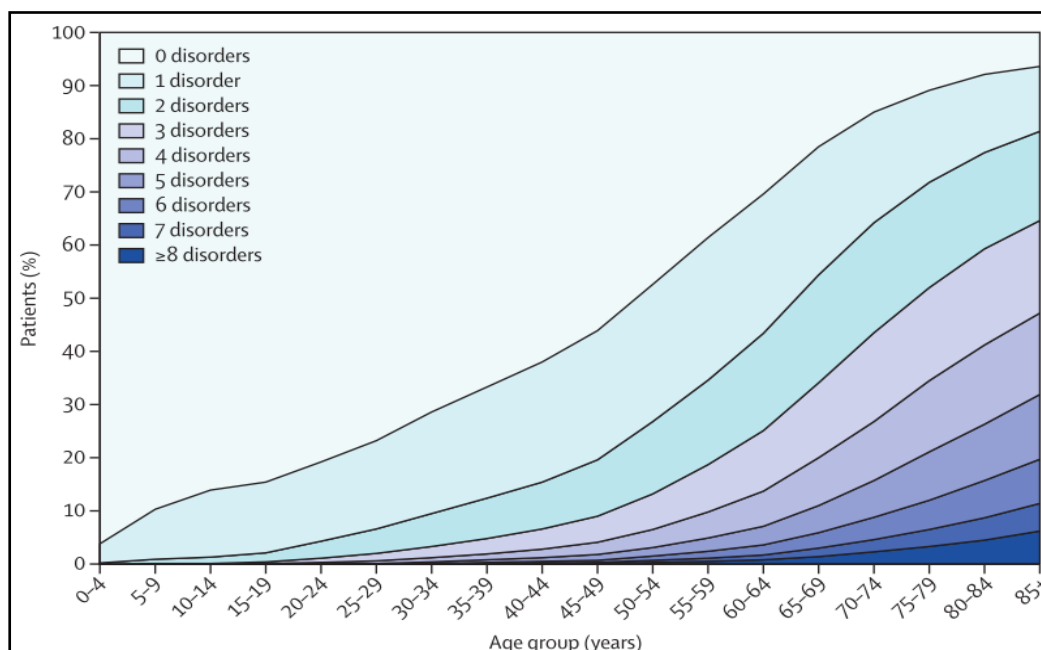
La Red Europea de Investigación en Atención Primaria (EGPRN) <sup>(11)</sup> propuso en el año 2015 una traducción del término multimorbilidad al español como “la combinación de una enfermedad crónica con al menos otra enfermedad (aguda o crónica), un factor biopsicosocial, asociado o no, o un factor de riesgo”; considerándose además, que cualquiera de estos factores podría actuar como modificador del efecto de esta.

Actualmente, el término multimorbilidad se relaciona con el de paciente pluripatológico, definido según consenso de varias sociedades científicas, como “paciente en el que coexisten enfermedades crónicas definidas en 2 o más categorías, equivalentemente complejas, con similar potencial de desestabilización y dificultades de

manejo”<sup>(12)</sup>, un concepto que se ha ligado íntimamente con la edad avanzada, vulnerabilidad, fragilidad clínica y alta mortalidad.

Por otro lado, la multimorbilidad se ha relacionado también con el incremento de la polifarmacia, habiéndose identificado dentro de los factores asociados a esta última, la edad muy avanzada, el sexo femenino, el bajo nivel educacional, la depresión, la pérdida de funcionalidad y la hospitalización reciente <sup>(13)</sup>.

Todo esto ha dado lugar a que el perfil del paciente mayor sea, en general, pluripatológico y polimedicado, estableciendo la necesidad de un nuevo abordaje multidimensional, que permita un manejo centrado en la persona y no en la enfermedad, así como la instauración de medidas de intervención apropiadas y dirigidas a mejorar su calidad de vida.



**Figura 2. Número de enfermedades crónicas por grupo etario.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Barnett et al. <sup>(7)</sup>

### 1.1.3 ENVEJECIMIENTO EXITOSO Y NO EXITOSO.

El envejecimiento fisiológico es producto de la interacción de diversos factores, como el factor genético, que se ve modulado a su vez por los factores epigenéticos o medios ambientales, relacionados con el estilo de vida que llevamos y nuestras conductas alimentarias, la actividad física y los hábitos tóxicos.

La interacción de dichos factores, en el seno de fenómenos de inflamación, pérdida de la densidad ósea y enfermedad vascular aterosclerótica <sup>(14)</sup>, genera un daño acumulado a nivel molecular y celular, que explican el declive de la función física, cognitiva y de las funciones metabólicas.

La definición del envejecimiento exitoso (EE) ha tomado relevancia en los últimos años, en los que los avances de la tecnología, en salud pública y en medicina preventiva, junto con el desarrollo socioeconómico y el estado de bienestar conseguido (sobre todo en los países desarrollados) han supuesto un nuevo paradigma en torno a la longevidad.

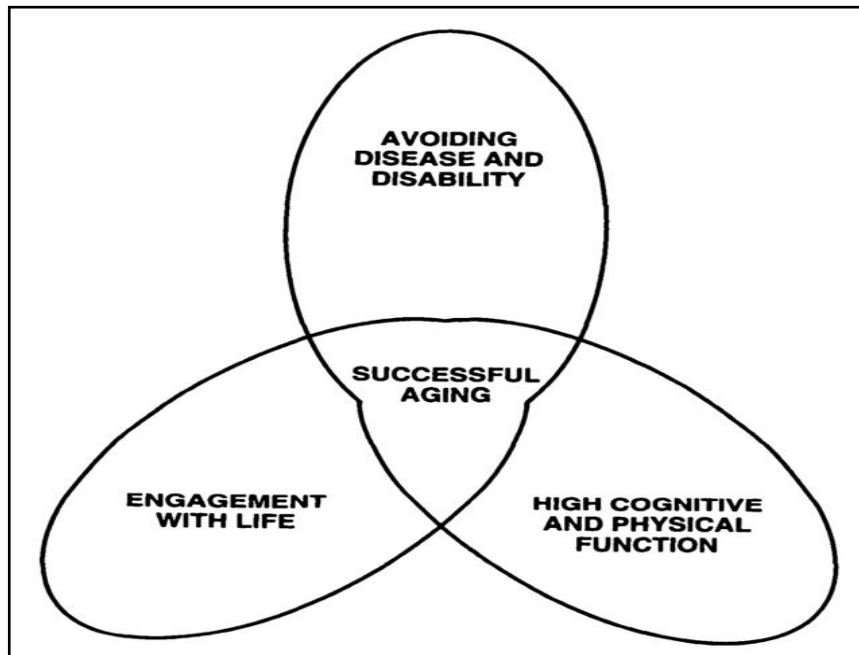
Como se ha comentado anteriormente, el objetivo ya no es vivir más años, sino tener un envejecimiento activo que nos permita la mejor calidad de vida posible.

Rowe y Kahn en su definición del EE <sup>(15)</sup>, establece la combinación de tres componentes fundamentales: 1) la baja probabilidad de enfermedad o de adquirir discapacidad relacionada con la enfermedad, que incluye la presencia y la severidad de los factores de riesgo para la enfermedad; 2) una alta capacidad física y cognitiva, teniendo en consideración que el alto nivel funcional incluye componentes cognitivos y físicos (que marcan el potencial para la actividad), el envejecimiento exitoso implica actividad; 3) el compromiso activo con la vida, basado en las relaciones interpersonales y la actividad productiva. La actividad se considera productiva en función del valor social que genera (figura 3).

En la búsqueda del EE, cobra importancia poder reconocer qué personas mayores están en riesgo de presentar episodios adversos graves y relevantes como lo son la pérdida funcional y de la autonomía, la hospitalización, la institucionalización o la muerte. La aparición de síndromes geriátricos en las personas mayores, como lo son las caídas, la

incontinencia, la multimorbilidad, la demencia, la polifarmacia, entre otros, también se han visto vinculados con el envejecimiento no exitoso.

La identificación del envejecimiento no exitoso (ENE) ha supuesto un reto en cuanto a saber cómo realizar una adecuada valoración que identifique el declive de las habilidades del individuo <sup>(16)</sup>, así como en el desarrollo de estrategias e intervenciones que se puedan poner en marcha para revertirlo.



**Figura 3: Modelo de Envejecimiento Exitoso.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Rowe y Kahn. <sup>(15)</sup>

### **1.1.4 CALIDAD DE VIDA Y ENVEJECIMIENTO SIGNIFICATIVO.**

La OMS (1994) define la “calidad de vida” como la “percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones”. En la edad avanzada, la calidad de vida cobra un sentido especial cuando algunos factores como la multimorbilidad, la institucionalización, la polifarmacia y la discapacidad, entre otros van mermando las condiciones de vida del individuo.

Existe un interés general en los últimos años en considerar la calidad de vida dentro de la valoración multidimensional del paciente. La incorporación de la medida de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) como una medida necesaria ha sido una de las mayores innovaciones en las evaluaciones.<sup>(17)</sup>

El concepto de calidad de vida incorpora dos componentes: 1) Objetivo, que depende tanto del individuo (utilización y aprovechamiento de sus potenciales intelectual, emocional y creador) como de las circunstancias externas (estructura socioeconómica, socio-psicológica, cultural y política); y 2) Subjetivo, relacionado con la mayor satisfacción del individuo, el grado de realización de sus aspiraciones personales y la percepción que él tenga de sus condiciones globales de vida.<sup>(18)</sup>

En el adulto mayor, hay estudios que se han centrado en los factores que mayor influencia tienen sobre la calidad de vida<sup>(19)</sup>, como lo son las actividades de ocio y el tiempo libre, el estado de salud física y los servicios sociales que reciben. Los factores que han sido considerados más importantes han sido las relaciones familiares y el apoyo social, la salud general, el estado funcional y la disponibilidad económica.

En una investigación sobre la calidad de vida del adulto mayor, Céspedes A.<sup>(20)</sup> concluyó que existen carencias de tipo afectivo por falta de interacción social, falta de contacto social y problemas de inactividad bastante acentuados<sup>(20)</sup>. Algunos autores afirman que las relaciones sociales constituyen el pilar del funcionamiento social del anciano y están determinadas en primer lugar por la familia, que sigue siendo su principal fuente de apoyo, además de los vecinos, amigos y grupos comunitarios.

Por otro lado, se ha establecido que los aspectos de función física, salud mental y apoyo social, no solo determinan la calidad de vida del individuo sino que además se relacionan con la supervivencia en el individuo con enfermedades crónicas. <sup>(18,21)</sup>

El envejecimiento exitoso o activo, teniendo en consideración que la palabra “activo” hace referencia a la participación continua en el ámbito social, económico, cultural, cívico y espiritual <sup>(20)</sup>, también se ha vinculado con el “envejecimiento significativo” (meaningful aging). Este último, puesto que se relaciona con la forma como la gente mayor percibe sus vidas desde una perspectiva existencial o la forma como una vida cobra significancia en la medida que satisface sus necesidades fundamentales, comprende el propósito de la vida, el valor moral, la autoestima, la comprensión y la emoción. <sup>(22)</sup>

Por todo ello, es importante dar a conocer la necesidad de desarrollar herramientas que incorporen la valoración de todos estos factores, destacando su valor pronóstico potencial no sólo para mejorar la estratificación del riesgo de los pacientes, sino también para reforzar las posibles intervenciones.

Poder encontrar las claves para mejorar la calidad de vida del paciente mayor y conseguir un envejecimiento activo, es una labor que compromete a todos los que trabajamos por el bienestar del adulto mayor, y que nos obliga a plantear un nuevo enfoque de atención sanitaria basada en aspectos sumamente importantes como lo son el aspecto funcional, el estado cognitivo, los síndromes geriátricos y los condicionantes socio-ambientales.

## **1.2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC).**

### **1.2.1 MAGNITUD Y GRAVEDAD DEL PROBLEMA.**

La ERC es un problema emergente en todo el mundo. En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), la prevalencia actual se estima en torno al 9,2 % de la población adulta, con una prevalencia global del 6,8% en estadios 3-5, elevándose este porcentaje al 20,6% en sujetos mayores de 64 años <sup>(23)</sup>. En dicho estudio, la prevalencia por estadios fue del 5,4% para el filtrado glomerular (FG) entre 59-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 1,1% para FG entre 44-30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; 0,27% para FG entre 29-15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y un 0,03% para FG menor de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En el último Informe de Diálisis y Trasplante del 2016, se ha confirmado el aumento de la incidencia de ERC en España respecto a los datos del 2012, con más de 4 millones de personas que padecen esta condición y siendo la diabetes mellitus responsable de la cuarta parte (24%) de los casos incidentes.

Existen factores que justifican el incremento progresivo de su prevalencia y la proyección a continuar incrementándose en los próximos años. Dichos factores se relacionan con el envejecimiento de la población, la mayor existencia de factores de riesgo vascular y su diagnóstico precoz. Actualmente en algunos registros de pacientes seguidos en atención primaria, se ha observado prevalencias de ERC que alcanzan hasta el 35-40% de los pacientes más pluripatológicos. <sup>(24)</sup>

La ERC suele presentarse asociada a cuatro patologías crónicas de alta prevalencia como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica <sup>(25)</sup>, que explican en parte la gran pluripatología, la mayor complejidad que plantean estos pacientes en su abordaje y la alta morbimortalidad cardiovascular.

La ERC se ha asociado también con la ocurrencia de eventos adversos clínicos y funcionales <sup>(14,26-30)</sup>, que generan un considerable uso de recursos y un incremento sustancial en los gastos en salud. La mayor parte de estos derivan de los ingresos hospitalarios, los mismos que causan un gran impacto clínico, funcional, social y económico, y que conllevan a una disminución de la calidad de vida y una mayor mortalidad. Es por ello que la ERC se considera un problema de Salud Pública a nivel mundial.

Varios estudios han analizado el coste asociado al tratamiento de la ERCA <sup>(25,31,32)</sup>. En España, el coste anual de las fases más avanzadas de la ERC se aproxima a los 800 millones de euros <sup>(32)</sup>, habiéndose estimado que el coste medio por paciente en Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) es 6 veces mayor que el tratamiento de pacientes con infección por VIH y 24 veces mayor que el tratamiento de pacientes con EPOC y asma.<sup>(24)</sup>

En un estudio en el que se analiza el coste sanitario de un año de tratamiento con hemodiálisis (HD), trasplante renal de cadáver/reno-páncreas y de la ERC estadios 4 y 5, se concluye que la HD conlleva el mayor impacto económico <sup>(31)</sup>, incrementando hasta 5 veces el coste del paciente con ERCA y 3 veces el de trasplante renal de cadáver o reno-páncreas.

Es importante señalar que existe una población con enfermedad renal oculta (no diagnosticada), de la cual el 40% fallecerá principalmente por complicaciones cardiovasculares, antes de entrar en un programa de diálisis.<sup>(31)</sup>

## 1.2.2 CAMBIOS EN LA FUNCIÓN RENAL RELACIONADOS CON LA EDAD.

Se ha descrito que alrededor de la tercera década de la vida se alcanza el pico de filtrado glomerular (FG) en torno a  $140\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  <sup>(33)</sup>. A partir de entonces se inicia un proceso caracterizado por:

- I. **Cambios morfológicos:** Que explican la disminución de la masa renal de hasta un 32% objetivado en autopsias de sujetos de 80 años, comparado con individuos menores de 39 años <sup>(34)</sup>. Se basa en los siguientes aspectos <sup>(35-37)</sup>:
  - Sustitución glomerular por tejido fibroso o «glomeruloesclerosis» que se va incrementando a medida que pasan los años.
  - Incremento del tejido mesangial, con obliteración predominante de las nefronas yuxtamedulares, que se acompaña de depósitos subendoteliales de tejido hialino y colágeno en las arteriolas.
  - Cambios a nivel tubular, que experimentan degeneración grasa y engrosamiento de la membrana basal, con incremento de las zonas de atrofia y fibrosis.
  
- II. **Cambios vasculares:** Además de los depósitos sub-endoteliales de tejido hialino y colágeno en las arteriolas, se produce engrosamiento de la íntima, atrofia de la media y disfunción del reflejo autonómico vascular. Este engrosamiento de la íntima podría representar el estadio temprano de la aterosclerosis. <sup>(34)</sup>
  
- III. **Cambios funcionales:** Como resultado de los cambios previamente descritos, existe una disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y una disminución del flujo plasmático renal efectivo (FPre), con tendencia a un incremento en la fracción de filtración (FF) ( $FF = \text{TFG}/\text{FPre}$ ) <sup>(30,36)</sup>, a expensas de una mayor disminución del FPre.

Todo ello explicaría la disminución progresiva de la tasa de FG, con un valor estimado 0,75 ml/min/año según datos del estudio longitudinal de Baltimore.<sup>(35)</sup>

La disminución del FG se suele acompañar de una disminución en la producción de creatinina asociada al proceso denominado «sarcopenia senil»<sup>(38)</sup>, y/o de un incremento en la secreción tubular de creatinina. Ambos justifican que la creatinina plasmática no se incremente a pesar de una disminución progresiva del FG.

Resulta importante reconocer que existe una población de ancianos que mantienen el FG normal (sin tendencia a la disminución), sugiriendo que el deterioro renal a nivel funcional y morfológico no sería necesariamente una consecuencia inevitable del envejecimiento, sino por el contrario, podría deberse a la repercusión de otros procesos sistémicos como la arterioesclerosis y la hipertensión arterial<sup>(36,37,39)</sup>. Esto ha llevado a debatir si la reducción del FG que ocurre con la edad debería considerarse «enfermedad» o proceso «asociado al envejecimiento».<sup>(40)</sup>

Con objetivo de discriminar si un paciente con un FG < 60ml/min tiene una verdadera enfermedad renal o se trata de una reducción del FG asociado al envejecimiento, en los últimos años se ha desarrollado una fórmula que incluye el hematocrito, la urea y el género (HUGE)<sup>(41,42)</sup>. Dicha fórmula se ha asociado además con el pronóstico vital a largo plazo en ancianos no hospitalizados.

Así mismo, se han descrito cambios a nivel neuro-hormonal relacionados con la actividad y la respuesta de algunos mediadores vasoactivos, que explican una mayor sensibilidad a estímulos vasoconstrictores y una menor capacidad vasodilatadora. Tales efectos guardan relación con la disminución de la respuesta del Sistema Renina Angiotensina (SRA) a nivel sistémico (menor a nivel intrarenal) y que conlleva a una disminución de la producción de renina y aldosterona; disminución del Óxido Nítrico (ON) y de la disponibilidad de su precursora L-Arginina.

Existen también otros factores hormonales que se han relacionado con cierto efecto protector del envejecimiento renal en el género femenino o en quienes reciben terapia estrogénica.<sup>(43)</sup>

Todos estos cambios que se presentan relacionados con la disminución del FG en el riñón de la persona mayor, difieren en gran medida de aquellos cambios que ocurren con la disminución del FG asociado a la ERC y que se presentan en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Aspectos fisiológicos que difieren en la ERC.</b>		
	<b>Riñón senil</b>	<b>ERC</b>
Función del Túbulo proximal	Preservada.	Disminuida.
Eritropoyetina plasmática:	Normal.	Disminuida.
Cifra de Hemoglobina	Hb normal.	* <i>Anemia.</i>
Niveles de Calcio (Ca), Magnesio (Mg) y fósforo (P)	Normal.	Niveles de Ca disminuido, Mg normal y P elevado. * <i>Osteopenia y osteoporosis.</i>
PTH y Vit D.	Normal.	PTH incrementada y Vit D disminuida. * <i>Osteodistrofia renal y riesgo de caídas.</i>
Niveles de Urea	Normal.	Incrementado. * <i>Toxicidad Urémica (anorexia, encefalopatía, prurito, edema, sangrado, polineuropatía).</i>
FE Potasio	Relativamente disminuida.	Incrementa conforme disminuye el FG - bajo influencia de aldosterona -. * <i>HiperK que condiciona arritmias cardiacas.</i>
Urianálisis	Normal.	Alterado, hematuria y/o proteinuria ( $\geq 0,3\text{g/ día}$ ). * <i>Desnutrición, edemas.</i>

FE: Fracción de excreción, PTH: Hormona Paratiroidea.

(\*): Manifestaciones clínicas relacionadas con los cambios fisiopatológicos en la ERC.

Fuente: Tomada y modificada de Portilla et al. <sup>(44)</sup>

### 1.2.3 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ERC.

La ERC se define según las actuales guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) publicadas en enero de 2013, como la disminución de la función renal, expresada mediante un filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o la existencia de lesión renal persistente (demostrada de forma directa en una biopsia renal o de forma indirecta mediante la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento de orina o en técnicas de imagen); durante al menos tres meses, y con implicaciones para la salud <sup>(35,45)</sup>. Se estima que esta definición es aplicable a toda la población.

La clasificación de la ERC se ha establecido tomando en cuenta el FG, el grado de albuminuria y la etiología, por su importancia pronóstica <sup>(45)</sup>. Actualmente la recomendación de clasificar la ERC en grados de FG y albuminuria se considera de nivel 1B. Los grados de FG (G1 a G5) y de albuminuria (A1 a A3) se exponen en la Tabla 2.

Es importante enfatizar que la utilización de esta clasificación común ha permitido la comparación de los resultados de distintos estudios de prevalencia y de asociación con indicadores cardiovasculares, o de mortalidad.

Las Guías KDIGO <sup>(46)</sup>, han propuesto también una clasificación en función de la estratificación del riesgo de la ERC según las categorías de FG y albuminuria, que se expone por colores en la Figura 4. Los colores indican el riesgo relativo ajustado para 5 eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal.

Tabla 2. Clasificación en grados de la ERC.		
Categorías del FG		
Categoría	FG	Descripción
G1	≥90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal
Categorías de Albuminuria		
Categoría	Cociente A/C	Descripción
A1	<30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	>300	Muy elevada

A/C: albúmina/creatinina. FG: filtrado glomerular.

La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina en mg/g en muestra aislada de orina como recomendación. Cociente CAC > 300 mg/g equivalente a proteinuria > 300 mg/24 horas.

Fuente: Tomada y modificada de Gorostidi et al.<sup>(45)</sup>

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FGe, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

**Figura 4. Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012. Pronóstico de la ERC por FGe y albuminuria.**

ERC: enfermedad renal crónica. FGe: filtrado glomerular estimado. KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. El color verde corresponde al menor riesgo (no datos de lesión renal ni ERC), el color amarillo riesgo moderado, naranja riesgo alto, rojo riesgo muy alto.

Fuente: Tomada y modificada de Martínez-Castelao et al.<sup>(35)</sup>.

#### **1.2.4 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DE LA ERC:**

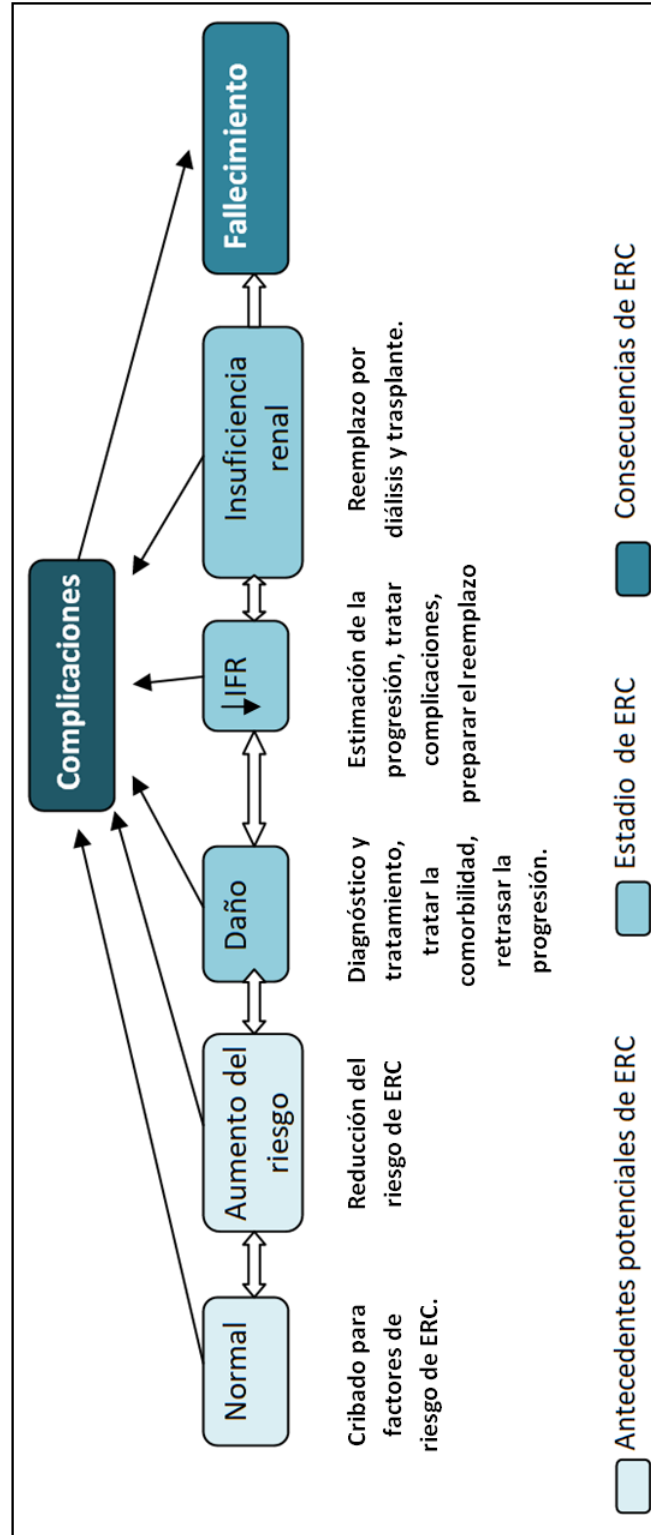
La etiología se ha establecido según la presencia o ausencia de enfermedad sistémica, así como en base al diagnóstico anatomopatológico observado o presunto. <sup>(45)</sup>

La edad se ha reconocido como un factor importante en la etiología de la ERC, siendo las causas vasculares y metabólicas las más frecuentes en los pacientes mayores (fundamentalmente la HTA y la diabetes mellitus), mientras que en los niños y jóvenes las causas suelen ser hereditarias/congénitas.

Según el registro de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N) (2015), los porcentajes globales de las causas primarias en los pacientes mayores de 15 años son: diabetes mellitus (DM) (23,10%), no filiada (22,78%), patología vascular (15,24%), glomerulonefritis (12,75%), pielonefritis/nefropatía intersticial (7,68%), enfermedad poliquística (6,56%), otras causas (5,10%), patología sistémica (5,02%) y la patología hereditaria (1,79%).

Respecto a los factores relacionados con su desarrollo, existe un modelo conceptual publicado por la NKF (National Kidney Foundation) en el que se muestra la ERC como un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Cada fase de este proceso incluiría distintos factores de riesgo, así como diferentes estrategias para mejorar su evolución y pronóstico (Figura 5).

En la tabla 3 se muestran los distintos factores de riesgo conocidos, clasificados en factores de susceptibilidad o predisponentes, iniciadores, de progresión y de estadio final. Algunos factores de riesgo podrían ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como es el caso de la DM y la HTA.



**Figura 5. Modelo conceptual para la Enfermedad Renal Crónica.**

IFR: Índice o tasa de Filtrado Glomerular.

Fuente: Tomada y modificada de Levey et al. (47)

<b>Tabla 3. Factores de riesgo de la ERC.</b>
<b>Factores de SUSCEPTIBILIDAD o PREDISPONENTES:</b> Incrementan la posibilidad de daño renal.
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Edad avanzada</i></li> <li>- <i>Historia familiar de ERC</i></li> <li>- <i>Masa renal disminuida</i></li> <li>- <i>Bajo peso al nacer</i></li> <li>- <i>Raza negra y otras minorías étnicas</i></li> <li>- <i>Hipertensión arterial</i></li> <li>- <i>Diabetes</i></li> <li>- <i>Obesidad</i></li> <li>- <i>Nivel socioeconómico bajo</i></li> </ul>
<b>Factores INICIADORES: Inician directamente el daño renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Enfermedades autoinmunes</i></li> <li>- <i>Infecciones sistémicas</i></li> <li>- <i>Infecciones urinarias</i></li> <li>- <i>Litiasis renal</i></li> <li>- <i>Obstrucción de las vías urinarias bajas</i></li> <li>- <i>Fármacos nefrotóxicos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos</i></li> <li>- <i>Hipertensión arterial</i></li> <li>- <i>Diabetes</i></li> </ul>
<b>Factores de PROGRESIÓN: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Proteinuria persistente</i></li> <li>- <i>Hipertensión arterial mal controlada</i></li> <li>- <i>Diabetes mal controlada</i></li> <li>- <i>Tabaquismo</i></li> <li>- <i>Dislipemia</i></li> <li>- <i>Anemia</i></li> <li>- <i>Enfermedad cardiovascular asociada</i></li> <li>- <i>Obesidad</i></li> </ul>
<b>Factores de ESTADIO FINAL: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Dosis baja de diálisis</i></li> <li>- <i>Acceso vascular temporal para diálisis</i></li> <li>- <i>Anemia</i></li> <li>- <i>Hipoalbuminemia</i></li> <li>- <i>Derivación tardía a Nefrología</i></li> </ul>

Fuente: Tomada y modificada de Martínez-Castelao et al. <sup>(35)</sup>

## 1.2.5 MECANISMOS IMPLICADOS EN LA ERC.

### I. CAMBIOS ADAPTATIVOS FUNCIONALES:

La reducción de las nefronas funcionantes desencadena cambios adaptativos en las nefronas restantes. A nivel glomerular, se produce vasodilatación de la arteriola aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, que justifican una primera fase de hiperfiltración. Esta situación origina daño glomerular por aumento de la presión intraglomerular e isquemia renal.

En fases más avanzadas, existen otros mecanismos patogénicos implicados <sup>(48-50)</sup>, que condicionan la aparición de proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. Algunos de estos mecanismos son: la estimulación del sistema renina angiotensina (SRA), hiperactividad simpática, expansión extracelular, disfunción endotelial, aumento del calcio intracelular, calcificaciones vasculares y posible enfermedad vascular renal.

El incremento en la producción de Angiotensina II, mediado por la estimulación del SRA, activa diversos factores de crecimiento, quizá el más importante el factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que inhibe la degradación de la matriz extracelular glomerular y facilita la síntesis de proteínas profibróticas.

Otro mecanismo importante sería el incremento en la producción de Aldosterona, relacionada con la retención de sodio y expansión extracelular, que estimula también la producción de TGF- $\beta$ . Existen otros mecanismos que inducen la actividad profibrótica y la esclerosis renal, como la oxidación de proteínas a nivel glomerular, la proteinuria y la hipoxia.

Es necesario recordar que el riñón con su endotelio especializado, es reflejo del árbol vascular a otros niveles, por lo tanto las lesiones que ocurren a nivel renal se vinculan con la existencia de otras enfermedades y condiciones asociadas a nivel sistémico. <sup>(36)</sup>

## II. MECANISMOS INFLAMATORIOS:

Estos cambios adaptativos renales ayudan a entender por qué la ERC se ha relacionado con un estado inflamatorio crónico, que condiciona el desarrollo prematuro de alteraciones en el catabolismo de citocinas (IL-1 beta, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa) y de los factores de crecimiento, que contribuyen también con los procesos de glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial<sup>(14,51)</sup>.

Los pacientes con ERC, experimentan una disminución de los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), así como un incremento en el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

Los factores proinflamatorios y profibróticos previamente mencionados dan lugar por un lado, al incremento de otras hormonas catabólicas (como lo son la hormona paratiroidea PTH, glucagón, corticoides y angiotensina II), así como también a la deficiencia o resistencia de otras hormonas anabólicas como la insulina, hormona de crecimiento, testosterona y 25(OH) D3.

## III. ALTERACIONES FISIOPATOLÓGICAS:

Se describen a continuación las principales alteraciones fisiopatológicas que ocurren en la ERC como consecuencia del daño renal y del menor FG<sup>(48-50)</sup>:

- **Anemia en la ERC:**

La anemia en la ERC se caracteriza por ser normocítica y normocrómica, secundaria al déficit de eritropoyetina (EPO), un potente regulador de la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea. La EPO se sintetiza por las células intersticiales peritubulares renales en el adulto, siendo la hipoxia el principal estímulo para su secreción.

La anemia puede detectarse con FG <60 ml/min, haciéndose más severa a medida que empeora la función renal (figura 6), y contribuye de forma importante en el desarrollo de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI).

Se han reconocido también otros mecanismos biológicos que potencian la anemia en estos pacientes, como lo son la deficiencia de hierro, de vitamina B12 y de folatos, los fenómenos de inflamación, la resistencia a la EPO y la disminución del tiempo de vida media de los eritrocitos.

- **Alteraciones hidroelectrolíticas:**

Conforme disminuye FG y progresa la ERC, el balance glomérulo-tubular se adapta para permitir una mayor eliminación de solutos. Este proceso de adaptación se consigue inicialmente incrementando la carga filtrada por nefrona e incrementando la fracción de excreción de solutos, dando lugar a la aparición progresiva de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base.

Cuando ocurre una disminución severa del FG, ocurre también una pérdida de adaptación a la sobrecarga de volumen. Existirá una tendencia a la hipervolemia e hipertensión. Por tanto, la hipertensión arterial es tanto causa como a la vez consecuencia de la ERC.

La sobrecarga de potasio conducirá a la hiperkalemia que se hace más evidente en los estadios más avanzados.

- **Toxicidad Urémica:**

En la fase final de la ERC, la retención de sustancias normalmente excretadas por la orina da lugar a complejas interacciones a nivel celular y molecular, que originan diversas manifestaciones sistémicas.

Ribes <sup>(50)</sup>, reconoce al menos 90 sustancias como toxinas urémicas, que se clasifican en moléculas pequeñas hidrosolubles (<500 δ), moléculas pequeñas unidas a proteínas (<500 δ) y moléculas medias (>500 δ) (Tabla 4).

La tasa sérica de estas moléculas aumenta a medida que disminuye el FG. En los pacientes en diálisis, las membranas de HD de bajo flujo son capaces de depurar muchas de las moléculas pequeñas, las de alto flujo son capaces de depurar algunas de las moléculas medias. Sin embargo, en la actualidad la depuración de toxinas unidas a proteínas es un tema aún no solucionado. Algunos ejemplos de toxinas urémicas y sus mecanismos de toxicidad se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 4. Toxinas urémicas y su clasificación en función del tamaño molecular.**

<b>Moléculas pequeñas hidrosolubles (&lt;500 δ)</b>	<b>Moléculas pequeñas ligadas a proteínas (&lt;500 δ)</b>	<b>Moléculas medias (&gt;500 δ)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dimetilarginina asimétrica (ADMA).</li> <li>- A.β-guanidin propiónico.</li> <li>- Creatinina.</li> <li>- Guanidina.</li> <li>- A.Guaidinoacético.</li> <li>- A.Guanidinosuccinico.</li> <li>- Hipoxantina.</li> <li>- Malonildialdehído.</li> <li>- Metilguanidina.</li> <li>- Mionositol.</li> <li>- A.Erótico.</li> <li>- Orotidina.</li> <li>- Oxalato.</li> <li>- Urea.</li> <li>- A.úrico.</li> <li>- Xantina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A.Carbosimetilpropilfuranro-piónico (CMPF).</li> <li>- Fuctoselisina.</li> <li>- Glioxal.</li> <li>- A.Hipúrico.</li> <li>- Homocisteína.</li> <li>- Hdroquinona.</li> <li>- A.Indoxil-3-acético.</li> <li>- Indoxilsulfato.</li> <li>- Metilglioxal.</li> <li>- Carboximetil-lisina.</li> <li>- P-cresol.</li> <li>- Pentosidina.</li> <li>- Fenol.</li> <li>- A.Hidroxihipúrico.</li> <li>- A.quinolínico.</li> <li>- Esopermidina.</li> <li>- Espermina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adrenomedulina.</li> <li>- Péptido natriurético atrial.</li> <li>- B2 microglobulina.</li> <li>- B-endorfina.</li> <li>- Factor D complemento.</li> <li>- Cistatina C.</li> <li>- Endotelina.</li> <li>- A.hialurónico.</li> <li>- Interleukina 1-β</li> <li>- Interleukina 6.</li> <li>- Inmunoglobulinas cadenas ligeras (IgLCs), κ, λ.</li> <li>- Leptina.</li> <li>- Neuropéptido Y.</li> <li>- Parathormona (PTH).</li> <li>- Proteína ligada al retinol (RBP).</li> <li>- TNF- alfa.</li> </ul>

*Fuente:* Tomada y modificada de Ribes.<sup>(50)</sup>

<b>Tabla 5. Toxinas urémicas y mecanismos de toxicidad en la ERC.</b>	
<b>Guanidinas</b>	Producto del catabolismo muscular. Inducen neurotoxicidad cerebral.
<b>ADMA (dimetilarginina asimétrica)</b>	Inhibidor endógeno de la Óxido Nítrico Sintetasa (ONS). Induce disfunción endotelial. Su incremento se relaciona con la aparición de fragilidad (fenotipo de Fried) <sup>(52)</sup>
<b>Homocisteína</b>	Derivado de la desmetilación de la metionina. Induce disfunción endotelial, proliferación del músculo liso, agregación plaquetaria, trombosis.
<b>P-cresol, Ácido CMPF, Indoxil sulfato</b>	Inducen toxicidad a nivel de sistemas enzimáticos, interfieren con la unión de fármacos a proteínas.
<b>Productos avanzados de la glicación no enzimática de proteínas (AGEs)</b>	Inducen efectos biológicos como la producción de citokinas, apoptosis de PMN, estimulación del estrés oxidativo, inhibición de la ONS, disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada.
<b>Productos avanzados de la oxidación proteica (AOPP)</b>	Inducen activación de los monocitos, incremento en la síntesis de TNF-alfa, aterosclerosis acelerada.
<b>Leptinas</b>	Producidas por los adipocitos, induce disminución del apetito, aumento de la termogénesis, disminución del peso y del IMC. Anorexia, caquexia urémica.
<b>Cadenas ligeras de Ig (IgLCs)</b>	Sintetizadas por las células B. Niveles incrementados en la ERC, interfieren con las funciones de neutrófilos, inhibiendo la quimiotaxis e incrementando la susceptibilidad a infecciones.
<b><math>\beta</math>2 microglobulina</b>	Componente principal de la amiloidosis secundaria de la ERC. Genera depósitos a nivel sistémico.

*Fuente:* Tomada y modificada de Ribes. <sup>(50)</sup>

- **Alteraciones del equilibrio ácido-base:**

Los trastornos del equilibrio ácido-base suelen ocurrir alrededor del estadio 4 de la enfermedad, cuando el FG está severamente disminuido y empiezan a tener lugar los mecanismos que conducen a la acidosis metabólica.

La acidosis metabólica surge a partir de dos mecanismos. Por un lado, la disminución de la amoniogénesis tubular y la incapacidad renal de regenerar el bicarbonato filtrado, ambos originan una disminución del bicarbonato en plasma que da lugar a una acidosis hiperclorémica con hiato aniónico normal. Por otro lado, ocurre también una retención de aniones fosfato, sulfato y ácidos orgánicos, determinando un aumento del hiato aniónico, que explica la acidosis mixta que aparece en las fases más avanzadas.

La acidosis metabólica en la ERC se ha asociado con efectos negativos en el estado nutricional, la enfermedad mineral ósea y la inflamación<sup>(53)</sup>. Su corrección mediante el uso de bicarbonato sódico ha mostrado beneficios en el aspecto nutricional y en el mantenimiento de la función renal.<sup>(54)</sup>

- **Daño vascular:**

El daño vascular ocurre como consecuencia de los fenómenos de inflamación y del aumento del estrés oxidativo, ambos presentes en la enfermedad renal, y relacionados con la disfunción endotelial y la formación de placas de ateroma en el proceso que culmina con la aterosclerosis.

El medio urémico se desarrolla conforme progresa la enfermedad renal y produce también una alteración del funcionamiento de las células endoteliales, dando lugar a alteraciones de la hemostasia y disfunción plaquetaria.

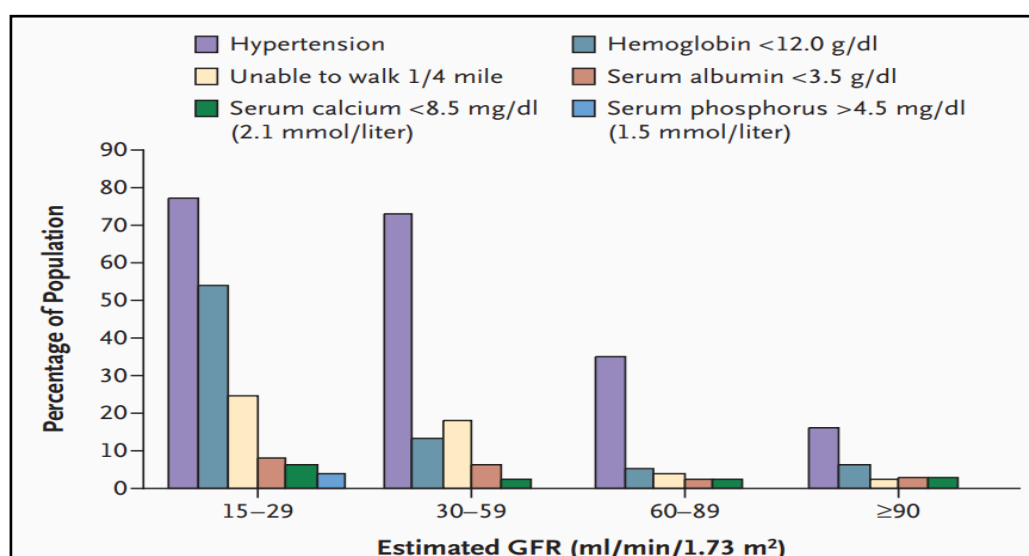
Tanto el medio urémico como los fenómenos de inflamación promueven un ambiente proclive para la diátesis hemorrágica y la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares y trombóticas. Así mismo, favorecen el incremento de especies reactivas del oxígeno (radicales libres y peróxidos, tanto inorgánicos como orgánicos) que, junto con otros mediadores, son capaces de activar un mayor número de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos) perpetuando los procesos de inflamación.

- **Osteodistrofia renal:**

Existen distintas formas de alteración del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica:

- Enfermedad ósea de remodelado alto u osteítis fibrosa o hiperparatiroidismo secundario: Ocurre fundamentalmente como consecuencia del incremento de la PTH y de la disminución de la forma activa de la Vitamina D o 1-25(OH)2D3.
- El incremento de la PTH ocurre a partir de la retención de fosfatos y las pérdidas del calcio por la orina, conforme disminuye el FG. Por otro lado, la disminución del calcitriol 1-25(OH)2D3 ocurre como consecuencia de la disminución de la actividad de la  $1\alpha$ -hidroxilasa a nivel de túbulo proximal, que da lugar a la menor activación del 25(OH)D3 proveniente del hígado y que a su vez, dará lugar a una menor absorción del calcio a nivel intestinal.
- Enfermedad ósea de remodelado bajo u osteomalacia.
- Formas mixtas.
- Calcificaciones metastásicas: calcificaciones que ocurren en el seno de la uremia y que pueden localizarse en vísceras, articulaciones, arterias de distintos calibres e incluso en las válvulas cardíacas.

La Figura 6, muestra la prevalencia estimada de complicaciones relacionadas con la ERC función del filtrado glomerular en la población general <sup>(55)</sup>



**Figura 6. Prevalencia de complicaciones en la ERC en función del FG.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Stevens et al. <sup>(55)</sup>

## 1.2.6 CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE ERC.

### I. CRIBADO:

Se ha sugerido realizar el cribado de la ERC en poblaciones de riesgo, mediante la evaluación del FGe y de la albuminuria, al menos una vez al año <sup>(35)</sup>. El diagnóstico no debe basarse en una sola determinación, debiendo ser confirmada siempre.

En la actualidad, se aconseja el cribado de ERC <sup>(35)</sup> en personas mayores de 60 años; obesas (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>); con DM tipo 1 con más de cinco años de evolución; familiares de primer grado de pacientes con enfermedad renal o con enfermedades renales hereditarias; enfermedades obstructivas del tracto urinario; pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos; sujetos con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (hiperlipidemia, síndrome metabólico, fumadores); antecedentes de insuficiencia renal aguda; aquellos con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y neoplasias que estén asociadas a ERC.

### II. DIAGNÓSTICO:

- **Estimación del Filtrado Glomerular:**

Se recomienda la evaluación de la función renal mediante la estimación del FG, no estando aconsejado el uso de la creatinina sérica como prueba aislada. <sup>(45)</sup>

Se dispone de diferentes métodos como pruebas séricas y ecuaciones predictivas para la estimación del FG que incluyen en su fórmula la creatinina, el sexo, la edad o el peso de los pacientes. La ecuación abreviada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation (CKD-EPI) o la fórmula de Cockcroft-Gault (C-G), son herramientas consideradas métodos útiles <sup>(33)</sup>. Sin embargo, cabe destacar que a pesar del incremento del uso del FG como método de cribado en la práctica clínica, como se ha comentado anteriormente (ver apartado 1.2.2) un valor de  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  no indica necesariamente la existencia de ERC.

De las fórmulas previamente descritas para la valoración del FG, la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) ha demostrado mayor precisión y mejora de la capacidad predictiva del FG (especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), así como de la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal. <sup>(35,56)</sup>

De cara al ajuste de dosis de fármacos, se acepta que el FG obtenido a partir de MDRD o CKD-EPI podrían ser utilizados, ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados y se correlacionan mejor que los valores obtenidos por C-G para FG inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. <sup>(57,58)</sup>

Existen determinadas condiciones clínicas en las que el uso de estas ecuaciones (MDRD y CKD-EPI) se considera inadecuado <sup>(59)</sup>, como lo son: IMC < 19 kg/m<sup>2</sup> o > 35 kg/m<sup>2</sup>), dietas especiales o malnutrición, alteraciones de la masa muscular, amputaciones, < 18 años, hepatópatas, embarazadas, fracaso renal agudo y en el estudio de potenciales donantes de riñón. En estos casos, para una adecuada medida de la función renal se requerirá la recogida de orina de 24 horas para el cálculo del aclaramiento de creatinina.

Las guías KDIGO sugieren además, que en algunos casos se debería usar la ecuación CKD-EPI para Cistatina C, fundamentalmente para casos en los que se requiera confirmación diagnóstica. Se ha sugerido que el FG medido por Cistatina C podría ser un mejor marcador de la función renal en pacientes frágiles. <sup>(60)</sup>

- **Albuminuria (excreción urinaria de albúmina, valor absoluto del cociente albúmina/creatinina en orina):**

Como se ha mencionado anteriormente, la albuminuria - junto con el FG- se considera base del diagnóstico y útil para el estadiaje de la ERC. Guarda relación con el pronóstico y la mortalidad, siendo considerada un marcador importante e independiente del riesgo cardiovascular global, y no únicamente de enfermedad renal. Según Martínez-Castelao et al. <sup>(35)</sup>, la albuminuria se considera un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria a DM, HTA o enfermedad glomerular, que son las causas más frecuentes de ERC en el adulto.

La presencia única de albuminuria, sin ninguna otra manifestación de daño renal, está puesta en entredicho por varios autores como criterio único y específico de ERC, ya que se puede detectar en otras patologías (obesidad, tabaquismo, dermatitis, artritis).<sup>(35)</sup>

- **Alteraciones en el sedimento urinario:**

Tras haberse descartado la causa urológica o infecciosa incluida la tuberculosis de vía urinaria, la presencia de un sedimento urinario patológico con hematuria o leucocituria durante más de tres meses podrían orientar a ERC.

- **Imágenes radiológicas patológicas:**

Las alteraciones renales secundarias a un proceso obstructivo, anormalidades estructurales u otras alteraciones anatómicas pueden ser evaluadas a través de la ecografía renal, una prueba de bajo coste y no invasiva. Los quistes renales simples y aislados no se consideran criterio de daño renal.<sup>(35)</sup>

- **Alteraciones histológicas:**

Que permiten objetivar la lesión renal de forma directa a través de la biopsia renal, enfermedades glomerulares, túbulo-intersticiales, vasculares así como la afectación renal de enfermedades sistémicas.

### 1.2.7 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

La definición de progresión de ERC se ha definido por un descenso sostenido del FG  $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5) que implique el descenso de FG mencionado (sin grado de recomendación).<sup>(45)</sup>

En estudios previos, se han identificado factores que podrían estar implicados en una mayor progresión y peor pronóstico de la enfermedad en el adulto mayor, basados en datos analíticos como la proteinuria, el ácido úrico, episodios de fracaso renal agudo (FRA) y de insuficiencia cardiaca.<sup>(61)</sup>

También, existe en la actualidad una línea de investigación orientada hacia la detección de determinados metabolitos en los pacientes con ERC, que puedan ser útiles como biomarcadores en el pronóstico de la enfermedad. Se han detectado al menos 16 de estas sustancias que al parecer podrían incrementar el riesgo de desarrollo de ERCA, en función de los niveles de estas sustancias en sangre, y que se plantean como una potencial herramienta pronóstica de progresión hacia los estados de ERCA.<sup>(62)</sup>

Sin embargo, en la actualidad no se dispone de evidencia suficiente para identificar aquellos individuos que tendrán una rápida progresión hacia estadios terminales. Hasta ahora la recomendación se ha basado en la evaluación simultánea del FG y la albuminuria, factores que se potencian y condicionan el pronóstico.<sup>(47,63)</sup>

En los casos de progresión, el manejo debería ir orientado a revisar los factores de riesgo, factores de agudización y fundamentalmente los factores de progresión (Tabla 3), con intención de tratar aquellos factores modificables o potencialmente reversibles.

### **1.3. LA FRAGILIDAD EN EL ADULTO MAYOR.**

#### **1.3.1 RECONOCIMIENTO DE LA FRAGILIDAD.**

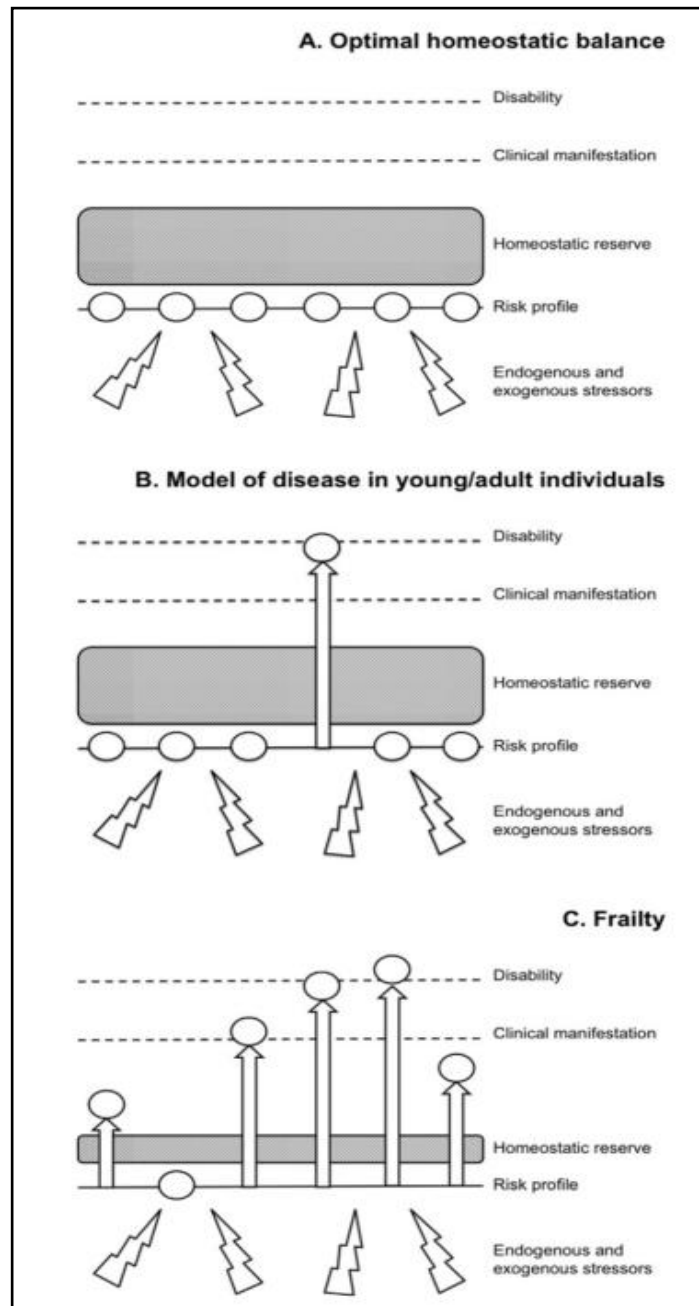
Cada vez es más frecuente utilizar el término de fragilidad en distintos ámbitos de la medicina, así como en gran variedad de escenarios clínicos. El adecuado reconocimiento de la fragilidad permite detectar las situaciones que precisan de una intervención y el momento en que esta puede ser más eficaz.

Como se ha expuesto previamente sobre el envejecimiento fisiológico (apartado 1.1.3), la conjunción de diferentes factores (genéticos, ambientales, daño molecular y celular acumulado, etc), determinan el declive progresivo de las función física, cognitiva y de las funciones fisiológicas y metabólicas. Como resultado podremos conseguir un envejecimiento exitoso o no exitoso; pero cabe señalar que entre ambas situaciones existe una amplia variedad de condiciones clínicas que probablemente se diferencien entre sí por el grado de fragilidad.

El envejecimiento per se, no conduce a la fragilidad. La progresión a un estado de fragilidad ocurre a partir de alteraciones físicas y bioquímicas, que condicionan un desbalance metabólico, con fenómenos de inflamación acelerada (sobreexpresión de algunas citocinas como TNF-alfa, IL-1, IL-6), trastornos hormonales (disminución o resistencia de algunas hormonas), enfermedad mineral ósea y enfermedad vascular<sup>(64,65)</sup>. Todo ello condiciona una depleción de las reservas fisiológicas, dejando al individuo “vulnerable”, con una incapacidad para responder de forma apropiada frente a eventos de estrés.

Esto explica el riesgo incrementado de discapacidad, dependencia y fallecimiento, así como la ocurrencia de eventos adversos que representan la punta del iceberg y que suelen verse en la práctica médica diaria como síndromes geriátricos: las caídas, la incontinencia, la mayor susceptibilidad farmacológica, el delirium, la demencia, entre otros.

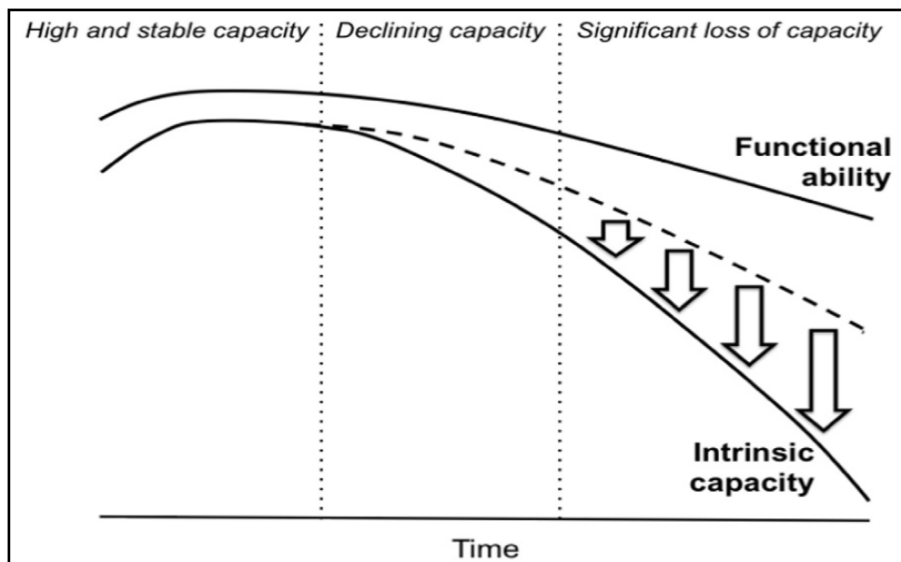
Cesari et al. <sup>(66)</sup> explica el escenario de la fragilidad mediante su representación del balance homeostático (Figura 7). En este modelo, la reserva homeostática disminuida, permitirá que distintos factores de estrés endógeno y exógeno sean capaces de producir distintas manifestaciones clínicas, que producirán cuadros clínicos heterogéneos e incrementarán el riesgo de adquirir una mayor discapacidad.



**Figura 7. Fragilidad como resultado de la disrupción del balance homeostático.** (A) Modelo homeostático óptimo. (B) Modelo de la enfermedad en el adulto joven. (C) Modelo homeostático de la fragilidad.

Fuente: Tomada y modificada de Cesari et al. <sup>(66)</sup>

Así también, en el Informe Mundial sobre el Envejecimiento y Salud, publicado por la OMS <sup>(67)</sup> se muestra cómo puede percibirse la fragilidad en el seno de la disminución de la capacidad intrínseca relacionada con la edad (conjunto de todas las capacidades físicas y mentales con las que cuenta una persona; basado en la reserva del individuo) y que lo distancia de su capacidad funcional (definida como los atributos relacionados con la salud que permiten a una persona ser y hacer lo que es importante para ella) <sup>(66)</sup>. (Figura 8). La diferencia entre ambas se explicaría por el factor ambiental y por la fragilidad.



**Figura 8. Relación entre la capacidad funcional y la capacidad intrínseca.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Cesari et al. <sup>(66)</sup>

### 1.3.2 DEFINICIÓN DE FRAGILIDAD.

Desde hace varias décadas se ha visto vinculado el envejecimiento con la fragilidad, en 1968 el *British Medical Journal* hizo referencia a “pacientes confusos, inquietos e incontinentes”, otros autores como Clayman los definió como pacientes “ni demasiado bien, ni demasiado discapacitados” <sup>(68)</sup>. Con el paso de los años, distintos autores, investigadores y geriatras, han ido dando forma a este concepto <sup>(69-72)</sup>, integrando nuevos componentes funcionales, psicológicos, cognitivos, nutricionales, sociales, biológicos, entre otros.

En un intento por estandarizar esta variable, Linda Fried en el 2001 definió la fragilidad como un “síndrome biológico caracterizado por la disminución de las reservas y la resistencia a los factores de estrés, como resultado del declive acumulado en múltiples sistemas fisiológicos, que causa vulnerabilidad e incrementa el riesgo de sufrir eventos adversos tales como discapacidad, caídas, aumento de morbilidad y mortalidad” <sup>(73)</sup>. Propuso además el fenotipo clínico de fragilidad basado en la evaluación de aspectos físicos fácilmente identificables como la pérdida de peso involuntaria, el bajo nivel de actividad física, la velocidad de la marcha, la debilidad y el agotamiento general.

En la actualidad, se acepta su naturaleza multifactorial y su condición como precursora de discapacidad y dependencia, permitiendo establecer un modelo dinámico de fragilidad en el que el individuo puede mejorar o empeorar en el tiempo, en distintos aspectos.

La definición de fragilidad ha continuado evolucionando con el paso de los años, proponiéndose nuevas definiciones y distintos instrumentos para su medición.

En el año 2012 se reunió un grupo de expertos de distintas áreas relacionadas con la fragilidad y se desarrolló un Método Delphi <sup>(74)</sup> mediante el cual se reconoció la necesidad de establecer una definición de fragilidad que fuera aplicable en el área clínica. Asimismo se destacó su importancia como síndrome clínico asociado al envejecimiento pero distinto de él.

Se concluyó que la fragilidad no es sinónimo de discapacidad, pero que incrementa la vulnerabilidad del individuo pudiendo desencadenar el deterioro funcional. Así mismo, debido a su condición de reversibilidad, se enfatizó la importancia de su reconocimiento precoz y la necesidad de establecer medidas de intervención adecuadas.

Ante la continua preocupación de la comunidad científica y la necesidad de alcanzar una definición operativa y útil en el ámbito clínico, se desarrolló una nueva conferencia en Orlando (EEUU) en Diciembre del 2012, dirigida por la Sociedad Internacional de Geriátría y Gerontología y la OMS. Uno de los logros más importantes de esa reunión, fue el reconocimiento de la *fragilidad física* como nuevo síndrome geriátrico, más específico que la condición de fragilidad que tiene una connotación más amplia y cuya definición aún continúa en evolución.

Nació entonces el concepto de *fragilidad física*, definida como un síndrome de causas múltiples, caracterizado por la pérdida de fuerza, de la resistencia y de la función fisiológica, que incrementa la vulnerabilidad y el riesgo de desarrollar dependencia o fallecer.<sup>(75)</sup>

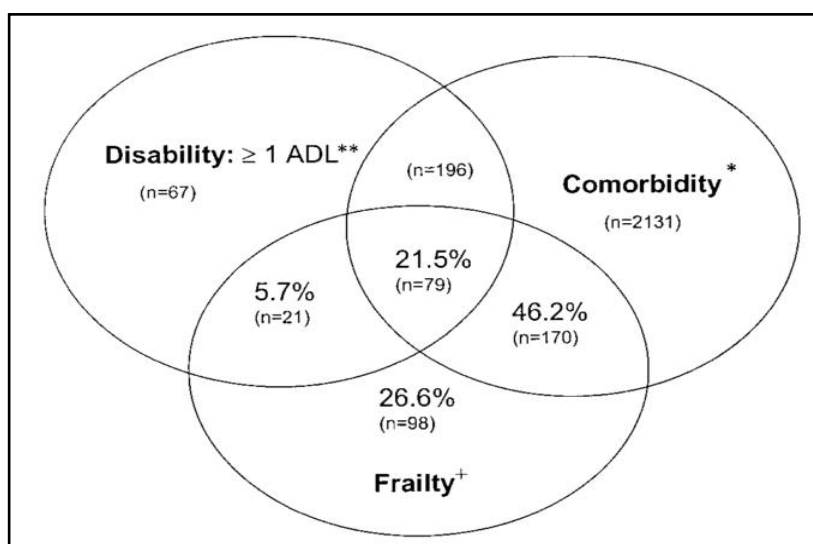
Posteriormente, Boers y Jentoft<sup>(76)</sup>, propusieron también una definición conceptual de fragilidad, basada en un modelo dinámico de salud, representado por un tetraedro. Según este modelo, la salud sería concebida como la resiliencia o la capacidad de soportar, mantener o restaurar la propia integridad, equilibrio y sensación de bienestar en los aspectos: físico, mental y social. Así, la fragilidad surgiría a partir de la debilitación de la salud.

### 1.3.3 FRAGILIDAD, DISCAPACIDAD Y COMORBILIDAD.

Actualmente, además de haberse establecido la distinción entre fragilidad y discapacidad, definida esta última como la dependencia para realizar las actividades esenciales incluyendo las actividades básicas e instrumentales, se destaca también la diferencia entre fragilidad y comorbilidad, condiciones que pueden solaparse y potenciarse. (Figura 9).<sup>(73)</sup>

Es importante tener en cuenta que la presencia de fragilidad o discapacidad podría favorecer el desarrollo o progresión de enfermedades crónicas, posiblemente a través de la disminución de la actividad o a través de mecanismos que afectan al mantenimiento de la homeostasis.

Ello explicaría la predisposición del individuo a una mayor ocurrencia de eventos adversos, en un círculo vicioso hacia una mayor multimorbilidad, fragilidad y mayor discapacidad. Tanto la fragilidad como la comorbilidad pronostican la discapacidad.<sup>(77)</sup>



**Figura 9. Asociación entre discapacidad, comorbilidad y fragilidad en el estudio de Linda Fried.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Fried et al.<sup>(73)</sup>

### **1.3.4 MODELOS DE FRAGILIDAD.**

Se han establecido dos modelos principales de fragilidad para definir y diagnosticar la condición de fragilidad o el estado de pre-fragilidad en el ámbito clínico. Las definiciones de fragilidad utilizadas para grandes estudios, se basan en modificaciones de estos dos modelos, cuyas características se muestran en la Tabla 6.

- 1- Modelo basado en el Fenotipo de Fragilidad, propuesto por Linda Fried.<sup>(73)</sup>
  
- 2- El Modelo del Acúmulo de déficits o Índice de Fragilidad, propuesto por Rockwood.<sup>(78,79)</sup>

<b>Tabla 6. Comparación de los principales Modelos de Fragilidad:</b>		
	<b>Fenotipo de Fried</b>	<b>Indice de Fragilidad (IF)</b>
Año de publicación	2001	2007
Autores	Fried et al.	Rockwood et al.
Fuente de datos	Cardiovascular Health Study. Estudio de cohortes prospectivo. Puntos de corte 4 y 7 años. n = 5.210	Canadian Study of Health and Aging. Estudio de cohortes prospectivo. 5 años de duración n = 10.263
Mediciones	1) Pérdida de peso >4,5kg o 5% del peso corporal en 12m. 2) Estado de ánimo decaído (ambas respuestas deben ser afirmativas). Escala de Depresión CES-D. Siempre o casi siempre: a. ¿ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo? b. ¿ha sentido ganas de no hacer nada? 3) Baja actividad física semanal. Según el Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire. Hombres: 383 Kcals/sem Mujeres: 270 Kcals/sem 4) Lentitud. Medida por la velocidad de la marcha, ajustada por sexo y altura. Punto de corte estandarizado 4,57m. 5) Debilidad. Medida por dinamometría, ajustada por sexo e IMC.	92 ítems (síntomas, enfermedades y discapacidades).  Estudios posteriores han conseguido reducir las variables a 30, sin reducir la capacidad predictiva de mortalidad e institucionalización.  IF resulta del coeficiente = Número de problemas/número de categorías totales.
Categorías	Se definen según el número de criterios: 0 = Robusto 1-2 = Pre-frágil 3 = Frágil	No hay definición estricta de fragilidad. Punto de corte 0,67 parece relacionarse con un mayor riesgo de muerte.
Variable	Dicotómica para cada criterio.	Continua.
Fortalezas	Definición específica. Vincula fragilidad a sarcopenia. No precisa valoración clínica integral.	Usa criterios flexibles.
Debilidades	No evalúa aspecto cognitivo ni situación afectiva. Resultados potencialmente restringidos a personas sin discapacidad.	Definición difícil de estandarizar. Resultados individuales independientes de la situación funcional o la edad. Precisa valoración clínica integral.

Fuente: Tomado y modificado de Walker et al. <sup>(14)</sup>

### 1.3.5 PREVALENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LA FRAGILIDAD.

La prevalencia de fragilidad varía según los métodos de cribado que se utilicen, existiendo gran disparidad entre las cifras publicadas en los diferentes lugares del mundo. En este sentido, se han establecido prevalencias que pueden oscilar entre un 5% hasta un 58% de la población mayor <sup>(80)</sup>, siendo más prevalente en mujeres y en afroamericanos, e incrementándose de forma exponencial con la edad. <sup>(73,81)</sup>

Distintos estudios epidemiológicos han reportado prevalencias de fragilidad más elevadas utilizando el Índice de fragilidad de Rockwood, en comparación con el fenotipo de Fried, mostrando las siguientes variaciones por grupo etario: <sup>(73,81-85)</sup>

- Entre los individuos de 65-70 años: la prevalencia de fragilidad fue de 3-6% usando el fenotipo de Fried; y de 5-15% usando el déficit acumulativo.
- Entre los individuos de 70-80 años: la prevalencia fue 5-12% según el fenotipo de Fried; y de un 8-17% según el déficit acumulativo.
- En los mayores de 80 años la prevalencia incrementó desde un 16% en los 80-84 años, hasta un 26% en los mayores de 85 años según el fenotipo de Fried. Usando el déficit acumulativo, la prevalencia en mayores de 85 años fue del 50-56%.

El incremento de la fragilidad en la población de edad más avanzada, condiciona un mayor riesgo de eventos adversos, como caídas, institucionalización, hospitalización, aumento de la dependencia en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, junto con una mayor mortalidad <sup>(75,86,87)</sup>, convirtiéndose en uno de los síndromes geriátricos más importantes desde el punto de vista preventivo y terapéutico, así como en un factor pronóstico fundamental en la evaluación de los pacientes mayores.

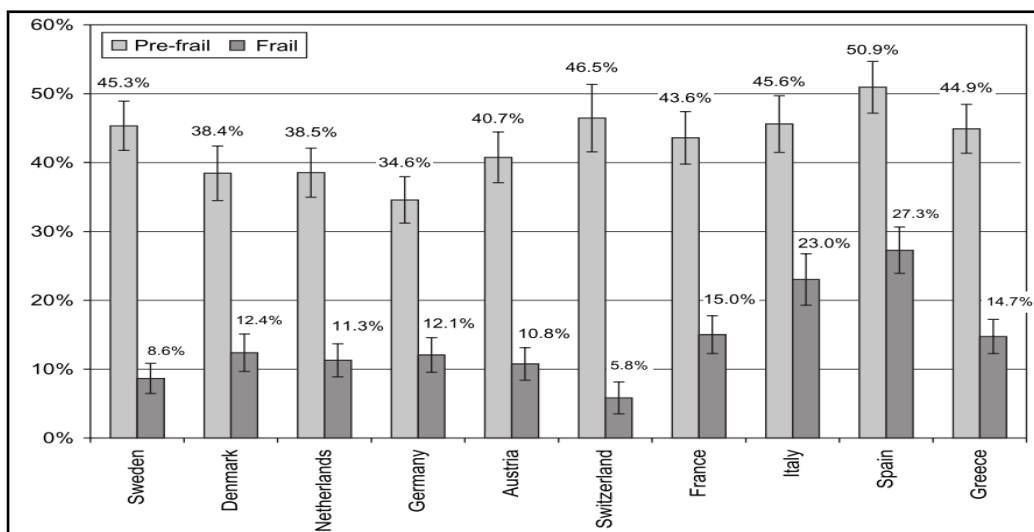
En nuestro país, el estudio FRADEA (Fragilidad y Dependencia en Albacete), uno de los estudios epidemiológicos más relevantes, mostró que la fragilidad supone un riesgo ajustado de mortalidad 5.5 veces mayor, un riesgo de nueva discapacidad 2.5 veces mayor y un riesgo de pérdida de movilidad 2.7 veces mayor. <sup>(26,88)</sup>

Es importante recordar además la importancia de la identificación de la población prefrágil, por las posibles intervenciones que se podrían implementar para reducir el desarrollo de fragilidad y los eventos adversos asociados a esta.

### **1.3.6 EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE LA FRAGILIDAD.**

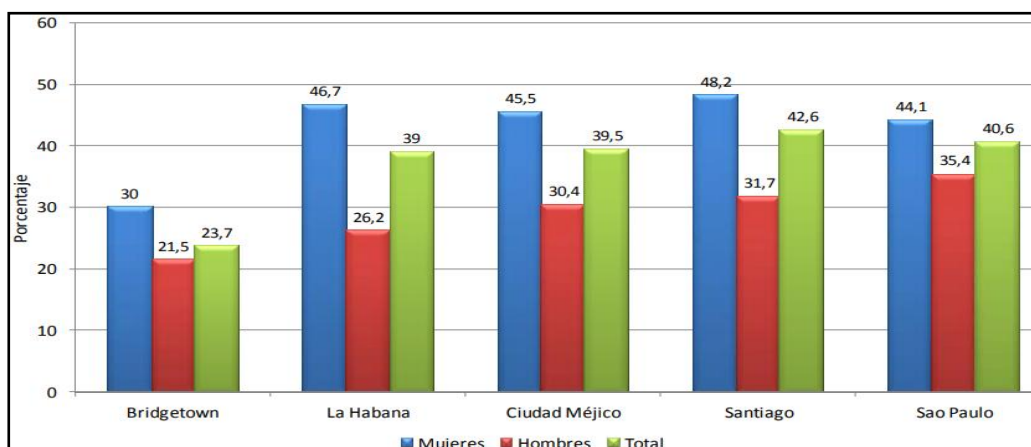
Como se ha mencionado, las cifras de prevalencia de fragilidad publicadas varían según la localización geográfica:

- En Estados Unidos, el Cardiovascular Health Study (CHS) <sup>(73)</sup> mostró una prevalencia de sujetos frágiles del 7% entre los mayores de 65 años y de prefrágiles del 47%. En el Canadian Study of Health and Aging (CSHA) <sup>(79)</sup>, la prevalencia de fragilidad fue del 7% entre los 65-74 años, aumentando con la edad.
- En Europa, se desarrolló un estudio de 10 países (SHARE Study, The Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe) <sup>(89)</sup> que mostró en los mayores de 65 años una prevalencia de fragilidad del 17% y de prefragilidad del 42,3%, siendo mayor en mujeres y en los países de España, Grecia, Italia y Francia (figura 10). A nivel de España, la prevalencia de fragilidad en los mayores de 65 años de la comunidad fue del 27,3% para los frágiles y del 50,9% para los prefrágiles.
- El estudio de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) realizado en Latinoamérica y el Caribe, estimó una prevalencia de fragilidad en mujeres entre el 30-48% y en los hombres entre el 21-35%. <sup>(90)</sup> (figura 11).



**Figura 10. Prevalencia de Fragilidad en 10 países europeos (SHARE Study)**

*Fuente:* Tomada y modificada de Santos-Eggimann B, et al. <sup>(89)</sup>



**Figura 11. Prevalencia de Fragilidad por sexo y país en el estudio SABE.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Alvarado et al. <sup>(90)</sup>

Como se puede apreciar en estos estudios, las prevalencias de fragilidad oscilan entre el 7-48% para poblaciones de 65 y más años. Aunque estos estudios se basan en el modelo de Fried, las diferencias podrían explicarse por la metodología del estudio, la falta de homogeneidad en la medición de los criterios diagnósticos, la edad o las características socioeconómicas de la población. Algunos de los estudios epidemiológicos más importantes a nivel internacional, se muestran en la Tabla 7.

<b>Tabla 7. Prevalencia de fragilidad en estudios internacionales:</b>							
<b>Estudio</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>n</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>Criterios utilizados</b>
<b>EUROPA</b>							
<b>ILSA</b> <sup>(91)</sup>	Solfrizzi et al.	2012	Italia	2581	65-84	7,6%	Fried modificados
<b>SHARE</b> <sup>(89)</sup>	Santos-Eggiman et al.	2009	10 países europeos	7510	>65	17% (figura 10)	Fried modificados
<b>Three-City Study</b> <sup>(92)</sup>	Avila-Funes et al.	2009	Francia	6030	>65 Varones Mujeres	7,0% 4,3% 8,7%	Fried modificados
<b>InChianti</b> <sup>(93)</sup>	Cesari et al.	2006	Italia	932	65-102	8,5%	Fried modificados
<b>NORTEAMÉRICA</b>							
<b>CNPHS</b> <sup>(94)</sup>	Song et al.	2010	Canadá	2740	65-102 Varones Mujeres	18,6% 25,3%	Déficit acumulativo
<b>H-EPESE</b> <sup>(95)</sup>	Graham et al.	2009	EEUU	3050	>65	7,8%	Fried modificados
<b>MOBILIZE</b> <sup>(96)</sup>	Kiely et al.	2009	EEUU	765	>70	8,6%	Fried modificados
<b>Health ABC</b> <sup>(97)</sup>	Peterson et al.	2009	EEUU	2964	>70 Varones Mujeres	1,9% 3,1%	Criterios ABC health study
<b>SOF</b> <sup>(98)(99)</sup>	Ensrud et al.	2008	EEUU	6724	≥65 Varones Mujeres	16% 13,3%	Fried modificados
<b>CSHA</b> <sup>(100)</sup>	Rockwood et al.	2007	Canadá	8949	65-74 75-84 >85	7,0% 17,5% 36,6%	Déficit acumulativo
<b>WHAS</b> <sup>(86)</sup>	Bandein-Roche et al.	2006	EEUU	3481	>65 75-84	11,3%	Fried modificados.
<b>WHI-OS</b> <sup>(101)</sup>	Woods et al.	2005	EEUU	40657	65-79 Sólo Mujeres	16,3%	Fried modificados
<b>CHS</b> <sup>(73)</sup>	Fried et al.	2001	EEUU	5317	65-74 75-84 >85 Varones Mujeres	3,9% 11,6% 25% 5,2% 8,2%	Criterios de Fried

(Continuación)							
Estudio	Autor	Año	País	n	Edad (años)	Prevalencia	Criterios utilizados
<b>OTROS</b>							
<b>Taiwán</b> (102)	Chen et al.	2010	Taiwán	2238	>65	4,9%	Fried modificados
<b>SABE</b> (90)	Alvarado et al.	2008	5 países		>60 años	figura 11	Fried modificados
<b>CHAMP</b> (103)	Cumming et al.	2005	Australia	1705	70-97 Sólo varones	9,4%	Criterios del CHAMP

**ILSA:** Italian Longitudinal Study on Aging. **SHARE:** Survey of Health, Ageing and retirement in Europe. **InChianti:** Invecchiare in Chianti. **CNPHS:** Canadian National Population Health Survey. **H-EPESE:** Hispanic Stablished population for Epidemiologic Studies of the Elderly. **Health ABC:** The health, aging and body composition study. **SOF:** Study of Osteoporotic Fractures. **CSHA:** Canadian Study of Health And Aging. **WHAS:** The women's health and aging study. **WHI-OS:** Women's Health Initiative Observational Study. **CHS:** Cardiovascular Health Study. **SABE:** Salud, Bienestar y Envejecimiento. **CHAMP:** Concord Health and Ageing in Man Project.

### **1.3.7 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD EN ESPAÑA.**

La prevalencia actual de fragilidad en España es de aproximadamente 800.000 mayores frágiles y más de 3 millones de prefrágiles <sup>(88)</sup>, siendo uno de los países más relevantes en cuanto a estudios de investigación en Europa.

En la Tabla 8 se muestra los datos de los estudios longitudinales más importantes como lo son el Estudio TOLEDO DE ENVEJECIMIENTO SALUDABLE en Toledo <sup>(104)</sup>; el Estudio FRALLE en Lleida <sup>(105)</sup>; el estudio FRADEA en Albacete <sup>(88)</sup>; el Estudio OCTABAIX en Barcelona <sup>(106)</sup>; y los Estudios PEÑAGRANDE <sup>(107)</sup> y LEGANÉS en Madrid <sup>(108)</sup>.

Estos estudios se realizaron en pacientes de la comunidad y están basados en el diagnóstico de la fragilidad a partir de una adaptación de los criterios de Fried. Las condiciones que se relacionaron con la condición de fragilidad en estos estudios fueron: la edad avanzada, el sexo femenino, el bajo nivel educativo, la comorbilidad y la discapacidad.

En España se han realizado 2 estudios que incluyeron pacientes mayores institucionalizados <sup>(88,109)</sup>, con prevalencias de fragilidad más elevadas entre el 29,2% y el 53,7%.

<b>Tabla 8. Estudios españoles de prevalencia de fragilidad:</b>						
<b>Estudio</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>n</b>	<b>Edad (años)</b>	<b>Prevalencia de fragilidad</b>
<b>OCTABAIX</b> <sup>(106)</sup>	Ferrer et al.	2014	Barcelona	273	85	<b>Frágil 20,5%</b> Pre-frágil 54,2%
<b>FRADEA*</b> <sup>(88)</sup>	Abizanda et al.	2011	Albacete	993	≥70	<b>Frágil 16,9%</b> >85años: 26% hombres 36,2% mujeres 73,8% Pre-frágil 48,5%
<b>FRALLE</b> <sup>(105)</sup>	Jürschik et al.	2011	Lleida	523	>75	<b>Frágil 9,6%</b> Hombres 5,2% Mujeres 12,5% Pre-frágil 47%
<b>TSHA</b> <sup>(104)</sup>	Garcia et al.	2011	Toledo	2488	>65	<b>Frágil 8,4%</b> >85años: 27,3% Pre-frágil 41,8%
<b>PEÑAGRANDE</b> <sup>(107)</sup>	Castell et al.	2010	Madrid	814	>65a	<b>Frágil 10,3%</b> hombres 8,1% mujeres 11,9%
<b>LEGANÉS</b> <sup>(108)</sup>	Zunzunegui et al.	2008	Madrid	1699	>75a	hombres 9,3% mujeres 30,9%

\*Incluye también pacientes institucionalizados.

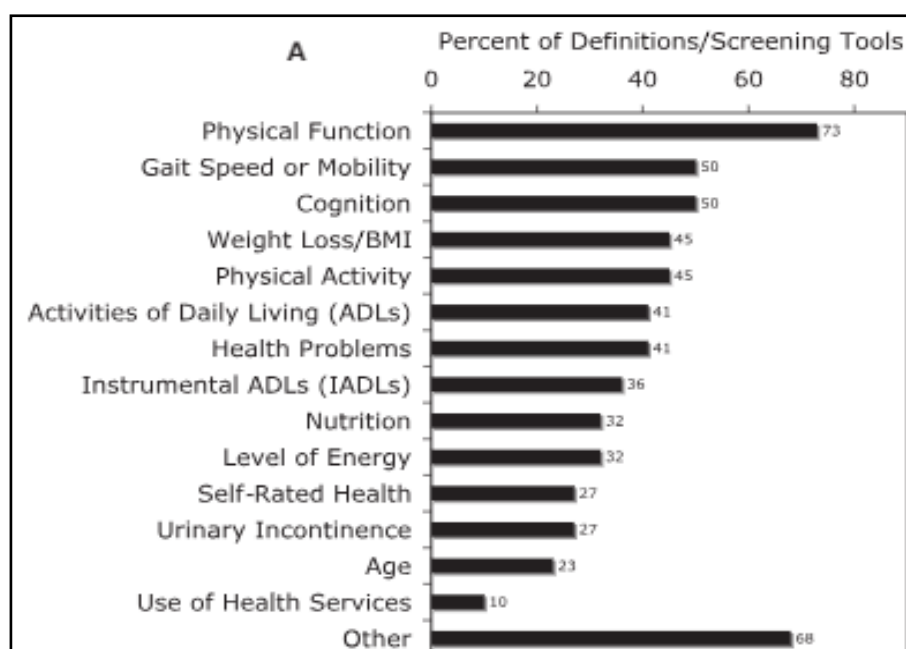
TSHA: Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable.

FRADEA: Fragilidad y Dependencia en Albacete.

### 1.3.8 INSTRUMENTOS PARA LA IDENTIFICACIÓN Y MEDICIÓN DE LA FRAGILIDAD.

Se han identificado más de 20 métodos basados en el fenotipo de fragilidad o el índice acumulativo de déficits para la estratificación del riesgo de fragilidad en la población mayor. En una revisión sistemática sobre la identificación de la fragilidad publicada en el año 2011 <sup>(80)</sup>, se incluyeron 22 artículos que incluían definiciones de fragilidad, herramientas de despistaje y mediciones de la severidad de la fragilidad.

Se obtuvo que los componentes más usados en la evaluación de la fragilidad eran: la función física, la velocidad de la marcha y el aspecto cognitivo (figura 13). Así también, se obtuvo que los resultados más importantes en salud fueron la mortalidad, la discapacidad y la institucionalización.



**Figura 12. Prevalencia de los factores que identifican la fragilidad en las definiciones y las herramientas de despistaje.**

Fuente: Tomada y modificada de Sternberg et al. <sup>(80)</sup>

En la Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG) en Barcelona (Abril 2018), se presentaron las recomendaciones sobre el uso de herramientas para despistaje y diagnóstico de Fragilidad propuestas por una iniciativa de Acción conjunta denominada ADVANTAGE <sup>(110)(111)</sup>, compuesta por 22 Estados Miembros (EM) y 35 organizaciones involucradas, cofinanciado por la Unión Europea y los EM, cuyo objetivo final es establecer un modelo europeo común para abordar la fragilidad y señalar los indicadores que deberán priorizarse en los próximos años a nivel europeo, nacional y regional.

El establecimiento de un nuevo “enfoque de prevención de fragilidad” sería la base de un modelo de gestión común de las personas mayores frágiles o en riesgo de desarrollar fragilidad en la Unión Europea.

En las tablas 9 y 10 se presentan los instrumentos recomendados para el despistaje y diagnóstico de fragilidad, en base a ADVANTAGE JA.

<b>Tabla 9. Herramientas recomendadas para el Cribado de fragilidad por ADVANTAGE JA.</b>			
Herramienta	Referencia original	Descripción	Tiempo
Clinical Frailty Scale	Rockwood et al. Can Med Assoc J. 2005	Descripción simple del estado de fragilidad de una persona.	5 min
Edmonton Frail Scale	Rolfson et al. Age Ageing. 2006	Test Timed Up and Go, test del reloj, dibujo. 7 preguntas.	<5 min
FRAIL index	Morley et al. J Am Med Dir Assoc. 2003	5 items: Fatigue, Resistance, Ambulance, Illness, Loss of weight	<10 min
Inter-Frail	Bari et al. Arch Gerontol Geriatr. 2007	Preguntas Si/No 1 Item de discapacidad y 10 de fragilidad.	10 min
Prisma-7	Raiche et al. Arch Gerontol Geriatr. 2007	Cuestionario auto-informado. 7 items: datos demográficos y rendimiento físico.	5 min
Sherbrooke Postal Questionnaire	Hebert et al. Age and Ageing. 1996	Cuestionario auto-informado. 6 items: vivir solo, memoria, polifarmacia, movilidad, déficit sensorial.	<5 min
Short Physical Performance Battery (SPPB)	Guralnik et al. J Gerontol. 1994	3 dimensiones: balance, deambulaci3n y debilidad.	<10 min
Study of Osteoporotic Fractures Index (SOF)	Ensrud et al. Arch Intern Med. 2008	3 items: P3rdida de peso, bajo nivel de energ3a, incapacidad para levantarse de una silla.	<5min

Fuente: Tomada y modificada de Rodriguez Mañas. <sup>(111)</sup>

<b>Tabla 10. Herramientas recomendadas para el Diagnóstico de fragilidad por ADVANTAGE JA.</b>			
Herramienta	Referencia original	Descripción	Tiempo
Frailty Index of accumulative deficits	Mitnitsky et al. Sci world J. 2001	Número de déficits presentes/número de déficits medidos	20-30 min
Frailty phenotype	Fried et al. Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001	5 ítems: pérdida de peso, baja actividad física, agotamiento, lentitud, debilidad.	5 min
Frailty Trait Scale (FTS)	García-García et al. J Am Med Dir Assoc. 2004	7 dimensiones: Balance energético y nutrición; actividad; sistema nervioso; vascular; debilidad; resistencia; lentitud	20 min

*Fuente:* Tomada y modificada de Rodríguez Mañas. <sup>(111)</sup>

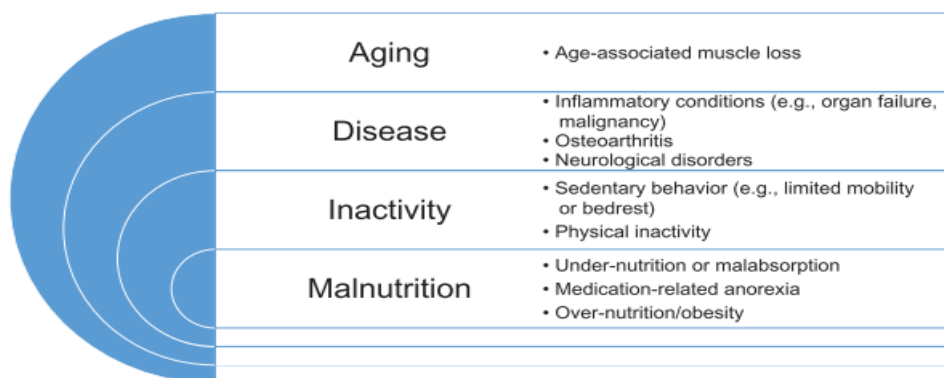
## 1.4 ASOCIACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y SARCOPENIA.

### 1.4.1 DEFINICIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA DE LA SARCOPENIA:

Actualmente el estudio de la sarcopenia en el adulto mayor ha cobrado gran relevancia, no solo por su alta prevalencia y su asociación con otras enfermedades y condiciones, sino también porque ha demostrado ser un gran predictor de eventos adversos (trastornos de la movilidad, mayor riesgo de caídas y fracturas, deterioro de la capacidad de realizar actividades cotidianas, discapacidad, pérdida de independencia y mayor riesgo de muerte) <sup>(112-115)</sup>, además de los importantes gastos sanitarios que origina. <sup>(116,117)</sup>

El Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP), estableció en el año 2010 una definición clínica práctica de la sarcopenia relacionada con la edad <sup>(117)</sup> como un “síndrome caracterizado por la pérdida gradual y generalizada de la masa y la fuerza muscular esquelética, con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad”.

Posteriormente, a raíz de la nueva evidencia clínica y científica, en el año 2018 se llevó a cabo un nuevo consenso (EWGSOP2) en el que Cruz-Jentoft JA et al. <sup>(118)</sup> ponen de manifiesto el reconocimiento de la sarcopenia como *enfermedad muscular*, incluida en la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), que se relaciona con el envejecimiento aunque su desarrollo ocurra en etapas más tempranas, y que se origina a partir de la interacción de múltiples factores (Figura 13).



**Figura 13. Factores asociados con la etiología y desarrollo de sarcopenia.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Cruz-Jentoft et al. <sup>(118)</sup>

Dentro de los factores asociados con el desarrollo de la sarcopenia, cabe destacar:

- **Actividad física y Nutrición:**

El estilo de vida y el factor nutricional, son los factores modificables con mayor relevancia por su papel como posibles dianas terapéuticas. Esto se explica porque la inactividad física y el menor consumo de proteínas en la dieta favorecen una menor síntesis proteica y dan lugar a un incremento del catabolismo proteico-energético, situaciones que condicionan la pérdida de masa muscular y la pérdida de su función.

Algunos estudios sugieren que la síntesis de proteínas tras una carga de aminoácidos, podría estar mitigada en las personas mayores. Esto ocurre sobre todo cuando la ingesta de aminoácidos es escasa <sup>(119,120)</sup>. Por el contrario, cuando se administra una ingesta con alto contenido de proteínas y, más aún, si esta se combina con ejercicios físicos de resistencia, se observa un gran incremento de la síntesis proteica mostrando el efecto interactivo entre la ingesta de proteínas y la actividad física. <sup>(121,122)</sup>

- **Mecanismos de Inflamación:**

La sarcopenia en presencia de enfermedad, se ha reconocido como un estado inflamatorio, exacerbado por la presencia de citokinas, estrés oxidativo, resistencia a la insulina y anorexia, que perpetúan la degradación de las proteínas musculares <sup>(123-125)</sup> y favorecen el estado de malnutrición y la caquexia.

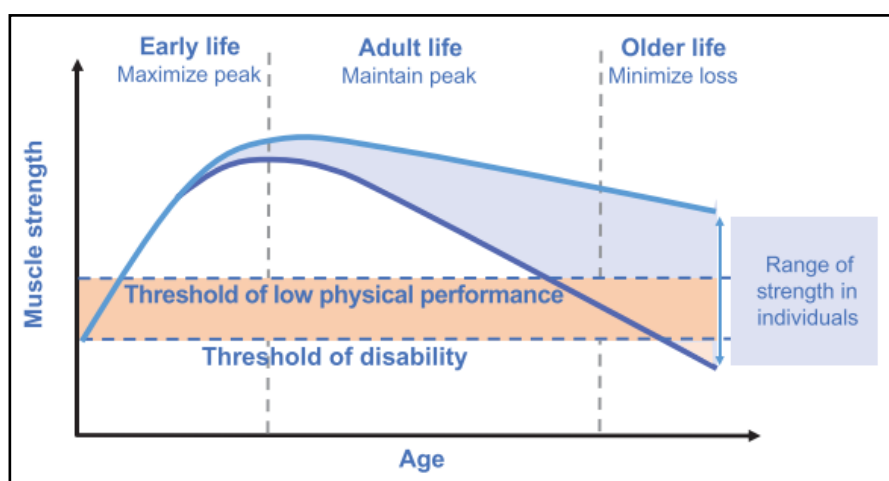
La caquexia ha sido definida recientemente como un síndrome metabólico asociado a una enfermedad subyacente, caracterizado por la pérdida muscular con o sin pérdida de masa grasa <sup>(126)</sup>. Esta condición representa un estado de consunción grave que acompaña a enfermedades como el cáncer, la miocardiopatía congestiva o la nefropatía terminal <sup>(127)</sup>.

### 1.4.2 FUERZA MUSCULAR COMO FACTOR DETERMINANTE DE SARCOPENIA:

Otra de las grandes aportaciones del consenso del EWGSOP2 fue la identificación de la *fuerza muscular* como el factor más importante y fiable de la función muscular, incluso más que la masa muscular. Así, para prevenir o retrasar el desarrollo de sarcopenia, el EWGSOP2 propone distintos objetivos para cada etapa de la vida que van dirigidos a potenciar la fuerza muscular en la juventud, mantener la fuerza muscular en la edad adulta y minimizar su pérdida en la edad avanzada (Figura 14).<sup>(118)</sup>

Por ello, es especialmente importante tener en cuenta que la actividad física disminuida que acompaña ciertas condiciones y enfermedades crónicas, contribuirá también con el incremento de esta enfermedad.

Existen fenómenos musculares que han explicado su desarrollo a partir de la atrofia muscular progresiva (pérdida de las fibras musculares tipo II y de las neuronas motoras), infiltración de tejido graso y cambios bioenergéticos de las células musculares<sup>(128)</sup>. Estos fenómenos explicarían la disminución de la fuerza muscular, así como la pérdida de la calidad o de la masa muscular, que caracterizan esta enfermedad.



**Figura 14. Fuerza muscular a lo largo de la vida. Estrategias para la prevención de la sarcopenia.**

Fuente: Tomada y modificada de Cruz-Jentoft et al.<sup>(118)</sup>

### 1.4.3 CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA:

Se debe sospechar la presencia de sarcopenia en el momento en que una persona mayor expresa síntomas como la sensación de debilidad, una velocidad lenta para caminar, caídas de repetición, dificultades para los traslados (ponerse de pie) o la pérdida de peso<sup>(118)</sup>. Es entonces cuando se considera oportuno realizar un cribado de sarcopenia.

Para el cribado y diagnóstico de sarcopenia se ha propuesto un algoritmo basado en la estrategia F-A-C-S (Find cases, Assess, Confirm, Severity) que se muestra en la figura 15.

- **Cribado:**

Para el cribado (*Find cases*) se ha recomendado el cuestionario autorreferido SARC-F<sup>(129)</sup>, basado en 5 factores (limitación en la fuerza, deambulación, levantarse de una silla, subir escaleras y la presencia de caídas). Este cuestionario ha demostrado tener una baja-moderada sensibilidad y una muy alta especificidad para predecir la disminución de la fuerza muscular.<sup>(130)</sup>

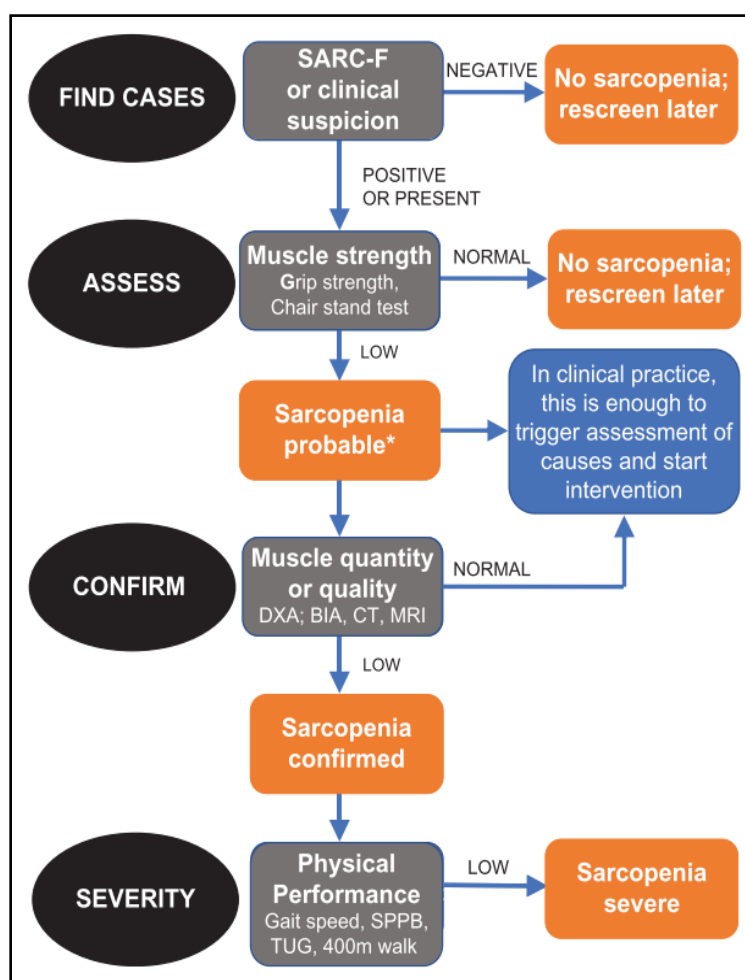
- **Evaluación de la Sarcopenia:**

De ser el cribado positivo, se deberá evaluar la sarcopenia (*Assess*) mediante la valoración de la *fuerza muscular* (fuerza de prensión disminuida o prueba de ponerse de pie de una silla), con lo cual se podrá establecer una “*probable sarcopenia*”, que justifica una mayor evaluación de las posibles causas y el establecimiento de un plan de intervención.<sup>(118)</sup>

Pese a que las extremidades inferiores son más importantes en el desempeño de la función física y la marcha, la fuerza de prensión se ha correlacionado bien con los resultados más relevantes en salud<sup>(117)</sup>. Otras medidas de fuerza muscular son la flexoextensión de la rodilla y el flujo espiratorio máximo (este último no se recomienda como medición aislada por falta de evidencia).

- **Confirmación del diagnóstico de Sarcopenia:**

La confirmación final del diagnóstico requiere evaluar la masa o calidad del músculo. Para ello, La TC (Tomografía Computarizada) y RMN (Resonancia Magnética) son las pruebas de referencia, no invasivas, utilizadas en el área de investigación. Su coste elevado, el acceso limitado y la exposición a la radiación son los principales limitantes de su uso, considerándose como alternativas la DEXA (de elección) o el uso de bioimpedanciometría, una prueba de bajo coste y fácil de realizar, que ha demostrado ser una buena alternativa portátil a la DEXA y con alta correlación con las pruebas de RMN.<sup>(117)</sup>



**Figura 15. Algoritmo propuesto para el cribado, diagnóstico y evaluación de la severidad de la sarcopenia. Estrategia F-A-C-S (Find, Assess, Confirm, Severity).**

*Fuente:* Tomada y modificada de Cruz-Jentoft et al.<sup>(118)</sup>

#### 1.4.4 BAJO RENDIMIENTO FÍSICO COMO MARCADOR DE SEVERIDAD DE LA SARCOPENIA:

Ante la presencia de los 2 factores previos descritos (disminución de la fuerza muscular y de la masa/calidad del músculo) y para conocer el impacto funcional que genera en el anciano, se ha propuesto la medición de la *función física* como indicador de severidad<sup>(118)</sup>. Las pruebas de función física más relevantes son la *velocidad de la marcha* y el *SPPB* (Short Physical Performance Battery), cuyos puntos de corte se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11. Puntos de corte para la evaluación de la fuerza muscular y severidad de la sarcopenia. EWGSOP2.**

Test	Cut-off points for men	Cut-off points for women
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low strength by chair stand and grip strength		
Grip strength	<27 kg	<16 kg
Chair stand	>15 s for five rises	
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low muscle quantity		
ASM	<20 kg	<15 kg
ASM/height <sup>2</sup>	<7.0 kg/m <sup>2</sup>	<6.0 kg/m <sup>2</sup>
EWGSOP2 sarcopenia cut-off points for low performance		
Gait speed	≤0.8 m/s	
SPPB		≤8 point score
TUG		≥20 s
400 m walk test		Non-completion or ≥6 min for completion

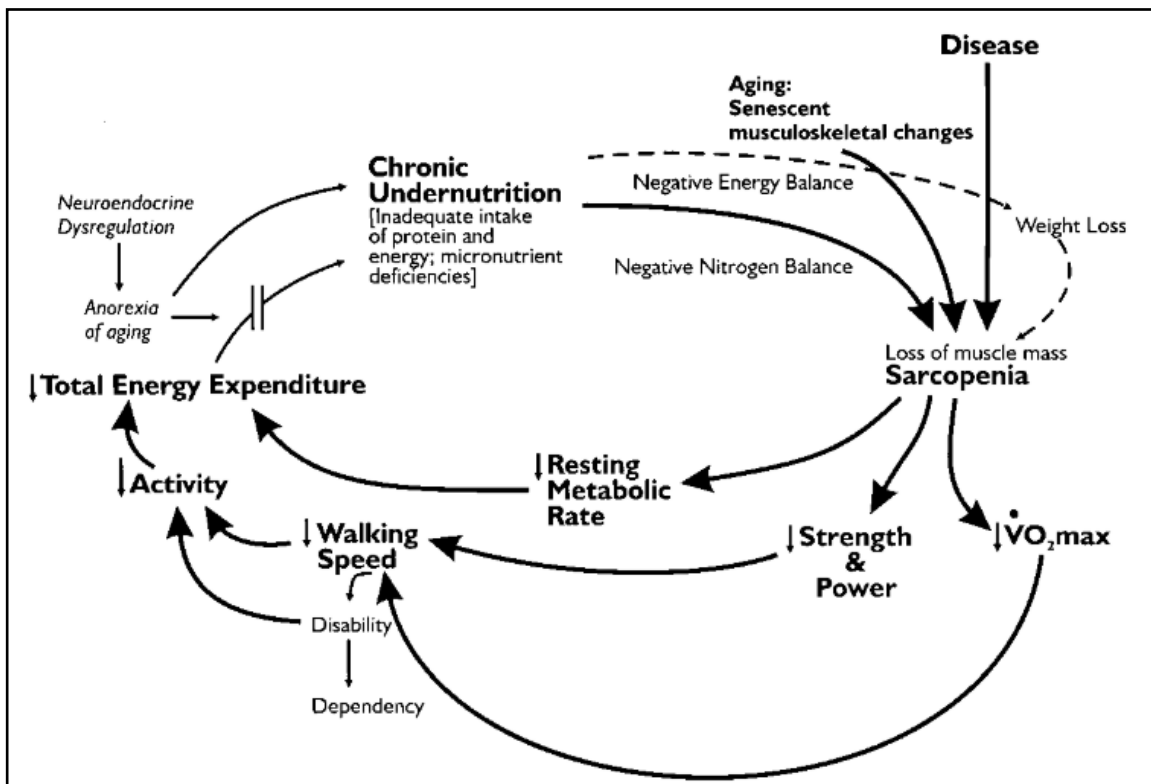
Fuente: Tomada y modificada de Cruz-Jentoft et al.<sup>(118)</sup>

### 1.4.5 SARCOPENIA COMO FACTOR CONTRIBUYENTE DE FRAGILIDAD:

La fragilidad se ha visto intrínsecamente relacionada con la sarcopenia, habiéndose sugerido que esta última podría ser sustrato de la fragilidad física, como muestra Fried et al. <sup>(73)</sup> en el círculo vicioso de la fragilidad (figura 16).

Pese a que ambas condiciones se superponen y comparten algunos criterios (fuerza de prensión y velocidad de la marcha disminuidas), Cruz-Jentoft et al <sup>(117)</sup> afirma que aunque “la mayoría de personas mayores frágiles presentan sarcopenia, solo algunas de las personas con sarcopenia, son también frágiles”.

La fragilidad es pues, un síndrome geriátrico multidimensional en la que el factor físico es solo una de sus dimensiones, mientras que la sarcopenia es una enfermedad del músculo esquelético y un factor contribuyente de la fragilidad física. <sup>(117)</sup>



**Figura 16. Círculo vicioso de la fragilidad. Hipótesis que muestra los distintos mecanismos que explican los signos y síntomas de la fragilidad.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Fried et al. <sup>(73)</sup>

## **1.5 FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

### **1.5.1 PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN LA ERC.**

Aunque la ERC en general y particularmente la ERCA se han asociado con el deterioro del estado de salud y la función física <sup>(131–135)</sup>, existen pocos estudios que evalúan la asociación entre fragilidad y ERC. En una revisión sistemática sobre fragilidad en pacientes con ERC sin tratamiento renal sustitutivo <sup>(29)</sup>, se obtuvieron 7 estudios que analizaban dicha asociación, de los cuales solo 2 evaluaban resultados en salud (Tabla 12).

El estudio más grande utilizó datos de la Tercera Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición (NHANES III) <sup>(131)</sup> publicados en el 2009. Dicho estudio examinó la asociación entre fragilidad -definida por el fenotipo de Fried- y la ERC -definida por el FGe y la creatinina sérica-. Según los resultados de esta encuesta, la fragilidad se asoció con todos los estadios de la ERC, particularmente con los estadios más avanzados.

El riesgo de fragilidad mostró ser dos veces más alto en los pacientes con ERC en los primeros estadios; y hasta 6 veces mayor en los pacientes en estadios moderado-severo (FG estimado  $<45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Cabe destacar que tanto la fragilidad como la ERC, ambas condiciones se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad.

En pacientes en HD, se han documentado prevalencias de fragilidad en torno al 42% (35% en individuos jóvenes y 50% en edades avanzadas), utilizando el fenotipo de Fried. Estos pacientes frágiles tuvieron un riesgo de mortalidad y de hospitalización de 2,6 veces y 1,45 veces mayor, respectivamente, independiente de la edad y la comorbilidad. <sup>(64,128,136,137)</sup>

**Tabla 12. Estudios sobre fragilidad y ERC**

Primer Autor:	Edad (años):	n°:	Asociación:	Criterio de fragilidad/ evaluación física:	Función renal en la definición final del estudio:	Factores analizados:	Análisis (IC 95%):
<b>ERC y fragilidad asociados con resultados clínicos:</b>							
Wilhelm-Leen	≥20	10256	Frailidad y ERC asociadas a mortalidad.	Criterios de Fried modificados	FGe <45 *	Mortalidad en pacientes frágiles con ERC Fragilidad ERC estadio 1-2 Fragilidad ERC estadio 3a Fragilidad ERC estadio 3b-5	HR 2.0 (1.5-2.7) OR 2.21 (1.49-3.28) OR 2.48 (1.57-3.93) OR 5.88 (3.40-10.16)
Roshanravan	≥18	336	Fragilidad asociada a FGe disminuido y alto riesgo de mortalidad o entrada en diálisis.	Criterios de Fried modificados	FGe <90 o albuminuria	Fragilidad asociada con muerte o diálisis Fragilidad con FGe 30-44* Fragilidad con FGe <30*	HR 2.5 (0.9-2.87) HR 2.1 (1.0-4.7) HR 2.8 (1.3-6.3)
<b>Asociación de ERC y fragilidad:</b>							
Odden	Evento cardiaco previo	954	ERC asociada con limitación funcional y capacidad para el ejercicio disminuida.	Capacidad de ejercicio y funcional	Aclaramiento de creatinina <60 ml/min	Limitación física con FGe 60-90* Limitación física con FGe <60* CE baja con Acl. creatinina 60-90ml/min CE baja con Acl. creatinina < 60 ml/min	HR 1.0 (0.7-1.5) OR 2.0 (1.3-3.1) OR 2.3 (1.3-3.8) OR 6.7 (3.8-11.8)
Shlipak	>65 No institucionalizados	5808	Insuficiencia renal asociada con fragilidad en adultos mayores de la comunidad.	Criterios de Fried	Hombres: Cr > 1.5 mg/ml Mujeres: Cr >1.3 mg/ml	Fragilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica	OR 1.76 (1.28-2.41)
Fried	70-79 Sin limitación funcional	2135	ERC asociada con deterioro físico.	Limitación física	FGe <60 *	Limitación funcional en pacientes con ERC (FGe <60*)	HR 1.30 (1.08-1.56)
Bowling	≥65 Comunidad	357	ERC asociada con declive funcional.	ABVD, AIVD	FGe <60 *	Declive AIVD con FGe<45* Declive ABVD con FGe <45*	OR 3.12 (1.38-7.06) OR 3.78 (1.36-9.77)
Lattanzio	Pacientes hospitalizados	486	Disminución de función renal asociada con pobre desempeño físico.	SPPB	FGe <60 *	Puntuación baja en el SPPB y FGe	B=0.49 (0.18-0.66), p=0.003

\*FGe expresado en mL/min/1.73m<sup>2</sup>.  
OR: odds ratio. HR: hazard ratio.

Cr: Creatinina sérica. AIVD Actividades instrumentales de la vida diaria. ABVD: Actividades básicas de la vida diaria. CE: Capacidad de Ejercicio. SPPB: Short Physical Performance Battery.  
Fuente: Tomada y modificada de Walker et al. (29)

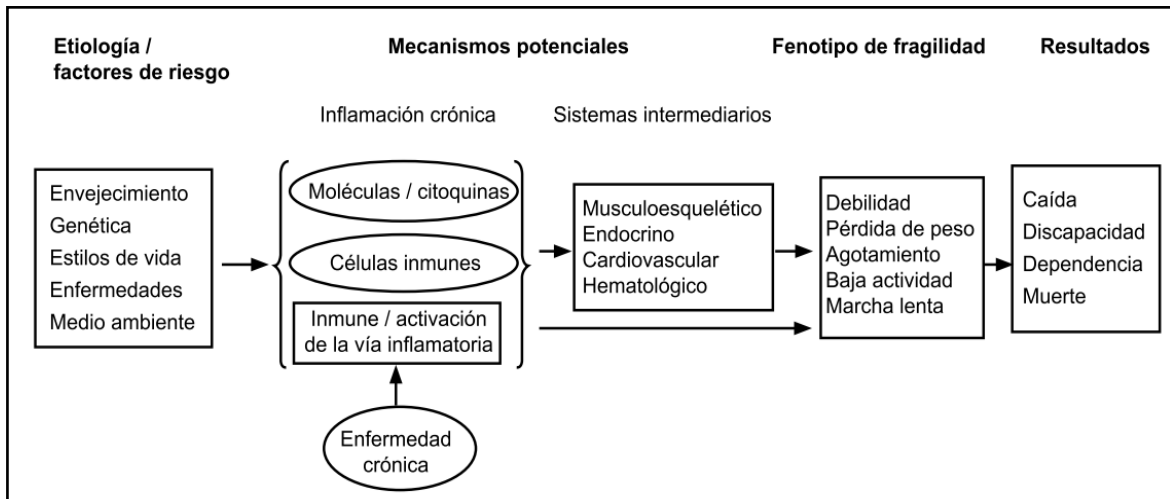
Así también, los resultados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) <sup>(60)</sup> realizado en una cohorte de 15 792 individuos de edades entre 45-64 años, muestran que el FGe reducido ( $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ) fue más común en los individuos frágiles, con una proporción mucho mayor cuando se estimó la función renal usando el FGe medido por cistatina en comparación con el medido por creatinina (77% frente a 45%). Lo mismo ocurrió cuando se comparó las distintas categorías de albuminuria, encontrándose una fuerte asociación entre la albuminuria y la fragilidad. En base a estos resultados, se sugirió que el FGe medido por cistatina-C podría ser un mejor marcador de la función renal en pacientes frágiles.

Es importante señalar que cuando se representa la mortalidad en función del FGe (basado en la concentración sérica de creatinina), se observa una curva en forma de U, en la que los valores de FGe más bajos y más altos se asocian con una mayor mortalidad. Este efecto es más prominente en octogenarios y podría explicarse en base a la sarcopenia, que justifica los valores más altos de FGe en pacientes con menor masa muscular y malnutrición. <sup>(138)</sup>

### 1.5.2 MECANISMOS POTENCIALES DE FRAGILIDAD EN EL PACIENTE MAYOR CON ERC.

Los mecanismos biológicos que sustentan la asociación entre ERC y fragilidad no han sido del todo aclarados, pero se ha propuesto que ambas condiciones comparten determinados factores o alteraciones fisiopatológicas, que ligados al envejecimiento, a los fenómenos de inflamación, enfermedad vascular y disminución de la densidad ósea, favorecerían la progresión hacia el estado de fragilidad. (Figura 17)

Se detallan a continuación los mecanismos que favorecen la aparición de fragilidad y que dan lugar al síndrome de fragilidad en el adulto mayor con ERC:



**Figura 17. Patogénesis del síndrome de fragilidad: mecanismos subyacentes y vías hipotéticas que conducirían a la fragilidad.**

*Fuente:* Tomada y modificada de Tello. <sup>(139)</sup>

- **MALNUTRICIÓN Y SARCOPENIA:**

La asociación entre malnutrición y la ERC es de origen multifactorial. Los principales mecanismos que contribuyen a su desarrollo radican en la hiporexia, las restricciones en la dieta, la pérdida de nutrientes (en los pacientes sometidos a diálisis) y al estado de inflamación asociado a alteraciones hormonales y del catabolismo.<sup>(14,27)</sup>

La hiporexia es consecuencia del estado inflamatorio, del trastorno metabólico, y de la uremia. Se ha descrito en los pacientes renales el “Síndrome de Desgaste Proteico-Energético” que ocurre a partir del deterioro de la función renal, la retención de toxinas urémicas, la comorbilidad, el estado hipercatabólico y las alteraciones metabólicas secundarias a la enfermedad, que en el seno de la inflamación y la baja ingesta, favorecerían la ocurrencia de eventos adversos como infecciones, enfermedad cardiovascular, depresión, fragilidad y una mayor mortalidad.<sup>(61,65,140,141)</sup>

Tanto la hiporexia como las restricciones estrictas en la dieta a las que suelen ser sometidos estos pacientes, son un claro factor precipitante de malnutrición, que potencia la pérdida de fuerza y masa muscular, y guardan relación con el deterioro del desempeño funcional en los mayores y con los estados de caquexia.<sup>(117,118,142–144)</sup>

- **ANEMIA:**

La anemia representa un estado de oxigenación deficiente de los tejidos que se manifiesta en una baja energía, empeoramiento cognitivo y en la disminución del rendimiento físico<sup>(14,51,145,146)</sup>. Los estudios previos en los que se ha señalado la asociación de deterioro funcional y ERC, apuntan como posibles mecanismos la anemia, malnutrición, las fracturas (que favorecen la inmovilidad), la inflamación y la enfermedad cardiovascular.

La anemia se traduce en la incapacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria de forma autónoma y se ha vinculado con una peor evolución clínica, el riesgo cardiovascular incrementado y el deterioro de la calidad de vida.<sup>(145,147)</sup>

- **ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y DETERIORO COGNITIVO:**

La ERC se ha asociado con un incremento del riesgo de deterioro cognitivo (DC) en los distintos estadios de la enfermedad renal <sup>(148)</sup>, mostrando prevalencias de DC y demencia hasta dos veces más alta en los sujetos con ERC, que la que existe en la población general <sup>(149)</sup>. En la actualidad se considera que la ERC podría ser un factor de riesgo para ambos, el deterioro cognitivo y la demencia. <sup>(150,151)</sup>

Los mecanismos de asociación no están del todo aclarados, pero se ha atribuido un origen multifactorial que involucra la enfermedad vascular y específicamente la enfermedad cerebrovascular. <sup>(38,51,134,148,152,153)</sup>

Los estudios de imágenes por Resonancia Magnética (RM) cerebral han mostrado una mayor prevalencia de infartos cerebrales subclínicos <sup>(154)</sup> y lesiones profundas en la sustancia blanca <sup>(155)</sup>. Tomando en cuenta el mayor riesgo de ictus en estos pacientes y una mayor asociación con la demencia vascular que con la enfermedad de Alzheimer <sup>(51)</sup>, resulta razonable atribuir a la enfermedad cerebrovascular un rol relevante en esta asociación. De hecho, se ha visto que los pacientes mayores con alta carga de enfermedad vascular tienen mayor riesgo de desarrollar déficits cognitivos de distinto grado de severidad, que abarcan desde el deterioro cognitivo vascular (DCV) a la demencia vascular y sus categorías.

Otros mecanismos con un rol importante en su desarrollo parecen estar mediados por la inflamación, anemia, uremia, malnutrición y déficit de micronutrientes, alteraciones del metabolismo lipídico y de la homocisteína y la sarcopenia. <sup>(37,51)</sup>

Respecto al papel de la inflamación, se ha visto que pese a que durante el proceso de envejecimiento cerebral se producen cambios estructurales y funcionales, que repercuten en la función sináptica, en los transportadores proteicos y en la función mitocondrial <sup>(156)</sup>, en presencia de inflamación -tanto local como sistémica-, las microglías o células encargadas de la inmunidad del sistema nervioso central, se convierten en células hiperreactivas que generan daño e incluso muerte neuronal, con mayor afectación en los sistemas neuronales de metabolismo elevado como las zonas del hipocampo <sup>(156)</sup>. Estos fenómenos de inflamación han sustentado algunos estudios

que señalan a la ERC como un factor acelerador potencial, capaz de añadir hasta 5 años al proceso de envejecimiento a quienes lo padecen, y que se relaciona con una disminución del envejecimiento exitoso. <sup>(51)</sup>

En el estudio neuropsicológico se han reconocido algunos déficits característicos del deterioro cognitivo vascular (DCV) como la disfunción ejecutiva, el déficit en el lenguaje y el razonamiento visuoespacial, así como la preservación relativa del recuerdo tardío en los test <sup>(157)</sup>. La disfunción ejecutiva se considera más habitual y relevante en comparación con el déficit de memoria y del lenguaje.

Actualmente no hay consenso sobre cuál es la herramienta ideal para cribar el DCV, existiendo una amplia variedad de test que son útiles en la práctica clínica y que se enfocan en los déficits característicos del DCV <sup>(158)</sup>, como la *disfunción ejecutiva* (lentitud del procesamiento de información, déficit en la capacidad para mantener/manipular información); el *déficit del lenguaje* (dificultad para pensar en palabras comunes mientras se habla, errores en el habla, ortografía y escritura); *déficit del procesamiento visuoespacial* (incapacidad para reconocer las caras u objetos comunes a pesar de una buena agudeza visual); *afectación de la memoria* (deterioro de la habilidad para adquirir y recordar nueva información manifestado por preguntas o conversaciones repetitivas, olvido de eventos). Algunos autores señalan la disfunción ejecutiva como un criterio esencial.

Algunas herramientas utilizadas han sido el test “Montreal Cognitive Assessment” (MoCA), el “Mini-Mental State Examination” (MMSE), el test del Reloj, el “Trail-making Test” (TMT), el “Brief Memory and Executive Test” (BMET) y el “Addenbrooke's Cognitive Examination” (ACE). Una revisión sistemática que compara la utilidad y precisión diagnóstica de los test más utilizados (MoCA, MMSE, BMET y el test del reloj), sugiere que el test MoCA podría ser el test más confiable y preciso para diferenciar la demencia vascular y el deterioro cognitivo leve vascular. <sup>(157)</sup>

Pese a ello, la distinción del DCV respecto a otras casusas de deterioro cognitivo sigue planteando dificultades en la práctica clínica, habiéndose observado que hasta en un tercio de los pacientes diagnosticados de demencia vascular, el estudio anatómo-patológico revela enfermedad de Alzheimer. <sup>(159)</sup>

- **ENFERMEDAD MINERAL ÓSEA. METABOLISMO DEL CALCIO Y VITAMINA D:**

El remodelado óseo anormal, junto con los distintos mecanismos que involucran las alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y la vitamina D, conllevan a una arquitectura ósea alterada. Esta condición, se ha relacionado con un mayor riesgo de caídas y con el desarrollo de fracturas óseas.

Existen estudios en los que se destaca una alta prevalencia de fractura de cadera en pacientes con ERC con FG por debajo de  $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  <sup>(14,38,51)</sup>. Los mecanismos implicados involucran la hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D y acidosis metabólica.

En los últimos años también se ha asociado el gen Klotho, cuyo principal mecanismo de acción, al parecer, consiste en potenciar la actividad de los factores de crecimiento fibroblásticos, especialmente el FGF23 (factor de crecimiento de fibroblastos-23). La expresión disminuida del Klotho se ha asociado con la calcificación vascular y ectópica, osteoporosis, descenso de la fosfaturia y aumento de fósforo, hormona paratiroidea y calcitriol, envejecimiento prematuro, apoptosis, y progresión de la ERC <sup>(160)</sup>. El gen Klotho se ha implicado además en la patología cardiovascular y en la progresión de la fragilidad. <sup>(152,161)</sup>

- **DETERIORO FUNCIONAL:**

Para conocer la situación funcional del adulto, se suelen evaluar las actividades básicas, instrumentales y la movilidad. La realización de las actividades instrumentales requiere una adecuada capacidad tanto de la función física como cognitiva, y está relacionada con la independencia del anciano en sus actividades cotidianas.

La ERC se ha relacionado con el deterioro funcional y con las limitaciones en la movilidad, sobre todo en los estadios más avanzados <sup>(162)</sup>, habiéndose relacionado las cifras de FG más bajas con la dependencia en al menos 2 de las actividades básicas de la vida diaria. <sup>(38,145,163-166)</sup>

El deterioro funcional que ocurre en la ERC suele ser de origen multifactorial y tiene lugar a partir de distintos mecanismos, dentro de los que cabe destacar: <sup>(71,118,130,138,164-166)</sup>.

- *Las alteraciones fisiopatológicas que ocurren como parte de la propia enfermedad* (disminución del FGe, trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base, retención de toxinas urémicas, fenómenos de inflamación acelerada, daño vascular, alteraciones del metabolismo óseo).
- *Las condiciones secundarias a las alteraciones previamente descritas* (anemia, malnutrición, fenómenos de arterioesclerosis, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, estados de encefalopatía, deterioro cognitivo, malnutrición, sarcopenia, enfermedad osteoarticular).
- *Las complicaciones añadidas* como el ingreso hospitalario, síndrome de inmovilidad, caídas, fracturas, institucionalización, entre otros.

Todos los mecanismos mencionados en este apartado, guardan estrecha relación con el desarrollo del deterioro funcional en el adulto mayor y están vinculados con el desarrollo de fragilidad.

#### • INFLAMACIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO:

En la ERC se ha evidenciado que existe un gasto energético incrementado en reposo, relacionado con los fenómenos de inflamación, habiéndose evidenciado una respuesta inflamatoria activa en el 30-50% de los pacientes prediálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal, y que se ha relacionado con la mayor ocurrencia de eventos adversos. <sup>(170)</sup>

Esta situación de hipermetabolismo en reposo, considerado posible biomarcador del envejecimiento no saludable <sup>(171)</sup>, explica la elevación de algunos factores pro-inflamatorios en sangre, asociados con la mayor probabilidad de desarrollar fragilidad. <sup>(14,51,172)</sup>

Es por ello que, como se ha mencionado previamente, la ERC representa un estado pro-inflamatorio, con niveles sanguíneos más elevados de PCR y factores pro-coagulantes como el factor VIII y el D dímero. Estas sustancias dan lugar a la activación de citocinas fuertemente vinculadas con la patogénesis de la inflamación en el proceso de envejecimiento, las llamadas SASP (*Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia*), fundamentalmente IL-1, IL-6, IL-8, FNT alfa, relacionadas con el estado de hipercatabolismo y con la pérdida de la fuerza/masa muscular, ambos vinculados con el desarrollo de sarcopenia, caquexia y con el deterioro funcional que ocurre en la ERC. (65,170,173,174)

Es importante también recordar que los fenómenos de inflamación se han relacionado con el mayor estrés oxidativo, uno de los mayores contribuyentes del envejecimiento biológico, que explica el estado de activación de la glicación y oxidación de proteínas -AGEs (*Productos Finales de Glicación Avanzada*) y AOPPs (*Productos Avanzados de Oxidación Proteica*)- , que perpetúan la inflamación e inducen aterosclerosis acelerada, relacionados con una peor evolución de la enfermedad.

Otros fenómenos relacionados con la inflamación sistémica en estos pacientes se han vinculado con la reducción de las células progenitoras endoteliales, que ocurre en los estados de uremia y que juega un rol importante en los fenómenos de reparación del daño vascular; así como también la menor expresión del gen Klotho, potente inhibidor de la calcificación vascular, considerado en la actualidad un gen con propiedades anti-envejecimiento; y la acumulación de determinadas señales de estrés endógeno denominadas DAMPS (*Patrones Moleculares Asociados a Peligro*).<sup>(170)</sup>

También se han descrito otros mecanismos inflamatorios observados con mayor énfasis en los pacientes en diálisis respecto a los controles, entre cuyas causas se han señalado la presencia de acceso vascular, la incompatibilidad de las membranas de diálisis, la contaminación de las soluciones de diálisis o el uso de hierro intravenoso<sup>(170)</sup>. Entre los fenómenos observados se ha visto un mayor acortamiento de los telómeros y la disbiosis intestinal, que junto con la translocación del microbioma intestinal debido a la mayor permeabilidad de la pared intestinal, dan lugar al paso de bacterias a la sangre donde inducen mayor inflamación sistémica.

- **COMORBILIDAD:**

La comorbilidad es un factor destacable que contribuye de forma significativa con el desarrollo de la fragilidad en la población con ERC, al vincular distintas condiciones médicas, algunas relacionadas con la etiología de la enfermedad renal y otras que surgen como consecuencia de los cambios fisiopatológicos que ocurren conforme progresa la enfermedad (Tabla 3). <sup>(10,14,35,45,86,161)</sup>

Los factores de riesgo cardiovascular, altamente prevalentes en la población mayor con ERC, se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, más alto conforme disminuye la función renal hacia los estadios más avanzados. <sup>(175)</sup>

Algunas explicaciones que se han propuesto para justificar este incremento del riesgo de eventos vasculares en los estadios avanzados se han relacionado con los fenómenos de inflamación y con el estrés oxidativo, que dan lugar a la formación de la placa de ateroma y su ruptura <sup>(176)</sup>. Otros mecanismos parecen estar asociados con los trastornos del metabolismo mineral óseo, implicado en la patogénesis de la enfermedad coronaria y vascular en los pacientes con ERC. <sup>(177)</sup>

Todo ello aumentaría la vulnerabilidad de estos sujetos y contribuiría con el mayor riesgo de sufrir ingresos hospitalarios, presentar mayor deterioro funcional, institucionalización, o una mayor mortalidad.

### 1.5.3 INTERVENCIÓN EN FRAGILIDAD.

#### I. PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA FRAGILIDAD:

Hoy por hoy se ha considerado que la fragilidad es el principal elemento sobre el que pueden actuar las autoridades sanitarias para promover el envejecimiento saludable de la población.

En el ámbito de la investigación, existen importantes proyectos a nivel Europeo sobre la fragilidad y la prevención de la dependencia en pacientes ancianos (Frailclinic, Frailomic y Frailtools), teniendo como principal objetivo el descubrimiento de tratamientos que permitan revertir el estado de fragilidad. En Madrid se coordina actualmente la Acción Conjunta Europea sobre Prevención de la Fragilidad en Mayores, con el fin de establecer un plan estratégico para el abordaje de este problema a nivel europeo.

Como parte de las intervenciones respecto a la prevención y el manejo de la fragilidad, existe la necesidad de una visión global del adulto mayor, que permita establecer una intervención multimodal. En este sentido, la evaluación del paciente deberá incluir: <sup>(178-180)</sup>

- **El reconocimiento de la complejidad clínica del paciente:** Teniendo en cuenta que el incremento de las enfermedades crónicas constituye un reto para el sistema de salud, es preciso un enfoque asistencial basado en el abordaje multidimensional del paciente, en el que se tomen en cuenta las enfermedades crónicas concurrentes, los episodios de ingreso en urgencias, la pérdida de la autonomía, la polimedicación y la edad avanzada, con el objetivo de establecer estrategias que nos permitan afrontar la toma de decisiones complejas que garantice un adecuado *diagnóstico situacional* y la *toma de decisiones compartida*. <sup>(178,179)</sup>
- **El reconocimiento del escenario clínico:** Bajo el precepto de que “no todos los pacientes crónicos son iguales y no todos necesitan lo mismo” <sup>(4)</sup>, además de evaluar

su complejidad parece lógico y necesario establecer un modelo que tome en cuenta el escenario clínico del paciente y que permita una *atención individualizada*.

En este sentido, se han desarrollado modelos de atención basados en la identificación de la complejidad del paciente, del escenario clínico y de la situación social en la que se encuentra, que han mostrado los grandes beneficios de la valoración integral a la hora de orientar su manejo.

Esto se ha demostrado en pacientes en el ámbito de urgencias, en pacientes en vías de ser sometidos a procesos de cirugía electiva o a tratamientos oncológicos, entre otros.

Actualmente la evidencia sostiene que las intervenciones más efectivas van dirigidas hacia la prevención de esta condición en las etapas tempranas de la vida, mediante el establecimiento de estilos de vida saludables basados en una alimentación balanceada y la realización de la actividad física regular.

En el adulto mayor, el enfoque holístico de la prevención de la fragilidad propuesto en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Británica “Fit for Frailty” publicadas en el año 2014 <sup>(181)</sup> recomiendan evaluar la fragilidad en cualquier contacto del personal sanitario con las personas mayores, así como en aquellos en quienes se identifique alguno de los síndromes geriátricos comunes como las caídas, el delirium, la inmovilidad aguda, problemas de incontinencia y la susceptibilidad a efectos secundarios farmacológicos. Estas guías proponen una revisión médica integral basada en la Valoración Geriátrica Integral (VGI), tomando en consideración las siguientes recomendaciones:

- Una adecuada identificación y manejo de las enfermedades médicas.
- El establecimiento de objetivos individualizados que se discutan de forma conjunta con el paciente y su cuidador.
- La revisión y optimización de la medicación, que incluya la verificación y revisión de medicamentos basados en la evidencia, como los criterios STOPP/START.
- Realizar un Plan de cuidados anticipados, con un plan individualizado de atención y apoyo al paciente.

Así también, tras la última reunión de la ICFSR (International Conference on Frailty and Sarcopenia Research) en 2019, se publicaron las nuevas guías de práctica clínica<sup>(179)</sup>, con recomendaciones para la identificación y el manejo de la fragilidad en el adulto mayor, en las que se destaca:

- La importancia de realizar el cribado de fragilidad a todos los mayores de 65 años, mediante el uso de herramientas validadas y adaptadas al contexto del paciente.
- La evaluación de la fragilidad a todos aquellos con un cribado positivo para fragilidad o pre-fragilidad, y que incluya un plan de cuidados integral en el que se evalúen de forma sistemática la polifarmacia, la sarcopenia, la identificación de las causas tratables de pérdida de peso y fatiga (depresión, anemia, hipotensión, hipotiroidismo y déficit de vitamina B12).
- Recomendaciones de índole nutricional y de actividad física, como las que se exponen a continuación.

## **II- MANEJO DE LA FRAGILIDAD FÍSICA:**

Se reconocen al menos cuatro tratamientos que han demostrado eficacia en el manejo de la fragilidad física y que forman parte de las intervenciones multimodales a las que debe ir orientado nuestro manejo: <sup>(75,179)</sup>

### **• EJERCICIO MULTICOMPONENTE:**

Actualmente se recomienda que los pacientes mayores con fragilidad y pre-fragilidad sean incluidos en programas de actividad física multicomponente<sup>(179,182,183)</sup>, considerado una de las medidas más efectivas para evitar el declive de la función muscular. Se recomienda el ejercicio físico combinado que incluya ejercicios de resistencia o potenciación muscular, aeróbico, de flexibilidad o elasticidad y de equilibrio. Este tipo de terapia ha demostrado: <sup>(75,184-187)</sup>

- Beneficio en todos los estatus de salud, incluso en la población más frágil.
- Reducción de la fragilidad e incremento de la calidad de vida en los adultos mayores.

- Un efecto positivo en el remodelado intracelular de las proteínas en el músculo.
- Mejoría en la prevención y reducción del riesgo de discapacidad, independiente de la situación funcional o de la severidad de la enfermedad en los pacientes con ERC.
- El aumento de la masa y de la fuerza muscular, con mayor capacidad de resistencia al ejercicio y mejoría de los parámetros funcionales en los test de velocidad de la marcha, SPPB y en el Timed Up and Go.

#### • SOPORTE CALÓRICO Y PROTEICO:

Junto con el ejercicio físico, la ingesta adecuada de nutrientes forma parte de las estrategias más efectivas en el manejo de la fragilidad. Por ello, la ICFSR pone de manifiesto la importancia de mantener una adecuada salud e higiene oral en los mayores, así como valorar el uso de suplementos proteico-calóricos en las personas frágiles cuando existe además pérdida de peso o malnutrición<sup>(179)</sup>.

Actualmente se recomienda mantener una ingesta proteica diaria de 1 a 1,2 g/kg para mantener la función física en el anciano. Esta pauta debería incrementarse en situación de enfermedad aguda, crónica o malnutrición a 1,2-1,5 g/kg<sup>(188)</sup>.

Tomando esto en consideración y teniendo en cuenta la alta prevalencia de desnutrición en los pacientes mayores hospitalizados (asociada a mayores estancias hospitalarias e incremento de los costes asociados)<sup>(189,190)</sup>, se diseñó el estudio NOURISH (2016) con el objetivo de demostrar los beneficios de la suplementación oral en términos de mortalidad, reducción de las complicaciones y de los reingresos en pacientes desnutridos mayores de 65 años ingresados en el hospital.<sup>(191)</sup>

Se estudió los efectos de un suplemento con alto contenido de proteínas (20g), vitamina D y HMB (beta-hidroxi-beta-metilbutirato) comparado con placebo. Los resultados mostraron una tasa de mortalidad significativamente menor (50%) a los 30 y 90 días del alta, sin diferencias en las tasas de reingresos en ambos grupos.

Un análisis posterior sugirió además que la administración de suplementos con HMB durante la hospitalización y al alta podía considerarse una intervención coste-efectiva y que mejora la supervivencia.<sup>(192)</sup>

Actualmente existe evidencia de que las comidas con alto contenido de proteínas aumentan la síntesis de proteínas musculares en adultos mayores en aproximadamente un 50%, y si se combina con ejercicio físico de resistencia, la síntesis proteica podría incrementarse en más del 100%.<sup>(121,144)</sup>

Sin embargo, en determinadas condiciones como la ERC los regímenes nutricionales previamente señalados pueden variar. En el anciano con ERC en situación de pre-diálisis los regímenes de dieta hiperproteica podrían contribuir con la progresión del daño renal y con el estado de uremia secundario a la retención de productos nitrogenados.

Según las recomendaciones del estudio PROT-AGE acerca de la ingesta proteica óptima en el anciano<sup>(188)</sup>, en los pacientes en situación de pre-diálisis con FG <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> la ingesta proteica diaria no debería exceder de 0,8 g/kg. En aquellos en situación de diálisis se podría aportar una ingesta diaria de 1,2-1,5 g/kg de proteínas debido al estado hipercatabólico en el que se encuentran estos pacientes y a la pérdida de nutrientes.

- **SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D:**

Pese a los resultados controvertidos en el beneficio de su uso, la vitamina D ha sido reconocida uno de los grandes nutrientes relacionados con la sarcopenia y la fragilidad en el adulto mayor. Algunos estudios han mostrado que el déficit de vitamina D se asocia con la hipertensión, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, mayor riesgo de diabetes, de enfermedad cardiovascular<sup>(193-195)</sup> y del riesgo de mortalidad por todas las causas.<sup>(196)</sup>

Los mecanismos que asocian la vitamina D con la función muscular son muy complejos e incluyen mecanismos moleculares genómicos y no genómicos<sup>(144,197)</sup>. En relación a

los primeros, parece ser que la unión de la forma activa de la Vitamina D al músculo desencadena un incremento de la transcripción proteica sobre todo de las proteínas relacionadas con el metabolismo del calcio, así como con la proliferación y la diferenciación de mioblastos. <sup>(198)</sup>

La suplementación con vitamina D ha demostrado además disminuir la ocurrencia de caídas y mejorar el equilibrio y la estabilidad postural, indicando un papel importante en la función física y en la prevención de fracturas osteoporóticas. <sup>(140,199,200)</sup>

En la actualidad se recomienda la suplementación de la vitamina D como parte del manejo de la fragilidad solo en los casos que se evidencie deficiencia de esta vitamina <sup>(179)</sup>.

- **REDUCCIÓN DE LA POLIFARMACIA:**

La polifarmacia ha sido definida como el uso de 5 o más fármacos de forma crónica, siendo un tema de especial interés en el adulto mayor pluripatológico. <sup>(13)</sup>

Distintos estudios han demostrado que las personas mayores frágiles son más propensas a la polifarmacia, así como al mayor uso de medicamentos potencialmente inapropiados o de eficacia cuestionable. <sup>(60,201-203)</sup>

La polifarmacia incrementa el riesgo de sufrir eventos adversos en los mayores. Entre ellos se ha descrito un mayor riesgo de caídas, fractura de cadera, el incremento en las reacciones adversas farmacológicas, un mayor uso de recursos sanitarios (ingresos en urgencias, hospitalización, deterioro funcional) y una mayor mortalidad. <sup>(60,204-206)</sup>

Entre los mecanismos que contribuyen a la ocurrencia de estos eventos, se ha encontrado una relación lineal entre el número de fármacos y la pérdida de peso, las alteraciones del equilibrio, el deterioro del estado nutricional y funcional <sup>(207,208)</sup>. Todos ellos contribuyen al desarrollo de fragilidad. Esta asociación pone en relieve la importancia de realizar una adecuada valoración integral en la población mayor.

- **OTROS NUTRIENTES EN EL MANEJO DE LA SARCOPENIA Y FRAGILIDAD:**

Se ha sugerido que además de las proteínas, el uso de antioxidantes como los carotenoides, la vitamina C, E y el selenio podría ser de beneficio en el manejo de la sarcopenia<sup>(118)</sup>. En el estudio InCHIANTI, las concentraciones bajas de carotenoides en plasma se asociaron con el mayor riesgo de desarrollar discapacidad y una mayor mortalidad.<sup>(209,210)</sup>

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3 LPUFAs) también han demostrado potencial antiinflamatorio<sup>(211)</sup> con cierto estímulo a nivel de la síntesis proteica en el músculo, por lo que actualmente su suplementación se considera útil en la prevención y el tratamiento de la sarcopenia y la fragilidad.

- **OTRAS INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS:**

Actualmente se están desarrollando algunas intervenciones farmacológicas para revertir el declive del músculo esquelético, aunque aún con resultados limitados por la falta de evidencia en la mejoría de la función física y por el riesgo de reacciones adversas. Algunos de estos fármacos son los inhibidores de miostatina, testosterona, moduladores selectivos de los receptores androgénicos, agonistas de la grelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, entre otros.<sup>(212-215)</sup>

Finalmente, es importante recordar que todas las intervenciones previamente mencionadas se deben realizar en el marco de una atención integrada, basado en un enfoque centrado en la persona y dirigido a mejorar la calidad de vida y el bienestar del paciente.

## 1.6 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ERCA):

### 1.6.1 DEFINICIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL.

La ERCA, estadio final de la enfermedad renal, se ha definido como la pérdida de la función renal cuando el FGe es  $<15$  ml/min y pone de manifiesto la necesidad de plantear un tratamiento sustitutivo <sup>(216-218)</sup>. La evolución de esta condición muestra un incremento progresivo a nivel mundial.

En los Estados Unidos se ha experimentado un aumento del inicio de programas de diálisis de hasta 354 pacientes por millón de habitantes por año <sup>(218)</sup>, habiéndose evidenciado entre los años 1980 y 2012 un incremento global del inicio de programas de diálisis de hasta un 47% en los pacientes entre los 65-74 años y un 300% en los  $\geq 75$  años. <sup>(216)</sup>

A nivel Europeo, según datos del Reporte Anual de la Asociación Renal Europea y la Asociación Europea de Diálisis y trasplante (ERA-EDTA) en su Registro del 2016, España se ha reconocido como el quinto país con mayor prevalencia de pacientes con TRS en comparación con el resto de Europa, solo superado por Portugal, Grecia, Francia y Bélgica. <sup>(219)</sup>

Actualmente en España, según el último informe de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Sociedad Española de Nefrología (SEN) del 2018, la prevalencia de Terapia Renal Sustitutiva (TRS) ya supera los 1.200 personas por millón de población (pmp), situándose por encima de las 57.000 personas, con un gasto estimado que supone casi el 3% del gasto sanitario del sistema público de salud y el 4% de la Atención Especializada. <sup>(220)</sup>

La evidencia señala que la ERCA supone un notable incremento del riesgo de eventos adversos y complicaciones médicas, con un aumento de la mortalidad por todas las causas de hasta 5,9 veces mayor, de los eventos cardiovasculares 3,4 veces mayor; y del

riesgo de hospitalización 3,1 veces mayor respecto a los sujetos con función renal normal. <sup>(218)</sup>

La causa de muerte más común en estos pacientes se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular; y de los motivos de ingreso hospitalario, el más frecuente ha sido la sepsis.

Respecto al enfoque de esta patología, las guías actuales recomiendan orientar el manejo basándose en los valores de FGe y de proteinuria, independientemente de la edad <sup>(221)</sup>. No obstante, existen algunas consideraciones acerca de la edad que conviene tomar en cuenta a la hora de orientar el manejo en estos pacientes.

### **1.6.2 CONSIDERACIONES SOBRE LA ERCA Y LA EDAD COMO FACTOR PRONÓSTICO.**

La edad repercute en la evolución de la ERC. Un estudio prospectivo <sup>(217)</sup> en pacientes de distintos grupos etarios con ERC en estadios 3-5, demostró que los pacientes con niveles más bajos de FGe basal presentaron las tasas más altas de mortalidad y de enfermedad renal terminal, durante un seguimiento de 3,2 años. Sin embargo, para pacientes con niveles similares de FGe basal, las tasas de mortalidad y de enfermedad renal terminal por grupo etario mostraron tendencias opuestas, como se muestra en la figura 18.

En los jóvenes menores de 45 años, se obtuvo que la incidencia de enfermedad renal terminal fue mayor que la tasa de mortalidad para todos los niveles de FGe <45 ml/min. En el grupo de 65-84 años, sólo en aquellos con FGe <15 ml/min el riesgo de enfermedad renal terminal fue mayor que el riesgo de muerte. En el grupo de mayores de 85 años, el riesgo de muerte fue mayor que el de enfermedad renal terminal para todos los estadios incluso en los más avanzados.

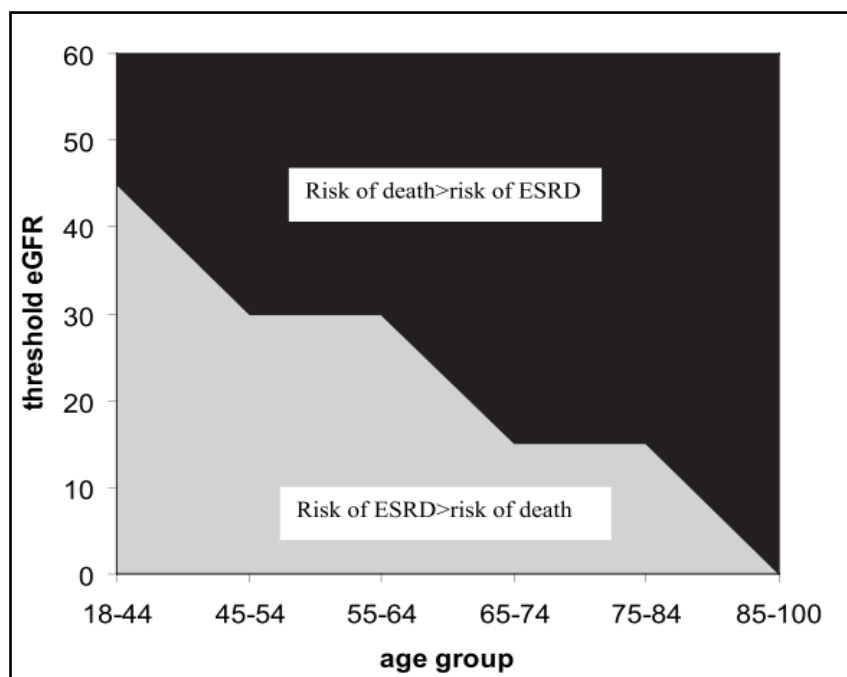
Así pues, este y otros estudios sugieren que en las personas mayores, la tasa de progresión de la enfermedad renal podría ser más lenta que en los jóvenes, lo que explicaría la menor progresión a enfermedad renal terminal observada en el grupo más

mayor y su mayor mortalidad. Por otro lado, se ha considerado que, dentro de los factores implicados en la mayor mortalidad de esta población más añosa, la fragilidad podría ser el factor más influyente.

Por ello, la edad se ha considerado un factor tremendamente importante en el pronóstico de la enfermedad renal. <sup>(170,216–218)</sup>

Actualmente la evidencia sobre los pacientes mayores con ERCA que inician tratamiento sustitutivo es aún insuficiente para poder establecer conclusiones claras sobre su beneficio real en el anciano.

Existe aún la necesidad de establecer herramientas pronósticas que ayuden a dirigir las intervenciones en estos pacientes, así como a establecer las medidas orientadas a disminuir la progresión de la enfermedad y preparar de forma adecuada a los pacientes para el inicio del TRS.



**Figura 18.** Umbral de FGe por debajo del cual el riesgo de enfermedad renal terminada supera el riesgo de muerte para cada grupo etario.

*Fuente:* Tomada de O'Hare et al. <sup>(217)</sup>

### 1.6.3 VALORACIÓN DEL PACIENTE MAYOR CON ERCA Y EL PROCESO DE TOMA DE DECISIONES.

La valoración del paciente mayor con ERCA debe incluir una valoración integral (clínica, social, funcional y nutricional) e idealmente mediante un equipo interdisciplinar que permita establecer una relación de confianza y que facilite el proceso de toma de decisiones de forma compartida entre el médico, el paciente y su familia a la hora de plantear el tratamiento óptimo para el paciente y su enfermedad.

La realidad es que en muchos casos la decisión respecto al manejo y el inicio de diálisis es dirigida y sugerida según las preferencias del especialista <sup>(222-224)</sup>. Existe evidencia de que muchos pacientes se arrepienten de haber iniciado la diálisis; y otros la han asumido como consecuencia inevitable de su enfermedad <sup>(216)</sup>. Esto pone de manifiesto la poca información y la necesidad de planificar mejor los cuidados del paciente.

La toma de decisiones compartida es un proceso difícil y complejo, que debería realizarse idealmente cuando el paciente se encuentra en un estado de salud al menos aceptable, que le permita expresar sus objetivos y prioridades, así como sus deseos en situación de empeoramiento. Así también, si se realiza con la suficiente antelación, puede permitir delegar las decisiones en un cuidador principal (tras haberle manifestado sus deseos) para facilitar el manejo en aquellas situaciones de suma enfermedad.

Hasta la fecha, el planteamiento del inicio de TRS vs el manejo conservador se ha basado en algunos aspectos de interés como lo son:

- **El patrón de declive de la función renal:** La evaluación del curso y la progresión de la enfermedad pueden reflejar estabilidad, incremento o disminución del FGe y la velocidad con la que se modifica. Este patrón se ha considerado un factor pronóstico más importante incluso que el valor aislado del FG. <sup>(216)</sup>

Mediante el cálculo de la velocidad de descenso se han determinado los siguientes valores: lento o  $<3 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ ; medio  $3\text{-}5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ ; rápido  $>5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ . La velocidad de descenso de la función renal normal en el adulto mayor se ha considerado aproximadamente  $1 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ .

- **El grado de deterioro de la función renal:** Aunque años atrás hubo una tendencia a iniciar el proceso de diálisis de forma temprana con  $FG >10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , los estudios no han demostrado beneficio en la supervivencia <sup>(223)</sup>. Hoy en día basándonos en datos analíticos, se recomienda diferir la diálisis hasta niveles de  $FGe <6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . <sup>(216)</sup>

No obstante, las guías actuales hacen énfasis en que para considerar el inicio de diálisis vs el manejo conservador deberíamos basarnos en los síntomas del paciente <sup>(225)</sup>, más que en los valores específicos del FGe.

- **Sintomatología del paciente:** Como se ha mencionado previamente, se recomienda el inicio de diálisis en función de la sintomatología del paciente más que en valores analíticos de la función renal. Los síntomas más importantes son aquellos relacionados con la sobrecarga de volumen refractaria al tratamiento, sobre todo en los casos de oligoanuria, pericarditis urémica, hiperkalemia refractaria y acidosis severa. <sup>(48)</sup>

Algunos consideran también el deterioro nutricional refractario a las intervenciones dietéticas, aunque este ha sido un tema cuestionado por el agravamiento de la situación nutricional que puede ocurrir debido al estado hipercatabólico en los pacientes en diálisis <sup>(216)</sup>.

- **El tiempo de supervivencia estimada:** Según datos de un estudio Canadiense de pacientes con ERCA ( $FG \text{ basal} <25 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) con un declive lineal de la función renal, sin episodios de fracaso renal agudo (FRA), y sin considerar la comorbilidad, el promedio de supervivencia para los 75, 80 y 85 años fue de 3.5, 2.8 y 1.5 años, respectivamente. <sup>(226)</sup>

Algunos factores que se han relacionado con una pobre supervivencia son la enfermedad cardiovascular avanzada, la institucionalización y la respuesta positiva del nefrólogo a la pregunta sorpresa “¿me sorprendería que este paciente falleciera en los próximos 12 meses?”. <sup>(227)</sup>

- **El grado de comorbilidad del paciente:** La evaluación de la comorbilidad es un factor determinante relevante y que ha sido tomado en cuenta a la hora de plantear el

inicio del TRS. Existen herramientas validadas para el cálculo aproximado de la supervivencia tras el inicio de diálisis.<sup>(216)</sup>

Se ha estimado que los pacientes con baja comorbilidad y una supervivencia estimada > 3 años podrían plantearse cualquier modalidad de TRS. Al contrario, los pacientes con expectativa de vida corta (<6 meses) en situación de dependencia severa o comorbilidad grave podrían beneficiarse de recibir tratamiento conservador.<sup>(216,226,227)</sup>

Basarnos únicamente en estos aspectos a la hora de plantear el TRS nos puede llevar al gran error de dejar al margen algunos otros factores incluso más importantes, que implican conocer al paciente y su situación de una forma global, así como sus deseos y prioridades.

Brindar un soporte adecuado en la toma de decisiones nos permite ofrecer un tratamiento dirigido al bienestar del paciente, con una mejor calidad de vida y que cubra sus expectativas. En este sentido, proporcionar mayor información y establecer medidas de intervención adecuadas podrían permitir una mejora en el pronóstico del paciente en cualquiera de las modalidades de tratamiento que reciba.

#### **1.6.4 PLANTEAMIENTO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR VS TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO.**

Como se ha comentado previamente en el apartado 1.6.2 (la edad como factor pronóstico en la ERCA), la mayoría de pacientes mayores con ERCA presentan una disminución lenta de la función renal y aproximadamente 2/3 se mantiene estable por varios años. <sup>(228,229)</sup>

La enfermedad renal no proteinúrica con FG estable es un patrón común en el adulto mayor <sup>(216)</sup>. Este dato es interesante si tenemos en consideración que uno de los factores más importantes considerados en el declive de la función renal es la proteinuria. Esto explica que en los pacientes mayores en general, la progresión de la enfermedad se ha considerado poco frecuente, pudiéndose aceptar que en aquellos con función renal estable y sin datos de alarma, continúen su seguimiento con actitud conservadora.

En el proceso de toma de decisiones, el paciente debería ser informado de los objetivos del tratamiento conservador, así como de las posibles ventajas y desventajas de elegir el inicio de diálisis (ver Tabla 13).

Los objetivos del tratamiento conservador irán encaminados a enlentecer el deterioro de la función renal, corregir los factores que deterioran la función renal, prevenir y tratar las complicaciones, educar al paciente y a su familia y ofrecer un adecuado soporte espiritual y psicosocial, decidir sobre la inclusión en programas de diálisis/trasplante, preparar al paciente con suficiente antelación e iniciar oportunamente el TRS. <sup>(216)</sup>

Así mismo, como parte de las medidas del tratamiento conservador se deberá optimizar el tratamiento de los síntomas y plantear los cuidados paliativos en aquellos pacientes con comorbilidad grave, pobre situación funcional, en los casos de enfermedad maligna sin tratamiento curativo y en los pacientes en estado vegetativo.

<b>Tabla 13. Ventajas y desventajas de la Diálisis.</b>	
<b>Ventajas Diálisis</b>	<b>Desventajas de la Diálisis</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posibilidad de alargar la supervivencia.</li> <li>- Alivio sintomático de la disnea y del apetito.</li> <li>- Puede salvar la vida en casos de FRA.</li> <li>- Mayor interacción con el personal de diálisis y otros pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Múltiples procedimientos y accesos dolorosos.</li> <li>- Pérdida de la función renal residual.</li> <li>- Incremento del riesgo de hipotensión, isquemia cardiaca, disfunción sistólica progresiva y declive funcional y cognitivo.</li> <li>- Incremento del riesgo de muerte súbita e ictus.</li> <li>- Alta mortalidad, más alta en los primeros 3 meses.</li> <li>- Mayor riesgo de fallecimiento en el ámbito hospitalario.</li> <li>- Altas tasas de discontinuación.</li> </ul>

FRA: Fracaso renal agudo.

*Fuente:* Tomada y modificada de Rosansky et al. <sup>(216)</sup>

## 1.6.5 MODALIDADES DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO (TRS).

El TRS incluye la diálisis y el trasplante renal. La Hemodiálisis (HD) es la forma más común de TRS, seguida de la Diálisis peritoneal (DP).

- **DIÁLISIS:**

El fundamento de la diálisis es la difusión de partículas solubles de una solución a otra a través de una membrana semipermeable. Según la técnica utilizada varía la membrana semipermeable que se emplea. En la HD se utiliza una membrana semipermeable generalmente de origen sintético en el circuito extracorpóreo de sangre (dializador o filtro). En la DP la membrana de diálisis es el peritoneo.

Los beneficios que ofrece la diálisis están relacionados con la disminución de los valores en sangre de una cantidad limitada de solutos y la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. Para el paciente, el objetivo de iniciar diálisis está relacionado con el alivio de los síntomas.

Para la HD se precisa un acceso vascular mediante una fístula arterio-venosa nativa (FAVn), o mediante la interposición de una prótesis vascular y mediante un catéter venoso central. La FAVn se relaciona con un menor número de complicaciones <sup>(218)</sup>. Cada sesión de HD dura aproximadamente 4h y se realizan en la mayoría de los casos 3 días a la semana. Las sesiones de duración menor se han asociado con una mayor mortalidad <sup>(230)</sup>. Cada sesión precisa del uso de heparina para prevenir la trombosis del circuito durante el procedimiento.

En la DP se utiliza la membrana peritoneal como interfaz del dializado sanguíneo. La tasa de de ultrafiltración viene determinada por las diferencias de presión osmótica entre la sangre y el fluido del dializado. La DP por lo general incluye 3-4 intercambios diarios. Inicialmente se infunden 2 litros de líquido de diálisis en la cavidad peritoneal que se mantiene durante 6-8 horas en que se realiza un nuevo intercambio (diálisis peritoneal continua ambulatoria -DPCA-). También está la modalidad de diálisis

peritoneal automática (DPA) en que de forma automática se realizan varios intercambios durante la noche mientras el paciente permanece en cama. Se ha descrito que la DP mejora la calidad de vida debido a que mantiene una mayor independencia y mejoría en la movilidad, facilidad de uso y menor mortalidad los primeros años después de comenzar el tratamiento. <sup>(218)</sup>

Aunque no hay suficiente evidencia científica que lo sustente, en un metaanálisis reciente se evidenció que la supervivencia en los pacientes que reciben tratamiento conservador era similar a la de los pacientes en diálisis <sup>(231,232)</sup>. Además, parece ser que aquellos que eligen el tratamiento conservador podrían mantener una mejor situación funcional relativamente preservada hasta los últimos meses de vida. <sup>(216)</sup>

- **TRASPLANTE RENAL:**

El trasplante renal es otro tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal, considerado un método complementario y que no excluye la realización de la DP y la HD. Actualmente se considera la mejor alternativa de tratamiento en la ERCA, abocado a lograr la mayor y mejor sobrevida del injerto y del paciente. <sup>(233)</sup>

En los primeros intentos, los grandes obstáculos estuvieron relacionados con la activación del sistema inmunológico y la pérdida inmediata del injerto por fenómenos aloantígenos-dependientes. Sin embargo, gracias a los progresos en la selección y mantenimiento hemodinámico del donante, los avances en la detección y tratamiento del rechazo, los tratamientos con nuevos inmunosupresores, el manejo de los procesos infecciosos y los avances en las técnicas quirúrgicas y de preservación de órganos, la evolución del trasplante renal ha mostrado un incremento progresivo más marcado en las últimas décadas.

España es un país que destaca por el incremento sustancial de la donación de órganos y personas fallecidas. En los últimos años, se ha podido evidenciar también un incremento progresivo de trasplante renal de donante vivo, el cual está emergiendo a partir de la evidencia que muestra cada vez mejores resultados, basados en la mayor seguridad del donante y en la resolución de obstáculos por parte de los equipos de trasplante, las

coordinaciones hospitalarias y autonómicas, así como por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), entre otros.<sup>(233)</sup>

Respecto a las complicaciones que suscita este procedimiento, se han clasificado dos grandes grupos, las complicaciones agudas, consideradas así aquellas que aparecen precozmente en los primeros 6 meses post-trasplante; y las crónicas. Se exponen en la tabla 14.

Cabe destacar dentro de las complicaciones agudas, la necrosis tubular aguda (NTA) como principal causa de disfunción aguda del injerto renal en el post-operatorio inmediato y que ocurre mayoritariamente en los trasplantes de donante cadáver<sup>(233)</sup>. Las causas se han relacionado con la disfunción hemodinámica o con el tratamiento inadecuado del donante cadáver, tiempos de isquemia o sutura prolongados, o con las alteraciones derivadas a partir de los fenómenos de isquemia-reperusión.

<b>Tabla 14. Complicaciones del trasplante renal</b>	
<b>I.</b>	<b>Complicaciones AGUDAS del trasplante renal</b>
	<p><b>A. Complicaciones del INJERTO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Complicaciones médicas:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necrosis tubular aguda.</li> <li>- Rechazo agudo, hiperagudo, acelerado.</li> <li>- Nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus.</li> <li>- Recidiva de la nefropatía originaria.</li> <li>- Rotura renal.</li> </ul> </li> <li>• <u>Complicaciones quirúrgicas:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis arterial.</li> <li>- Trombosis venosa.</li> <li>- Linfocele.</li> <li>- Complicaciones de la vía urinaria: estenosis de la vía urinaria, fístulas.</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>B. Complicaciones del PACIENTE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complicaciones infecciosas.</li> <li>- Complicaciones cardiovasculares.</li> <li>- Otras complicaciones neoplasias, hiperparatiroidismo secundario, alteraciones hematológicas.</li> </ul>
<b>II.</b>	<b>Complicaciones CRÓNICAS del trasplante</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertensión arterial grave.</li> <li>- Osteopatía post-trasplante renal.</li> <li>- Hepatopatía post-trasplante.</li> <li>- Síndromes linfoproliferativos en los receptores de trasplante.</li> </ul>

Fuente: Tomada y modificada de Arias Rodríguez et al. <sup>(234)</sup>

## **HIPÓTESIS**

## 2. HIPÓTESIS.

En estudios previos se han analizado los factores que podrían estar implicados en un peor pronóstico de la enfermedad renal crónica avanzada. Estos estudios se han basado en datos analíticos y en el análisis de la comorbilidad.

No obstante, en la mayoría de estos estudios se ha excluido a la población muy anciana y en otros, los posibles beneficios se han visto cuestionados en los pacientes con multimorbilidad, asociando un alto riesgo de discapacidad y muerte.

En los últimos años, el concepto de fragilidad se ha extendido de forma amplia en el ámbito de la Geriátrica, al igual que en algunas otras áreas de la medicina dedicadas a la atención de las personas mayores.

La importancia de la fragilidad radica no sólo en su alta prevalencia, sino también en que es considerada un factor de riesgo independiente de sucesos adversos graves de salud, con posibilidades de ser reversible mediante las intervenciones adecuadas.

Con el objetivo de poder optar por el tratamiento que aporte un mayor beneficio al paciente mayor con enfermedad renal crónica avanzada y ante la necesidad de identificar factores clínicos que sirvan de ayuda para identificar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar sucesos adversos, o con mayor vulnerabilidad para desarrollar dependencia o fallecer, planteamos que la detección de la fragilidad en estos pacientes puede servir como herramienta pronóstica y útil en el proceso de toma de decisiones.

## **OBJETIVOS**

## **3. OBJETIVOS.**

### **3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:**

Determinar la capacidad predictiva de la condición de fragilidad - según los criterios de Fried – en la evolución clínica del anciano con ERCA (mortalidad, ingreso hospitalario, inicio de TRS) durante un periodo de seguimiento de 2 años.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Conocer las características sociodemográficas, clínicas y funcionales de pacientes mayores con nefropatía avanzada.
- Determinar la prevalencia de fragilidad en pacientes mayores de 65 años con ERCA.
- Comparar la capacidad predictiva de los diferentes instrumentos de la valoración de fragilidad en la práctica clínica, en la evolución clínica del anciano con ERCA (mortalidad).
- Conocer los factores predictores de mortalidad a dos años de seguimiento.

## **MATERIAL Y METODO**

## **4. MATERIAL Y MÉTODO.**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio observacional y prospectivo de seguimiento de una cohorte clínica.

### **4.2 PARTICIPANTES Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

Para la obtención de la muestra se seleccionaron los pacientes atendidos de forma consecutiva en la consulta de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España). En el diseño inicial del estudio se propuso un periodo de reclutamiento de pacientes de 10 meses (Marzo-Diciembre 2015), que posteriormente se extendió a 15 meses (Marzo 2015- Junio 2016) con objetivo de ampliar el tamaño muestral, obteniéndose una muestra total de 100 pacientes.

La selección de los pacientes fue realizada por dos nefrólogos en las consultas de ERCA del hospital en base a los criterios de inclusión. Se incluyeron a los pacientes de edad mayor o igual a 65 años con criterios de ERC en estadio avanzado (FGe <20 ml/min), que no se encontraran recibiendo TRS y que accedieran a ser evaluados en las consultas de Geriatria. Como único criterio de exclusión se consideró la negativa del paciente a la participación en el estudio o a firmar el consentimiento informado.

La consulta de ERCA de nefrología es una consulta especializada en donde se lleva a cabo la atención personalizada de pacientes de cualquier edad con una grave afectación de la función renal (FGe inferior a 30 ml/min). Los pacientes son atendidos por un equipo de profesionales (médico y de enfermería) en donde, además del tratamiento de su enfermedad renal, reciben información y educación sobre las opciones de tratamiento.

El seguimiento de estos pacientes suele ser más estrecho que en las consultas de Nefrología (aproximadamente cada 3 meses), realizándose analíticas periódicas, ajustes del tratamiento y otras exploraciones complementarias.

### **4.3 VARIABLES DEL ESTUDIO.**

Las variables recogidas fueron las siguientes:

#### **I. Variables Dependientes o de resultado:**

- 1) **Tasa de mortalidad a 2 años:** Variable cuantitativa. Se definió como el tiempo hasta la muerte durante el seguimiento de 2 años. Se consignó la fecha de éxitus.
- 2) **Tasa de inicio de TRS:** Variable cuantitativa. Se definió como el tiempo hasta el inicio de cualquier modalidad de tratamiento renal sustitutivo durante el seguimiento de 2 años. Se consignó la fecha de inicio del TRS.
- 3) **Ingreso hospitalario de causa médica a 1 año:** Se recogieron todos los ingresos hospitalarios de causa médica durante el primer año de seguimiento, así como el motivo del ingreso hospitalario.

Se recogió como variable cualitativa (ingresa/no ingresa) y como variable cuantitativa (número de ingresos hospitalarios de causa médica).

Se excluyeron los ingresos en urgencias que fueron dados de alta en <48 horas y aquellos relacionados con complicaciones del acceso vascular.

#### **II. Variables Independientes:**

##### **1) Condición de fragilidad:**

Se evaluó la fragilidad, definida por los Criterios originales de Fried (Fried L, 2001). Se definió paciente “frágil” a partir del cumplimiento de 3 o más de los 5 criterios originales establecidos; “pre-frágil” cuando presentaba 1 ó 2 criterios y “robusto” si cumplía 0 criterios.

- **Pérdida de peso no intencionada:** se consideró si esta era mayor de 4,5 kg o más de un 5% de peso de forma involuntaria, en el último año.

- **Baja energía y resistencia:** se evaluó mediante dos preguntas de la escala CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale). Se puntuaba positivo si la respuesta para ambas preguntas era ocasionalmente (3-4 días) o la mayor parte del tiempo (5-7 días).
  - En la última semana ¿Cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo?
  - En la última semana ¿cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?
  
- **Debilidad:** se evaluó mediante la medición de la fuerza prensora de la mano dominante mediante uso de dinamómetro. Se consideró frágiles a aquellos que se encontraban en el quintil inferior ajustado por sexo e índice de masa corporal según los valores originales de Fried. Se utilizó el dinamómetro manual Jamar.
  - Varones: IMC y Dinamometría:
    - ✓  $\leq 24$ .....  $\leq 29$  kg
    - ✓ 24,1 - 26.....  $\leq 30$  kg
    - ✓ 26,1 - 28.....  $\leq 30$  kg
    - ✓  $> 28$ .....  $\leq 32$  kg
  - Mujeres: IMC y Dinamometría
    - ✓  $\leq 23$ .....  $\leq 17$  kg
    - ✓ 23,1 - 26.....  $\leq 17,3$  kg
    - ✓ 26,1 - 29.....  $\leq 18$  kg
    - ✓  $> 29$ .....  $\leq 21$  kg
  
- **Nivel de actividad física:** Se identificó mediante el Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire (MLTA). Se consideró la cantidad de kilocalorías/semana. Un nivel de actividad física bajo se definió como aquel en el quintil inferior ajustado por sexo, según puntos de corte originales de Fried.
  - Varones:  $< 383$  Kcal/sem (pasear  $\leq 2:30$  horas/semana)
  - Mujeres:  $< 270$  Kcal/sem (pasear  $\leq 2$  horas/semana)
  
- **Lentitud:** Se identificó mediante valoración de la velocidad de la marcha al caminar 4,6 metros, siendo frágiles los del quintil inferior ajustado por sexo y altura de acuerdo con los criterios originales de Fried:

- Varones:
  - ✓  $\leq 173$  cm.....  $\geq 7$  s
  - ✓  $> 173$  cm.....  $\geq 6$  s
- Mujeres:
  - ✓  $\leq 159$ .....  $\geq 7$  s
  - ✓  $> 159$ .....  $\geq 6$  s

## 2) Datos de filiación:

- Número de historia clínica: Variable numérica, número identificativo del paciente, único para cada paciente incluido en la base de datos.
- Fecha de nacimiento: Como parte de los datos identificativos del paciente, para minimizar las pérdidas en el seguimiento.
- Fecha de inclusión del individuo: Se corresponde con la fecha en que el paciente fue evaluado en Geriátrica y firmó el Consentimiento Informado.

## 3) Variables Socio-demográficas:

- Edad.
- Sexo.
- Nivel educacional: Clasificado en 5 categorías en función de los años de estudio:  $< 5$  años; 5-10 años;  $> 10-15$  años;  $> 15-20$  años y  $> 20$  años.
- Situación social: Se clasificó en 3 grupos: vive solo, acompañado (con algún familiar) o institucionalizado.

## 4) Variables de funcionalidad y discapacidad:

- Las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) se evaluaron mediante el Índice de Barthel. La puntuación se realizó en según la interpretación sugerida por Shah et. al. <sup>(235)</sup>: 0-20: Dependencia total; 21-60 Dependencia severa; 61-90: Dependencia moderada; 91-99: Dependencia leve; 100: Independencia.
- Se consideró discapacidad para realizar alguna ABVD cuando los sujetos puntuaron por debajo del máximo en algunos de los siguientes 5 ítems del índice: alimentación, vestido, aseo baño y uso del retrete.
- La movilidad se valoró mediante la escala Functional Ambulation Classification (FAC) <sup>(236)</sup>.

- Las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) se midieron con el Índice de Lawton <sup>(237)</sup>, que evalúa 8 ítems: cocinar, lavar, limpiar, hacer la compra, uso del teléfono, manejo de la medicación, uso del transporte público, manejo del dinero.

#### 5) Variables cognitivas:

- El estado cognitivo se valoró mediante el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) <sup>(238)</sup>. Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. Se consideró deterioro cognitivo con un valor  $< 24/30$ .

#### 6) Variables antropométricas y nutricionales:

- El peso en kilogramos.
- La talla en centímetros.
- El índice de masa corporal (IMC) en  $\text{kg/m}^2$
- Como cribado nutricional se empleó el Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) <sup>(239)</sup>. Se consideraron los siguientes puntos de corte: 12-14 puntos: estado nutricional normal; 8—11 puntos: riesgo de malnutrición; 0-7 puntos: malnutridos. 0-7 puntos.

#### 7) Pruebas funcionales:

Se realizaron pruebas funcionales que también se han usado para el cribado de fragilidad:

- Velocidad de la marcha <sup>(173)</sup>: Se calculó en metros/segundo. Se utilizó una distancia de 4 metros. Se consideró alterada una velocidad  $\leq 0,8$  m/seg.
- El test Short Physical Performance Battery (SPPB) <sup>(240)</sup>: Compuesto por tres pruebas: el equilibrio, la velocidad de la marcha y el tiempo en levantarse 5 veces de una silla. Se definió bajo rendimiento con una puntuación  $< 7/12$ ; rendimiento intermedio 7-9 y rendimiento alto 10-12 puntos.

**8) Variables de comorbilidad:**

- La identificación de las enfermedades crónicas se realizó a partir de la historia clínica del paciente. Se recogieron las patologías más prevalentes: Hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), fibrilación auricular (FA)/flutter auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica (EVP), ictus, neoplasia, amputación de miembro inferior. Se recogió además el déficit sensorial visual o auditivo.
- Se calculó el Índice de CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics)<sup>(241)(242)</sup> para el análisis de la comorbilidad, que establece 14 categorías de enfermedad (patología cardiaca; vascular; hematopoyética; respiratoria; órganos de los sentidos ojos, oídos, nariz, faringe; patología del tracto gastrointestinal (TGI) superior; del TGI inferior; función hepática; función renal; genitourinaria; musculoesquelética; neurológica; endocrina; psiquiátrica). Se puntúa cada categoría según su severidad (0-4).
- Se obtuvo el número de categorías alteradas por paciente, el puntaje total y el índice de severidad (puntaje total/número de categorías alteradas). Se definió alta comorbilidad con un índice de CIRS-G >2,5.

**9) Etiología de la Enfermedad Renal:**

- Se obtuvo a partir del registro en la historia clínica.
- Se clasificó en: etiología vascular; nefropatía diabética; nefritis intersticial crónica; glomerular; no filiada; otras.

**10) Variables de consumo de fármacos:**

- Se recogió el consumo de fármacos habituales y los principales grupos farmacológicos: diuréticos, bloqueantes del sistema renina angiotensina (BSRA), uso de eritropoyetina, acenocumarol, antidiabéticos orales, insulina, hipolipemiantes, psicofármacos (neurolépticos, ansiolíticos o hipnosedantes, antidepresivos, estabilizadores del ánimo).
- Se registró la hiperpolifarmacia (o polifarmacia excesiva) definida como el consumo de  $\geq 10$  fármacos diarios (excluidos los laxantes orales y los suplementos nutricionales orales).

**10) Caídas:**

- Se recogió durante el contacto telefónico a los 2 años y se registró como caída en los 12 meses previos.
- Variable cualitativa (dicotómica) y cuantitativa (número de caídas).
- Se consignó el tipo de lesión secundaria a la caída.

**11) Pruebas Complementarias:**

- Se recogieron los datos de los principales parámetros analíticos realizados en el laboratorio central del hospital, obtenidos a partir de los controles periódicos de los pacientes.
- Los datos de laboratorio que se recogieron fueron: Hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, FGe mediante fórmula CKD-EPI (A), albúmina, prealbúmina, calcio, fósforo, sodio, potasio, ácido úrico, vitamina D, Vitamina B12, microglobulina, Hb glicosilada, PCR, colesterol total, colesterol HDL, LDL, Hierro, ferritina, índice de saturación de transferrina.
- Se obtuvo la fórmula HUGE (B) a partir del hematocrito, la urea, el sexo y un índice predeterminado mediante fórmula establecida:

(A) Fórmula CKD-EPI <sup>(243)</sup>:

- Si es *mujer* y la Creatinina Sérica (CS)  $\leq 0,70$  mg/dL:

$$\text{TFG}=144 (\text{CS}/0,7)^{-0,329} (0,993)^{\text{edad}}$$

- Si es *mujer* y la Creatinina Sérica (CS)  $> 0,70$  mg/dL:

$$\text{TFG}=144 (\text{CS}/0,7)^{-1,209} (0,993)^{\text{edad}}$$

- Si es *varón* y la Creatinina Sérica (CS)  $\leq 0,90$  mg/dL:

$$\text{TFG}=141 (\text{CS}/0,9)^{-0,411} (0,993)^{\text{edad}}$$

- Si es *varón* y la Creatinina Sérica (CS)  $> 0,90$  mg/dL:

$$\text{TFG}=141 (\text{CS}/0,9)^{-1,209} (0,993)^{\text{edad}}$$

*\*La edad expresada en años y la CS en mg/dL*

(B) Fórmula HUGE <sup>(41)</sup>. Valor obtenido (L):

$$L= 2,505458 - (0,264418 \times \text{hematocrito}) + (0,118100 \times \text{urea}) + (1,383960 \text{ si varón}).$$

#### **4.4 METODOLOGIA PARA LA OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Los pacientes seleccionados desde las consultas de ERCA de Nefrología del Hospital Clínico San Carlos, que accedieron a participar en el estudio, fueron citados mediante una agenda especial en las consultas externas de Geriátría.

En la evaluación Geriátrica, la información se recogió mediante entrevista directa única con el paciente y un familiar acompañante. La valoración fue realizada por la investigadora principal que además realizó los test funcionales para cada paciente. Los pacientes fueron atendidos en horario vespertino y se usaron las instalaciones del Hospital de Día de Geriátría para la realización de los test.

De los 100 pacientes que accedieron a participar en el estudio, 9 no pudieron asistir a la valoración en geriatría. Estos 9 pacientes fueron entrevistados vía telefónica (pacientes y familiares). Aquellos que no cumplieron con al menos tres de los criterios subjetivos de Fried en el momento del contacto telefónico, fueron excluidos para el análisis de la fragilidad.

Los motivos de no haber acudido a la evaluación Geriátrica fueron los siguientes: (2) se encontraban ingresados en urgencias por descompensación de su enfermedad renal; (1) se encontraba en urgencias por caída reciente con fractura del miembro inferior; (1) rechazó por diagnóstico reciente de enfermedad oncológica y no estar en situación de realizar pruebas funcionales; (4) rechazaron por dificultades para el traslado al hospital por situación de dependencia; (1) rechazó por negativa de la familia a ser valorado por otro especialista.

Posteriormente se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes en dos fases:

- 1) Seguimiento a 1 año: A través del programa informático del hospital (intranet HCSC y Horus). Se recogieron los ingresos hospitalarios, el inicio de tratamiento renal sustitutivo, los éxitos, y datos analíticos realizados durante los controles periódicos.

- 2) Seguimiento aproximadamente a los 2 años: Mediante contacto telefónico en el que se registró el estado de salud, el inicio de tratamiento renal sustitutivo, los éxitos, la situación funcional y las caídas en el último año. Hubo 5 pacientes en quienes no se consiguió establecer contacto telefónico a los 2 años. Sin embargo, sus datos de seguimiento se corroboraron por sistema informático recogiendo su último contacto con el hospital, los éxitos y el inicio de TRS.

#### **4.5 ASPECTOS ÉTICOS.**

El presente estudio respeta las normas éticas para la Investigación Clínica según la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (1964), acerca de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico San Carlos. Se entregó Procedimiento Informado a todos los pacientes y se entregó un documento en el que se explicaba de forma detallada los aspectos más importantes.

Ver Anexo 1 (Consentimiento Informado) y Anexo 2 (Documento informativo).

## **4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

### **4.6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.**

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIC =  $P_{25} - P_{75}$ ). El estudio de la normalidad se realizó mediante la inspección gráfica del histograma y diagrama de cajas de cada una de las variables continuas.

### **4.6.2. EFECTO DE LA FRAGILIDAD SOBRE LAS VARIABLES DE RESULTADO (SUPERVIVENCIA, TIEMPO HASTA LA DIÁLISIS E INGRESOS HOSPITALARIOS).**

#### **a) Comparabilidad de los grupos en función de la fragilidad.**

Se categorizó la variable principal fragilidad en dos categorías (si/no) y se compararon las características sociodemográficas y clínicas entre los dos grupos de estudio. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

Las comparaciones de las variables cuantitativas que se ajustaron a una distribución normal se realizaron mediante el test de la t de Student para dos grupos independientes. En el caso de variables que no se ajustaron a una distribución normal, la comparación se realizó mediante el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

#### **b) Efecto de la fragilidad sobre la variable de resultado tiempo de supervivencia en 24 meses y tiempo hasta la necesidad de diálisis.**

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para los eventos de estudio tiempo de supervivencia y tiempo hasta diálisis. Se presentan las

gráficas de las curvas estimadas y la comparación de las funciones de supervivencia entre los dos grupos de estudio se realizaron mediante el test de Log-Rank bilateral que consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los grupos con el número de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

Con el objetivo de estimar el efecto bruto y ajustado, de la presencia de fragilidad (si/no) con las variables de resultado tiempo de supervivencia y tiempo hasta diálisis, se ajustaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento.

Las variables de ajuste serán aquellas que en la comparación entre los grupos de estudio presenten un valor de significación estadística ( $p < 0.10$ ) y/o clínicamente relevantes. Se presentan las razones de tasas (hazard ratio; HR) junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Se evaluó la presencia de interacción de la variable principal (fragilidad) y cada una de las variables de confusión seleccionadas mediante la introducción en el modelo de los términos de interacción.

Se mantuvieron en el modelo aquellos términos de interacción que fueran estadísticamente significativos. Si no se obtuvo ninguna interacción significativa el modelo final ajustado corresponde con aquel que contiene la variable de exposición principal y los factores de confusión candidatos.

El supuesto de proporcionalidad de modelo de Cox se evaluó mediante la aplicación del test de basado en los residuos de Schoenfeld. Este test se aplicó al modelo bruto como al ajustado.

**c) Efecto de la fragilidad sobre la variable de resultado ingreso al año.**

La variable de resultado número de ingresos al año se estudió de dos maneras. Primero como variable dicotómica ingreso (si/no) y como variable cuantitativa discreta número de ingresos.

Para el estudio como variable dicotómica se obtuvo un modelo de regresión logística bruto y ajustado para evaluar el efecto de la fragilidad sobre la necesidad de algún ingreso durante el primer año de seguimiento. Se presentan las odds ratio (OR) junto a sus intervalos de confianza al 95%.

En el caso de la variable de resultado número de ingresos en el primer año se aplicó un modelo de regresión binomial negativa presentando el coeficiente del modelo para la presencia de fragilidad bruto u ajustado junto a sus intervalos de confianza al 95%. El procedimiento para elaborar el modelo ajustado fue el mismo que el explicado en el apartado anterior.

**4.6.3 COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE CLASIFICACIÓN DE LAS ESCALAS FRAGILIDAD, VELOCIDAD DE LA MARCHA Y SPPB SOBRE LA TASA DE MORTALIDAD.**

Se presentan los HR de cada una de las escalas obtenidas mediante el modelo de Cox. Se evaluó la capacidad de discriminación de cada una de las escalas mediante el cálculo del estadístico C y se comparó este estadístico entre las tres escalas.

**4.6.4 MODELO PREDICTIVO SOBRE LA TASA DE MORTALIDAD.**

Se realizó inicialmente un análisis univariado para evaluar el efecto de las variables socio-demográficas y clínicas sobre la tasa de mortalidad. Se obtuvo una comparación de las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y una estimación de HR mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se ajustó un modelo de Cox predictivo introduciendo en el modelo aquellos factores que en el análisis

univariado presentaron un nivel de significación  $p \leq 0.10$  y/o fueran clínicamente relevantes. Para la selección del modelo final predictivo se utilizaron dos estrategias.

La primera de ellas consistió en la selección del conjunto final de factores pronósticos mediante el algoritmo de selección automático por pasos hacia atrás (backward-selection;  $p < 0,10$  para permanecer en el modelo).

La segunda estrategia consistió en la elaboración de todos los modelos posibles introduciendo las diferentes combinaciones de los factores pronósticos candidatos a ser incluidos en el modelo predictivo, según lo indicado previamente. Para cada modelo se estimó los criterios de información de AIC (criterio de Información de Akaike) y BIC (criterio de Información Bayesiano) que nos evalúan la capacidad predictiva de cada modelo teniendo en cuenta la complejidad del mismo (número de variables introducidas).

Se seleccionaron aquellos modelos con valores más bajos en estos dos índices de discriminación y se compararon mediante la prueba de razón de verosimilitud (likelihood ratio test, LRT). Por otro lado se calcularon los índice C de los modelos seleccionaron y se compararon. Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0 y STATA 12.1.

## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS.

### 5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

Se incluyeron en el análisis 100 pacientes. Se observó que la edad media fue de 78,8 (DE 7,1) años, con un porcentaje de varones del 62%. En cuanto al nivel educacional y la situación social, el 31% tenían <5 años de estudios y el 83% vivían acompañados con algún familiar o cuidador. Sólo hubo un 3% de institucionalizados (Tabla 15).

Respecto a las características funcionales mostradas en la Tabla 16, la puntuación media del índice de Barthel fue de 90,5 (DE 11,7) puntos, la del índice de Lawton fue de 4,0 (DE 2,2) puntos y en la escala FAC, la mayoría de los sujetos, un 70%, tenían 5 puntos. Se encontró un 35% de sujetos con discapacidad en las actividades básicas de la vida diaria.

A nivel nutricional, el IMC medio de la muestra fue 27,8 (DE 4,5) Kg/m<sup>2</sup>. El MNA-SF mostró que el 35% de la muestra estaban en riesgo de malnutrición y un 3% malnutridos (Tabla 17). Los parámetros analíticos nutricionales reflejados en la Tabla 21 muestran una Hemoglobina media de 11,95 g/dl con un hematocrito 37,38%; una albúmina media de 3,8 g/dl con unas proteínas totales 6,76 g/dl, un colesterol total medio de 162,19 mg/dl y unos niveles de Vitamina D con una media de 18,42 ng/ml.

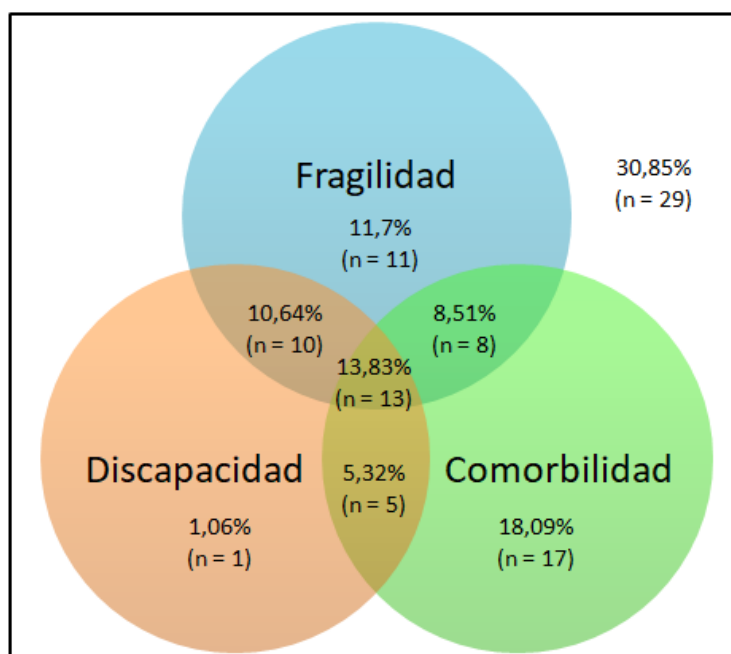
La Tabla 18 muestra la etiología de la enfermedad renal, donde se muestra que la nefropatía diabética fue la causa más frecuente, un 28%; seguida de la etiología no filiada y la vascular, un 24% y 23% respectivamente.

La comorbilidad establecida mediante el Índice CIRS-G, mostró una alta comorbilidad con una puntuación media de 14,7 (DE 3,6). Se obtuvo un Índice de CIRS-G con una media de 2,5 (DE 0,3) puntos. Las patologías más frecuentes fueron las cardiovasculares, siendo la más prevalente la HTA 93%, seguida de la DM tipo 2 el 48%, y la insuficiencia cardiaca el 29%. El antecedente de neoplasia estaba presente en el 34% y el 40% tenía algún tipo de déficit sensorial (visual, auditivo o ambos) (Tabla 19).

La tabla 19 muestra también los datos correspondientes a la medicación. La media de fármacos fue 9,2 (DE 3,3) medicamentos al día, con un alto porcentaje de hiperpolifarmacia o polifarmacia excesiva, del 43%. Los fármacos más consumidos fueron los hipolipemiantes 67%, seguidos de los Inhibidores o Bloqueantes del Sistema Renina Angiotensina (BSRA) en el 50% y los diuréticos en un 38%. Mantenían tratamiento con eritropoyetina el 37% e insulina el 26%. El 27% recibían algún psicofármaco.

En las pruebas funcionales, la puntuación media del SPPB fue de 7,0 (DE 2,3) puntos y la media de la velocidad de la marcha de 0,69 (DE 1,0) m/s. La fuerza prensora media fue de 19,3 (DE 9,2) kg y el tiempo medio empleado en el Chair stand test fue de 19,4 (DE 7,5) segundos para 5 repeticiones. A nivel cognitivo, los individuos de la muestra tenían una puntuación media en el test MoCA de 20,47 (DE 5,9) puntos, presentando el 66,7% deterioro cognitivo (Tabla 20).

Finalmente, la Figura 19 representa la relación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad en la muestra.



**Figura 19. Relación entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad.**

<b>Tabla 15. Características sociodemográficas. Válidos 100</b>		
	Media (DE) ó n	(%)
<i>Edad:</i>	78,8 (7,1)	
< 80 años	52	(52,0)
≥ 80 años	48	(48,0)
<i>Sexo:</i>		
Mujer	38	(38,0)
Varón	62	(62,0)
<i>Nivel educacional:</i>		
< 5 años	31	(31,0)
5-10 años	24	(24,0)
>10-15 años	19	(19,0)
>15-20 años	19	(19,0)
>20 años	7	(7,0)
<i>Convivencia:</i>		
Vive solo	14	(14,0)
Acompañado (familiar)	83	(83,0)
Institucionalizado	3	(3,0)

<b>Tabla 16. Características funcionales. Válidos 100</b>		
	Media (DE) o n	(%)
<i>Indice de Barthel:</i>	90,5 (DE 11,7)	
≤ 90	43	(43,0)
> 90	57	(57,0)
<i>Discapacidad ABVD</i>	35	(35,0)
<i>Indice de Lawton</i>	4 (DE 2,2)	
<i>FAC:</i>		
0	0	
1	0	
2	2	
3	12	
4	16	
5	70	

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria.

FAC: Functional Ambulation Classification.

<b>Tabla 17. Características nutricionales. Válidos 100</b>		
	Media (DE) o n	(%)
<i>IMC</i>	27,8 (4,5)	
<i>MNA- SF:</i>		
Normal	62	(62,0)
Riesgo malnutrición	35	(35,0)
Malnutridos	3	(3,0)

IMC: Índice de masa corporal.

MNA- SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form.

<b>Tabla 18. Etiología de la ERC. Válidos 100</b>		
	Media (DE) o n	(%)
<i>Nefropatía diabética</i>	28	28%
<i>No filiada</i>	24	24%
<i>Vascular</i>	23	23%
<i>Glomerular</i>	9	9%
<i>Nefritis intersticial crónica</i>	4	4%
<i>Otras</i>	12	12%

<b>Tabla 19. Comorbilidad y Tratamiento farmacológico. Válidos 100</b>		
	Media (DE) o n	(%)
<i>Puntuación CIRS-G</i>	14,7 (DE 3,6)	
<i>Número de categorías</i>	6,14 (1,6)	
<i>Índice CIRS-G:</i>	2,5 (0,3)	
Alta comorbilidad	45	(45,0)
<i>Hipertensión arterial</i>	93	(93,0)
<i>DM tipo 2</i>	48	(48,0)
<i>Déficit sensorial</i>	40	(40,0)
<i>Neoplasia</i>	34	(34,0)
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	29	(29,0)
<i>FA o flutter auricular</i>	23	(23,0)
<i>Cardiopatía isquémica</i>	23	(23,0)
<i>Enf. Vascular Periférica</i>	23	(23,0)
<i>EPOC</i>	16	(16,0)
<i>Ictus</i>	14	(14,0)
<i>Amputación m. inferior</i>	3	(03)

(Continuación)		
	Media (DE) o n	(%)
<i>Nº Fármacos</i>	9,2 (DE 3,3)	
<i>Hiperpolifarmacia o polifarmacia excesiva</i>	43	(43,0)
<i>Hipolipemiantes</i>	67	(67,0)
<i>BSRA (IECAs o ARA II)</i>	50	(50,0)
<i>Diuréticos</i>	38	(38,0)
<i>Eritropoyetina</i>	37	(37,0)
<i>Psicofármacos</i>	27	(27,0)
<i>Insulina</i>	26	(26,0)
<i>Antidiabéticos orales</i>	18	(18,0)
<i>Acenocumarol</i>	15	(15,0)

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric. FA: Fibrilación auricular.  
ISRAA: Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

<b>Tabla 20. Pruebas Funcionales. Válidos 91</b>		
	Media (DE) o n	(%)
<i>Test MoCA:</i>	20,47 (DE 5,9)	
< 24	60	(66,7)
≥ 24	30	(33,3)
<i>SPPB</i>	7,0 (DE 2,3)	
<i>Velocidad de la marcha:</i>	0,69 (DE 1,0)	
≤ 0,8 m/seg	81	(89,0)
> 0,8 m/seg	10	(11,0)
<i>Chair and stand test</i>	19,4 (DE 7,5)	

MoCA: Montreal Cognitive Assessment.  
SPPB: Short Physical Performance Battery.

<b>Tabla 21. Datos analíticos basales. Válidos 100</b>		
	Media	DE
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	11,95	1,29
<i>Hematocrito (%)</i>	37,38	5,02
<i>Leucocitos (<math>\times 10^3/uL</math>)</i>	7,066	2116
<i>Linfocitos (<math>\times 10^3/uL</math>)</i>	1,755	1177

(Continuación)		
	<i>Media</i>	<i>DE</i>
<i>Urea (mg/dL)</i>	135	45,14
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	3,36	0,92
<i>FGe CKD-EPI (ml/min)</i>	16,05	4,83
<i>Sodio (mmol/L)</i>	139	2,80
<i>Potasio (mmol/L)</i>	4,78	0,56
<i>Calcio (mg/dL)</i>	8,8	0,61
<i>Fósforo (mg/dL)</i>	4,05	0,86
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3,8	0,40
<i>Prealbúmina (mg/dL)</i>	28,75	9,86
<i>Proteínas totales (g/dl)</i>	6,76	0,61
<i>Colesterol total (mg/dl)</i>	162,19	40,83
<i>Colesterol LDL (mg/dl)</i>	89,81	37,72
<i>Colesterol HDL (mg/dl)</i>	51,45	17,72
<i>Hierro (ug/dl)</i>	64,80	20,84
<i>IST (índice saturación transferrina) (%)</i>	20,85	7,41
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	18,42	8,06
<i><math>\beta_2</math> microglobulina (mg/l)</i>	11,31	10,13
<i>Ácido úrico (mg/dl)</i>	6,30	1,47
<i>Fórmula HUGE</i>	9,44	5,62
	<i>Mediana</i>	<i>RI</i>
<i>Ferritina (ng/dl)</i>	102,30	56,50 – 170,96
<i>PCR (mg/dl)</i>	0,29	0,23 – 0,98
<i>Hormona paratiroidea (pg/ml)</i>	202,00	127,35 – 288,80

DE: Desviación Estándar. RI: Rango intercuartílico.

## 5.2 ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS DE FRIED.

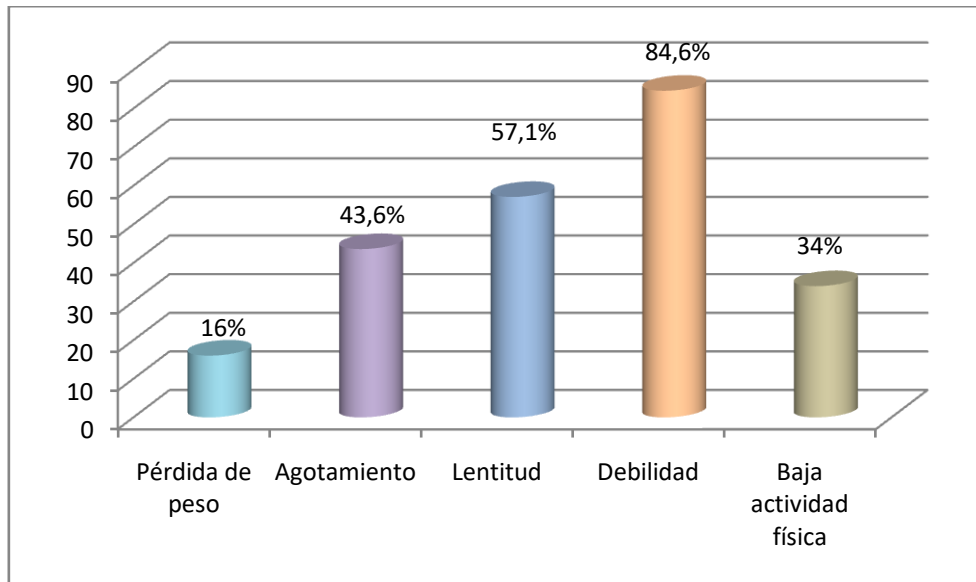
De los 100 participantes, se dispuso de 3 o más criterios válidos para determinar si los sujetos eran frágiles, pre-frágiles o robustos en 94 (94%). No se pudo determinar su estado en 6 pacientes que fueron excluidos para el análisis.

En cuanto a los dominios específicos, se dispuso del criterio baja actividad física, agotamiento y pérdida de peso en 94 pacientes (100%); y en 91 (96,8%) del criterio debilidad y lentitud.

En relación al número de criterios de fragilidad presentes en la muestra, 2 sujetos (2,1%) cumplían los cinco criterios de fragilidad; 18 (19,1%) cuatro criterios; 22 (23,4%) tres criterios; 27 (28,7%) dos criterios; 15 (16,0%) un criterio y 10 (10,6%) no tenían ningún criterio (Tabla 22).

Respecto a los criterios de fragilidad, la debilidad aparece como el criterio más prevalente, seguida de la lentitud (Figura 20). Al analizar en función del sexo, se observó que en los varones se mantenía la debilidad, seguida del agotamiento, mientras que en las mujeres lo fue la lentitud, seguida de la pérdida de peso (Tabla 23).

<b>Tabla 22. Número de criterios de fragilidad. Válidos 94</b>		
<b>Criterios Fried</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
0	10	10,6
1	15	16,0
2	27	28,7
3	22	23,4
4	18	19,1
5	2	2,1



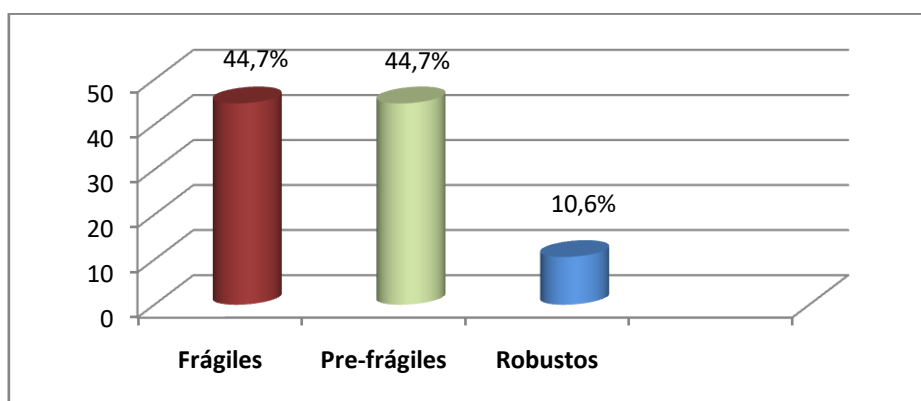
**Figura 20. Prevalencia de los criterios de fragilidad en la muestra.**

<b>Tabla 23. Porcentaje de criterios de fragilidad en función del sexo.</b>			
Criterios de Fried	n (%)	Varón (%)	Mujer (%)
<i>Debilidad</i>	77 (84,6)	59,7	40,3
<i>Lentitud</i>	52 (57,1)	50,0	50,0
<i>Agotamiento</i>	41 (43,6)	58,5	41,5
<i>Baja actividad física</i>	32 (34,0)	56,3	43,8
<i>Pérdida de peso</i>	15 (16,0)	53,3	46,7

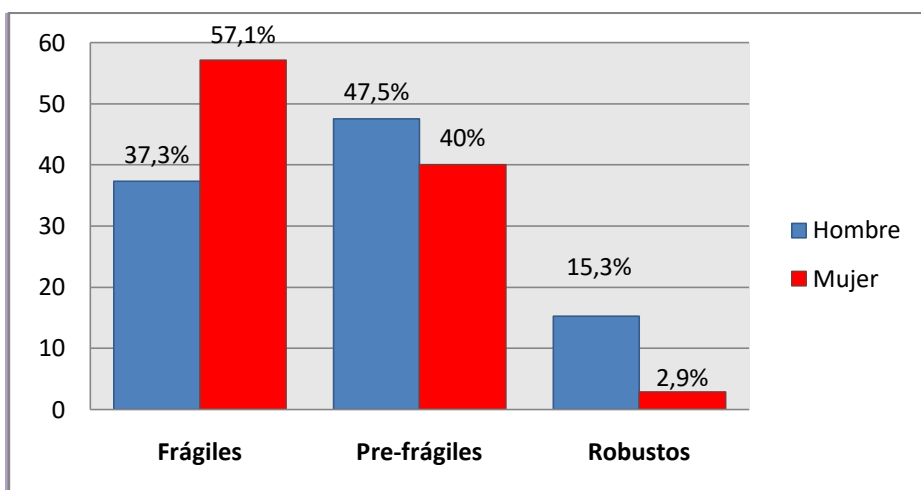
### 5.3 PREVALENCIA DE FRAGILIDAD.

Aplicando los puntos de corte de Fried, la prevalencia de fragilidad en nuestra muestra de individuos mayores de 65 años fue del 44,7%; de pre-fragilidad del 44,7% también y 10,6% de robustos (Figura 21).

Al evaluar la prevalencia de fragilidad en función del sexo, se observó que los pacientes frágiles eran en su mayoría del sexo femenino, al contrario de lo que ocurría en los pacientes robustos (Figura 22).



**Figura 21. Prevalencia de fragilidad.**



**Figura 22. Prevalencia de fragilidad por sexo.**

#### **5.4 RELACIÓN DE LA FRAGILIDAD CON LAS VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO: ANÁLISIS BIVARIANTE.**

Tomando en cuenta el tamaño muestral, se consideró la condición de fragilidad como variable dicotómica (frágil vs no frágil) para establecer la comparabilidad de los grupos.

En el aspecto socio-demográfico se observó que la edad media fue mayor en el grupo de los frágiles, 81,6 (DE 6,0) vs 77,2 (DE 7,3) años, frente a los no frágiles ( $p=0,02$ ). Se observó también una mayor proporción de fragilidad en el sexo femenino. A nivel educacional y en la convivencia, no se encontraron diferencias significativas, tomando en cuenta que los pacientes institucionalizados (3,0%) se incluyeron dentro de los que vivían acompañados para el análisis (Tabla 24).

Respecto al grado de dependencia y la función física y cognitiva (Tabla 25), se observó que los sujetos frágiles tenían una puntuación media más baja en el I. Barthel, 85,6 (DE 13,1) vs 95,38 (DE 8,3) puntos, respecto a los no frágiles ( $p<0,001$ ). La fragilidad se asoció también con una mayor discapacidad para las ABVD ( $p<0,001$ ). A nivel cognitivo, en los pacientes frágiles se observó una tendencia a una menor puntuación en el test MoCA ( $p=0,054$ ), sugiriendo un mayor deterioro cognitivo en estos pacientes.

En los test funcionales, la condición de fragilidad se asoció con un rendimiento bajo en el SPPB ( $p<0,001$ ) y con la menor velocidad de la marcha ( $p=0,060$ ).

En la esfera nutricional, utilizando el MNA-SF, la fragilidad se asoció con la condición de malnutrición o riesgo de malnutrición ( $p=0,014$ ). Utilizando el IMC se observó una media de IMC más baja en los sujetos frágiles, de 27,5 (DE 5,2) vs 28,1 (DE 4,2) en los no frágiles, sin resultar esta diferencia estadísticamente significativa.

La presencia de fragilidad se asoció también con la etiología de la enfermedad renal, fundamentalmente con la etiología no filiada y la no vascular ( $p=0,014$ ).

La comorbilidad medida a través de la puntuación total del CIRS-G fue mayor en los sujetos frágiles, con una media de 15,9 (DE 3,9) vs 13,6 (DE 3,1) en los no frágiles ( $p=0,002$ ). Sin embargo, el índice CIRS-G no mostró diferencias significativas.

La condición de fragilidad se asoció en nuestra muestra con el antecedente de FA o flutter auricular ( $p=0,041$ ), existiendo una tendencia estadística en los pacientes con insuficiencia cardíaca ( $p=0,071$ ).

Al analizar los fármacos que consumen estos pacientes como parte de su tratamiento, se observó que el número de fármacos era mayor en los sujetos frágiles, con una media de 9,6 (DE 3,3), vs 8,7 (DE 3,4) para los no frágiles, aunque esta diferencia no fue significativa. Al evaluar la hiperpolifarmacia o polifarmacia excesiva, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En relación al análisis por grupos farmacológicos, la fragilidad se asoció con el menor uso de BSRA ( $p=0,042$ ) y con el consumo de eritropoyetina ( $p=0,022$ ).

Finalmente respecto a los datos analíticos, no se observó diferencias en la función renal para ambos grupos (FGe medido por fórmula CKD-EPI). Sí hubo diferencias en los valores de albúmina, siendo esta menor en los sujetos frágiles, con una media de 3,73 (DE 0,47) vs 3,90 (DE 0,27) en los no frágiles ( $p=0,034$ ).

<b>Tabla 24. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de las características sociodemográficas.</b>			
	No frágil n (%)	Frágil n (%)	p
<i>Edad (años):</i>			
< 80	33 (63,5)	14 (33,3)	<b>0,004*</b>
≥ 80	19 (36,5)	28 (66,7)	
<i>Sexo:</i>			
Varón	37 (71,2)	22 (52,4)	<b>0,061*</b>
Mujer	15 (28,8)	20 (47,6)	
<i>Nivel educacional:</i>			
< 5 años	21 (36,2)	10 (23,8)	0,186
≥ 5 años	37 (63,8)	32 (76,2)	
<i>Convivencia:</i>			
Vive solo	6 (10,3)	8 (19,0)	0,216
Acompañado**	52 (89,7)	34 (81,0)	

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

(\*\*) Incluye sujetos que viven acompañados con algún familiar y los institucionalizados.

<b>Tabla 25. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función del grado de dependencia, función física y cognitiva.</b>			
	No frágil n (%)	Frágil n (%)	p
<i>Barthel</i>			
≤ 90	10 (19,2)	27 (64,3)	<b>&lt; 0,001*</b>
> 90	42 (80,8)	15 (35,7)	
<i>Discapacidad para ABVD</i>			
No	46 (79,3)	19 (45,2)	<b>&lt; 0,001*</b>
Si	12 (20,7)	23 (54,8)	
<i>SPPB</i>			
Normal o alto	42 (80,8)	10 (25,6)	<b>&lt; 0,001*</b>
bajo	10 (19,2)	29 (74,4)	
<i>Velocidad de la marcha (m/seg)</i>			
≤ 0,8	43 (82,7)	38 (97,4)	<b>0,060</b>
> 0,8	9 (17,3)	1 (2,6)	
<i>MoCA test</i>			
< 24	31 (59,6)	29 (76,3)	<b>0,054</b>
≥ 24	21 (40,4)	9 (23,7)	

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

<b>Tabla 26. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función del estado nutricional.</b>			
<i>Estado nutricional (MNA- SF)</i>	No frágil n (%)	Frágil n (%)	p
<i>Normal</i>	37 (71,2)	20 (48,8)	<b>0,014*</b>
<i>Riesgo/malnutrición</i>	15 (28,8)	21 (51,2)	

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

MNA-SF: Mini-Nutritional Assessment- Short Form.

<b>Tabla 27. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de la etiología de la ERC.</b>			
<i>Etiología de la ERC</i>	No frágil n (%)	Frágil n (%)	p
<i>Vascular</i>	17 (32,7)	5 (11,9)	<b>0,014*</b>
<i>Nefropatía diabética</i>	12 (23,1)	13 (31,0)	
<i>No filiada</i>	10 (19,2)	13 (31,0)	
<i>Otras</i>	7 (13,5)	5 (11,9)	
<i>Glomerular</i>	6 (11,5)	2 (4,8)	
<i>Nefritis intersticial crónica</i>	0 (0,0)	4 (9,5)	

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

<b>Tabla 28. Análisis univariante de la condición de fragilidad en función de la comorbilidad y el tratamiento farmacológico.</b>			
	No frágil n (%)	Frágil n (%)	p
<i>Hipertensión arterial</i>	48 (92,3)	39 (92,9)	0,920
<i>DM tipo 2</i>	21 (40,4)	23 (54,8)	0,165
<i>Déficit sensorial</i>	19 (36,5)	20 (47,6)	0,278
<i>Neoplasia</i>	18 (34,6)	14 (33,3)	0,896
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	11 (21,2)	16 (38,1)	<b>0,071</b>
<i>EVP</i>	11 (21,2)	9 (21,4)	0,974
<i>Cardiopatía isquémica</i>	9 (17,3)	13 (31,0)	0,120
<i>FA o flutter auricular</i>	8 (15,4)	14 (33,3)	<b>0,041*</b>
<i>Ictus</i>	6 (11,5)	7 (16,7)	0,474
<i>EPOC</i>	6 (11,5)	9 (21,4)	0,193
<i>Indice de CIRS-G:</i>			
$\leq 2,5$	30 (57,7)	21 (50,0)	0,457
$> 2,5$	22 (42,3)	21 (50,0)	

(Continuación)			
<i>Hiperpolifarmacia:</i> ( <i>polifarmacia excesiva</i> )			
No	33 (63,5)	22 (52,4)	
Sí	19 (36,5)	20 (47,6)	0,278
<i>Fármacos:</i>			
<i>Hipolipemiantes</i>	37 (71,2)	25 (59,5)	0,237
<i>BSRA</i>	32 (61,5)	17 (40,5)	<b>0,042*</b>
<i>Diuréticos</i>	29 (55,8)	28 (66,7)	0,282
<i>Eritropoyetina</i>	13 (25,0)	20 (47,6)	<b>0,022*</b>
<i>Psicofármacos</i>	11 (21,2)	14 (33,3)	0,184
<i>Insulina</i>	11 (21,2)	13 (31,0)	0,279
<i>Antidiabéticos orales</i>	7 (13,5)	11 (26,2)	0,119
<i>Acenocumarol</i>	6 (11,5)	7 (16,7)	0,474

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

DM: Diabetes Mellitus. FA: Fibrilación Auricular. EVP: Enfermedad Vasculare Periférica. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale- Geriatrics.

BSRA: Bloqueantes del Sistema Renina Angiotensina.

**Tabla 29. Relación de la fragilidad con las variables cuantitativas con distribución normal.**

	No frágil (n=52)	Frágil (n=42)	p
<i>Edad</i>	77,15 (7,27)	81,62 (5,96)	<b>0,002*</b>
<i>IMC</i>	28,08 (4,18)	27,52 (5,22)	0,569
<i>I. Barthel</i>	95,38 (8,28)	85,60 (13,12)	<b>&lt; 0,001*</b>
<i>Veloc. marcha</i>	0,86 (1,31)	0,46 (0,13)	<b>0,060</b>
<i>Nª fármacos</i>	8,65 (3,35)	9,64 (3,32)	0,157
<i>Fórmula HUGE</i>	8,83 (4,60)	10,29 (6,70)	0,231
<i>Hemoglobina</i>	11,89 (1,22)	11,96 (1,42)	0,800
<i>Creatinina</i>	3,30 (0,85)	3,34 (0,95)	0,828
<i>FGe CKD EPI</i>	16,39 (4,40)	16,06 (5,32)	0,743
<i>Albúmina</i>	3,90 (0,27)	3,73 (0,47)	<b>0,034*</b>
<i>Pre-albúmina</i>	28,63 (12,30)	29,13 (6,45)	0,816

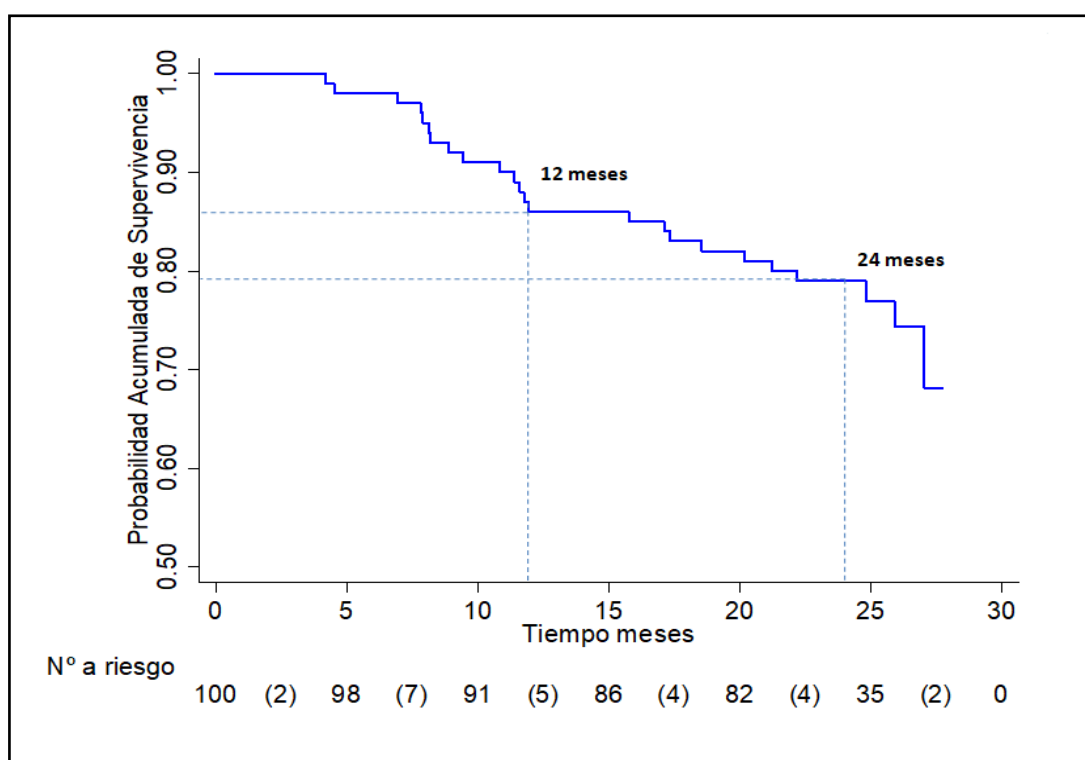
Valores mostrados como Media y Desviación Estándar (DE). IC95%.

(\*) Con significación  $p < 0,050$ . IMC: Índice de Masa Corporal.

## **5.5 RELACIÓN DE LA FRAGILIDAD CON LAS VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO O DE RESULTADO:**

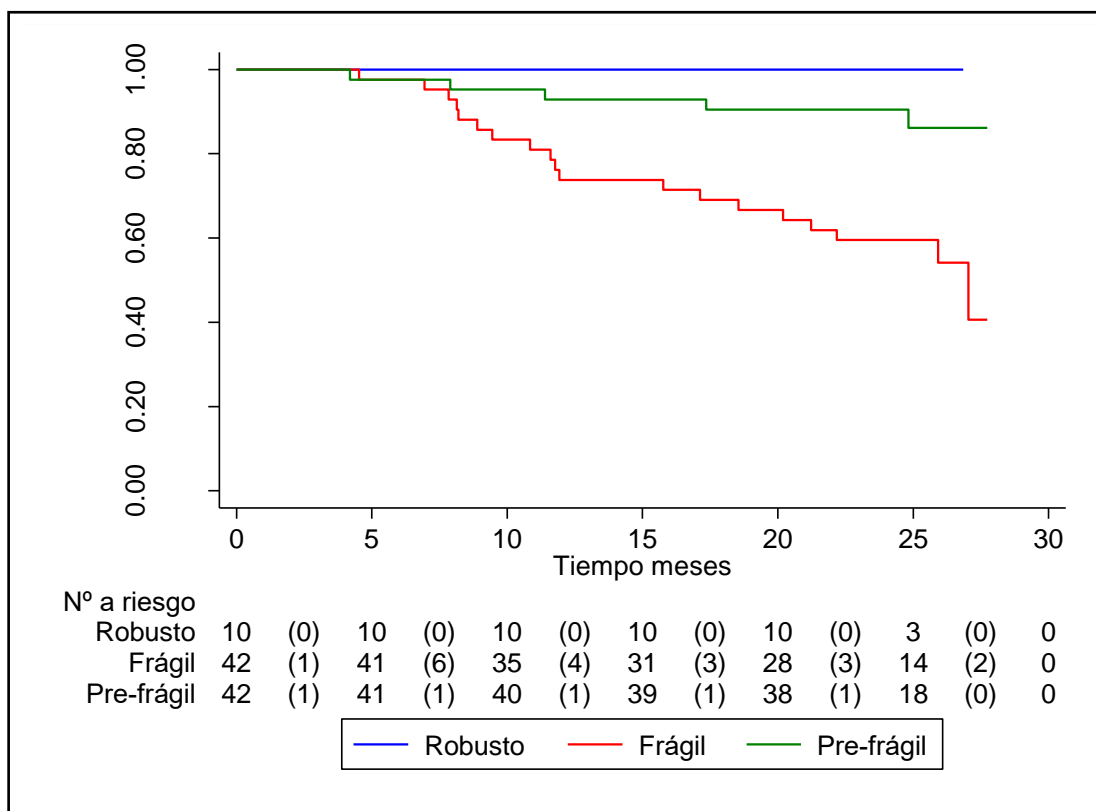
### **5.5.1 FRAGILIDAD Y TASA DE MORTALIDAD.**

El tiempo medio de seguimiento fue de 2,1 (DE 0,2) años, durante el cual se obtuvo una mortalidad al año del 13% y a los dos años del 24%. (Figura 23).



**Figura 23. Tasa de Mortalidad. Análisis de supervivencia.**

Al analizar la asociación de la fragilidad con la tasa de mortalidad a los dos años, se aprecia que los sujetos frágiles presentan un incremento significativo en el riesgo de muerte respecto a los pre-frágiles y los robustos ( $p < 0,001$ ). Ver Figura 24 y Tabla 30.

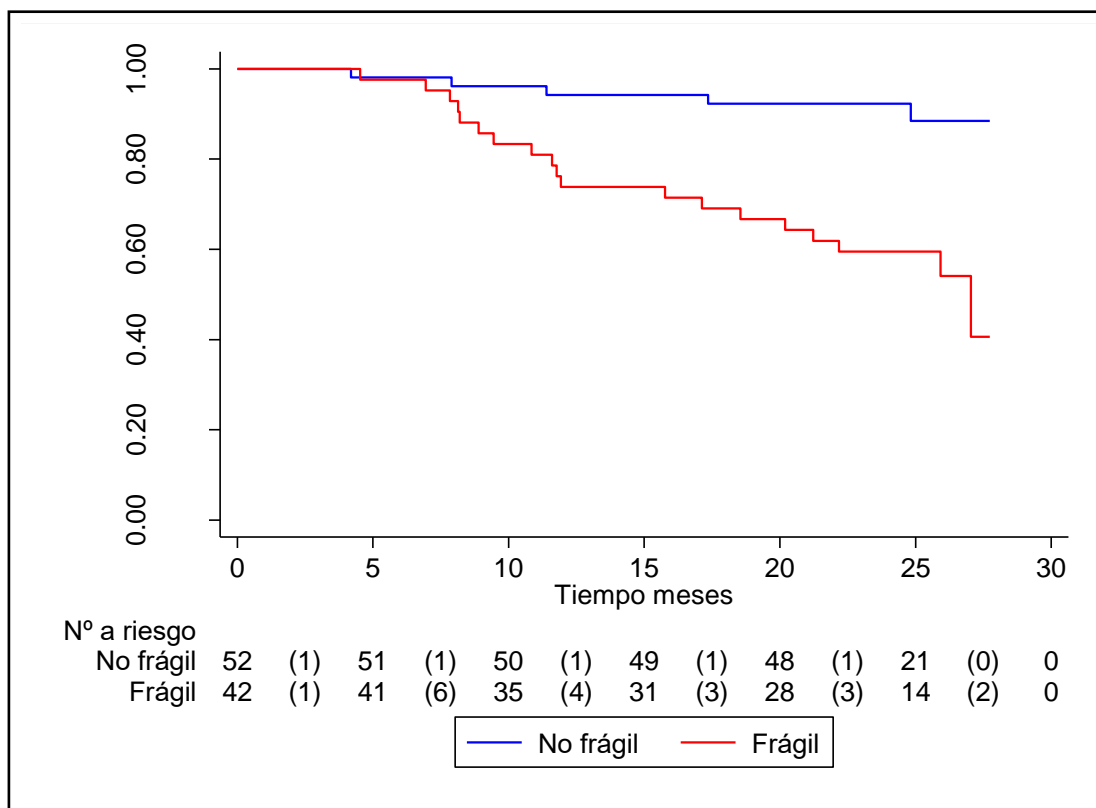


**Figura 24. Asociación entre fragilidad (3 categorías) y la Tasa de Mortalidad.**

Análisis de supervivencia. Significación estadística  $p < 0,001$ .

<b>Tabla 30. Tasa de mortalidad y su asociación con la condición de fragilidad.</b>		
	N° Total	N° eventos 2 años (%)
<i>Robusto</i>	10	0 (0,0)
<i>Pre-frágil</i>	42	5 (11,9)
<i>Frágil</i>	42	19 (45,2)
<i>Global</i>	94	24 (25,5)

Así mismo, el análisis del efecto bruto de la fragilidad (como variable dicotómica) en la tasa de mortalidad, muestra también que los sujetos frágiles presentan un incremento significativo en el riesgo de muerte ( $p=0,001$ ; HR 5,7; IC 95% 2,134 – 15,359). Ver Figura 25.



**Figura 25. Asociación entre fragilidad (2 categorías) y la Tasa de Mortalidad.**

Análisis de supervivencia. Significación estadística  $p=0,001$ .

Para analizar el efecto ajustado de la fragilidad en la tasa de mortalidad, se incluyeron en el modelo las variables que se asociaron con la fragilidad en el análisis bivariado con un valor de significación estadística  $p<0,10$  y que no tuviesen colinealidad. Estas variables fueron: la edad ( $p=0,004$ ), el sexo ( $p=0,061$ ), el índice de Barthel ( $p<0,001$ ), la etiología de la ERC ( $p=0,014$ ), el deterioro cognitivo ( $p=0,054$ ), la situación nutricional ( $p=0,014$ ), el bajo rendimiento en el test SPPB ( $p<0,001$ ), la velocidad de la marcha ( $p=0,060$ ) y la hipoalbuminemia ( $p=0,034$ ).

Sin embargo, para el modelo predictivo de riesgos proporcionales de Cox, no se incluyeron las pruebas de función física (Barthel, SPPB, velocidad de la marcha) por considerarse componentes de la evaluación de la fragilidad, incluidos en los criterios para establecer la condición de fragilidad en nuestra muestra. Tampoco se incluyó la etiología de la ERC, por no disponer de evidencia científica relevante que relacione la etiología de la ERC con la ocurrencia de fragilidad, no habiéndose utilizado para el ajuste del efecto de esta variable en análisis previos.

Las variables incluidas en el modelo final fueron la edad, el sexo, el deterioro cognitivo, la situación nutricional y la fragilidad. Obtuvimos que la condición de fragilidad es un factor independiente que confiere un riesgo de mortalidad de hasta **5,4 veces más alto** respecto a los sujetos no frágiles ( $p=0,002$ ; HR 5,4; IC 95% 1,859-15,866).

### 5.5.2 FRAGILIDAD Y TASA DE INICIO DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO (TRS).

Durante el primer año de seguimiento, el 22% de pacientes iniciaron TRS, y a los dos años el 35% (Figura 26). De estos últimos, 28 sujetos (80%) iniciaron HD y el resto de pacientes DP (20%). Hubo un paciente que recibió trasplante renal, luego de haber iniciado hemodiálisis.

Aunque la opción de iniciar TRS fue sugerida por el nefrólogo, tanto el paciente como su familia (cuando este no estaba en condiciones de decidir) tuvieron la opción de rechazar esta modalidad de tratamiento y optar por un manejo conservador.

Al analizar la asociación de la fragilidad con la tasa de inicio de diálisis en la muestra, se obtuvo que el tiempo medio hasta la entrada en diálisis en los pacientes robustos fue de 24,32 meses (DE 1,99; IC 95% 20,41 – 28,23); en los pre-frágiles 22,23 meses (DE 1,19; IC 95% 19,6 – 24,76); y en los frágiles 22,58 meses (DE 1,34; IC 95% 19,94 – 25,21), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,529$ ).

Se evaluó también la asociación de la fragilidad (como variable dicotómica) y el tiempo de entrada en diálisis durante el seguimiento. Tampoco se observaron diferencias significativas ( $p=0,344$ ), como se puede apreciar en la Figura 27.

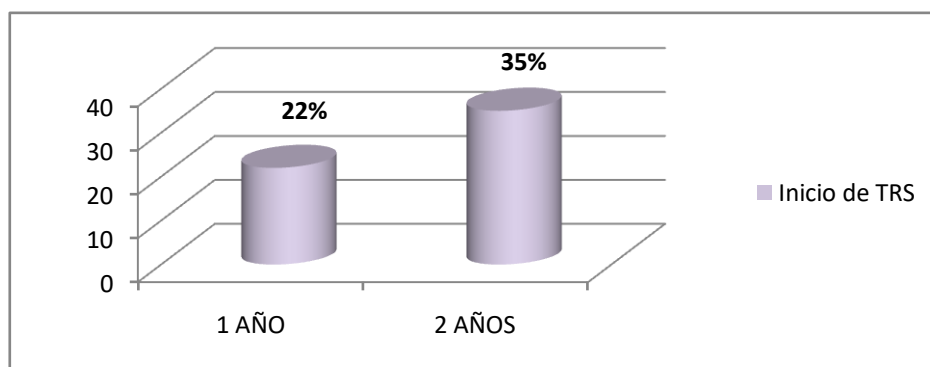
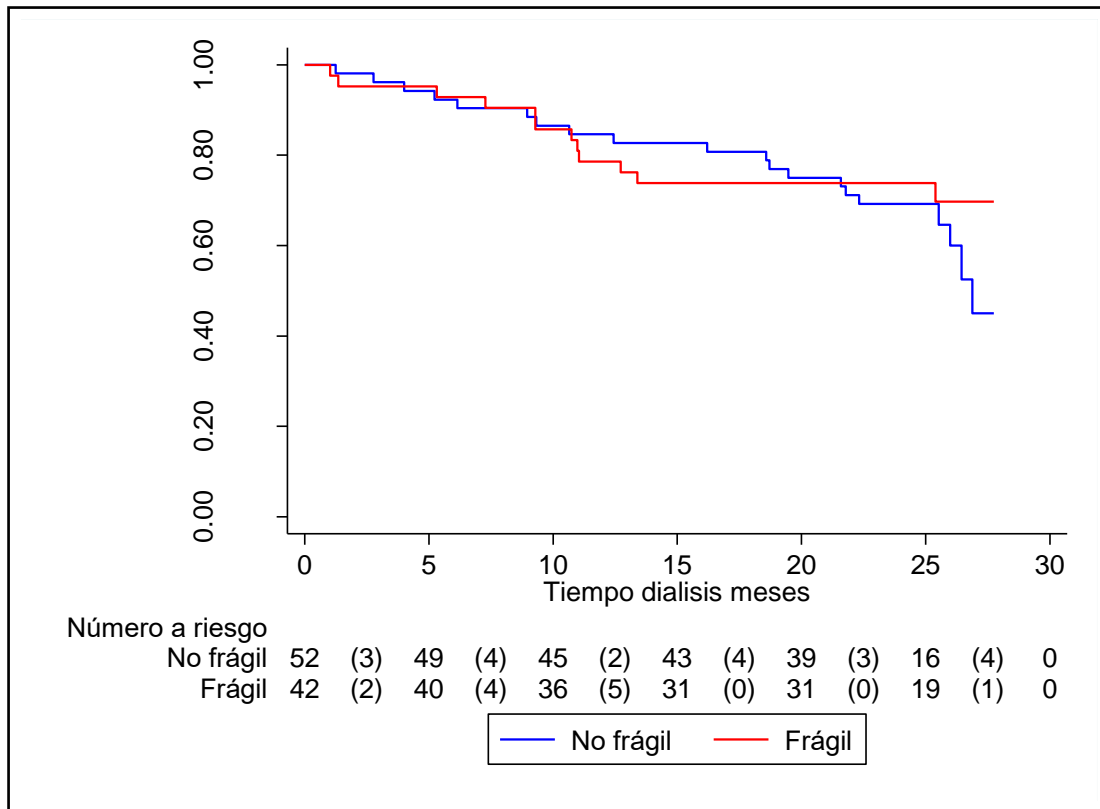


Figura 26. Inicio del TRS durante el seguimiento.

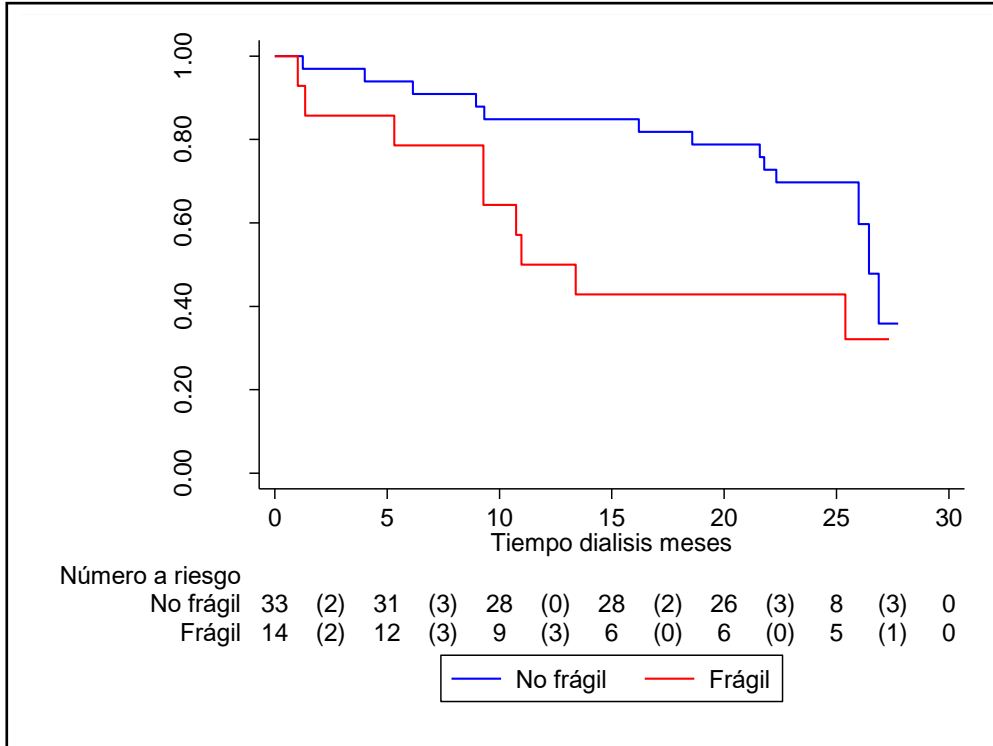


**Figura 27. Asociación de la Fragilidad y la Tasa de inicio del Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS).**

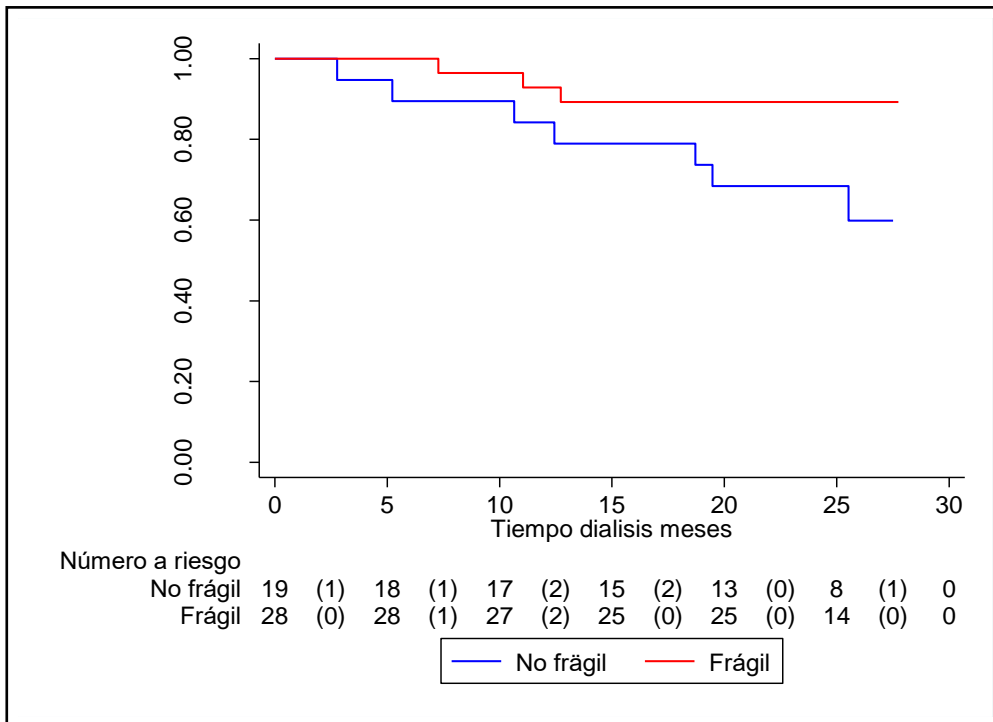
Análisis de Supervivencia.  $p = 0,344$ .

Al observar con detalle la figura 27, tras el primer año de seguimiento aparece una separación de las curvas que podría ser reflejo de la interacción de otros factores no controlados. Cabe recordar que en el proceso de inicio de TRS intervienen el nefrólogo, el paciente y/o su familia.

En vista de esto, se decidió analizar las curvas en función de la edad, como posible variable modificadora del efecto, observándose un comportamiento distinto en función de esta. Ver Figuras 28 y 29.



**Figura 28. Fragilidad y Tasa de inicio del TRS en < 80 años.**  
Análisis de Supervivencia. p de interacción = 0,009.



**Figura 29. Fragilidad y Tasa de inicio del TRS en ≥ 80 años.**  
Análisis de Supervivencia. p de interacción = 0,009.

El análisis del tiempo libre hasta el inicio de diálisis en función de la edad, muestra que en los sujetos < 80 años frágiles el tiempo medio hasta la entrada en diálisis es menor, o dicho de otro modo, la fragilidad favorecería la entrada en diálisis en los sujetos más jóvenes ( $p$  de interacción = 0,009; OR 0,12; IC 95% 0,024 – 0,581). Por el contrario, en los sujetos de edad  $\geq 80$  años, el análisis muestra que la fragilidad confiere un efecto protector ( $p=0,044$ ; OR 0,25; IC 95% 0,064 – 0,966, con una  $p$  de interacción = 0,009; OR 8,53; IC 95% 1,721 – 42,294). La Tabla 31 muestra la proporción de pacientes que iniciaron TRS en función de la edad y de la condición de fragilidad.

<b>Tabla 31. Inicio de TRS en función de la edad y condición de fragilidad.</b>		
	Nº Total	Inician TRS 2 años (%)
<i>Edad &lt; 80 años</i>		
Frágil	14	9 (64,0)
No frágil	33	13 (39,4)
<i>Edad <math>\geq 80</math> años</i>		
Frágil	28	3 (10,7)
No frágil	19	7 (36,84)
<i>Global</i>	94	32 (34,0)

TRS: Tratamiento renal sustitutivo.

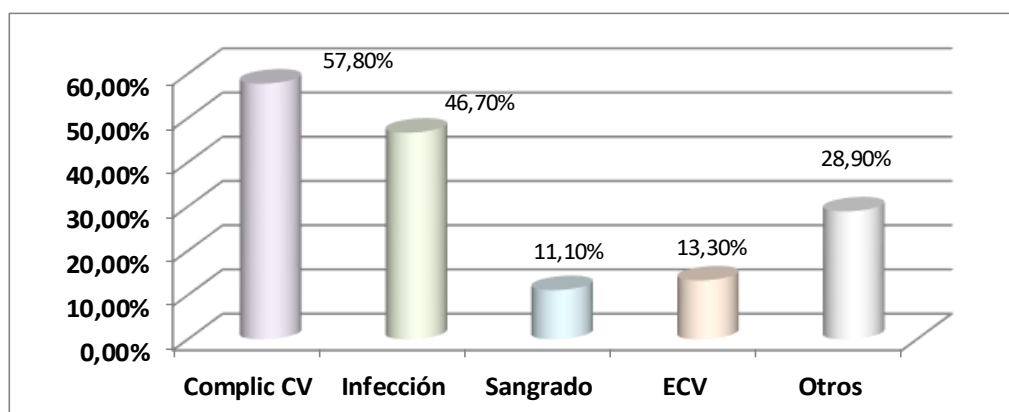
Al realizar el análisis de regresión de Cox para estudiar la asociación entre la fragilidad y la tasa de inicio de TRS, ajustado por la edad, sexo, deterioro cognitivo y el riesgo/estado de malnutrición, se obtuvo que la fragilidad se asocia con el inicio de TRS, aunque esta asociación no fue significativa ( $p=0,091$ ; OR 2,195; IC 95% 0,883 – 5,459).

Sin embargo, el efecto ajustado de la fragilidad en los sujetos < 80 años, muestra una disminución significativa del riesgo de inicio del TRS en los sujetos no frágiles ( $p$  de interacción = 0,006; OR 0,040; IC 95% 0,004 – 0,398). Por el contrario, en los sujetos  $\geq 80$  años se observó un incremento del riesgo de inicio del TRS en los no frágiles ( $p$  de interacción = 0,006; OR 24,727; IC 95% 2,514 – 243,221). Estos resultados sugieren que la edad actuaría como variable modificadora del efecto en el inicio del TRS en estos pacientes.

### 5.5.3 FRAGILIDAD E INGRESO HOSPITALARIO DE CAUSA MÉDICA.

Durante el primer año de seguimiento, el 45% de los pacientes presentó al menos 1 ingreso hospitalario de causa médica. La mediana de ingresos fue de 2 (RI 1-2).

La causa más frecuente de ingreso hospitalario fue la complicación cardiovascular, seguida de los procesos infecciosos (Figura 30).



**Figura 30. Etiología de los ingresos hospitalarios.**

Complic CV: Complicación Cardiovascular. ECV: Enfermedad cerebrovascular.

La asociación de la fragilidad con el ingreso hospitalario muestra que los sujetos frágiles presentaron un incremento significativo en el riesgo de ingreso hospitalario ( $p=0,001$ ; OR 4,050; IC 95% 1,708 – 9,602).

En un sub-análisis sobre la asociación entre la fragilidad y las distintas causas de ingreso hospitalario, obtuvimos que los sujetos frágiles tienen un mayor riesgo de ingreso por patología infecciosa ( $p=0,039$ ; OR 2,9; IC 95% 1,0-8,1) y por sangrado ( $p=0,015$ ). Se observó también una tendencia estadística con el ingreso por complicación cardiovascular ( $p=0,072$ ) y con otros motivos de ingreso ( $p=0,055$ ). Ver Tabla 32.

<b>Tabla 32. Asociación de la fragilidad con el ingreso hospitalario en 1 año.</b>					
	FRÁGIL n (%)	NO FRÁGIL n (%)	p	OR	IC 95% para Exp (B)
<i>Ingreso hospital.</i>					
Sí	27 (64,3)	16 (30,8)			
No	15 (35,7)	36 (69,2)	<b>0,001*</b>	<b>4,050</b>	1,708 – 9,602
<i>Infección:</i>					
Sí	13 (31,0)	7 (13,5)			
No	29 (69,0)	45 (86,5)	<b>0,039*</b>	<b>2,882</b>	1,028 – 8,077
<i>Complicación CV:</i>					
Sí	15 (35,7)	10 (19,2)			
No	27 (64,3)	42 (80,8)	0,072	2,333	0,916 -5,943
<i>ECV:</i>					
Sí	4 (9,5)	2 (3,8)			
No	38 (90,5)	50 (96,2)	0,402	2,632	0,458 -15,129
<i>Sangrado:</i>					
Sí	5 (11,9)	0 (0)			
No	37 (88,1)	52 (100)	<b>0,015*</b>		
<i>Otros:</i>					
Sí	9 (21,4)	4 (7,7)			
No	33 (78,6)	48 (92,3)	0,055	3,273	0,930 -11,520

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

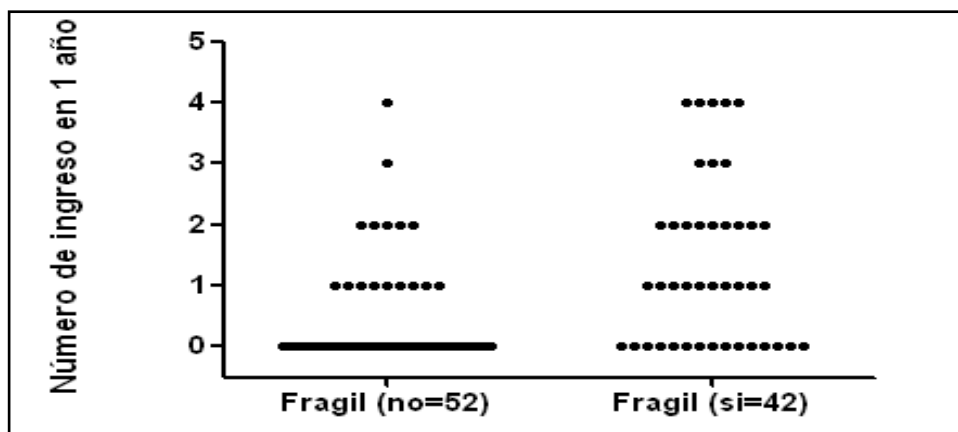
OR: Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza 95%.

CV: Cardiovascular. ECV: Enfermedad cerebrovascular.

La asociación de la fragilidad, ajustada por la edad, el sexo, el deterioro cognitivo y el riesgo/estado de malnutrición, mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox, muestra que la fragilidad se asocia de manera independiente con el ingreso hospitalario, con un **incremento del riesgo de hasta 3,4 veces mayor** respecto a los sujetos no frágiles. ( $p = 0,017$ ; OR 3,448; IC 95% 1,247 – 9,534).

Se analizó también la asociación de la fragilidad con el número de ingresos hospitalarios, observándose que los pacientes frágiles presentan mayor número de ingresos respecto a los pacientes no frágiles (Figura 31).

Finalmente, el análisis de la asociación ajustada de la fragilidad con el número de ingresos hospitalarios, muestra que ser frágil se asocia de forma significativa con el mayor número de ingresos hospitalarios ( $p = 0,002$ ; OR 3,08; IC 95% 0,351 – 1,573), siendo este efecto independiente de la edad, el sexo, la situación cognitiva y nutricional.



**Figura 31. Análisis del número de ingresos hospitalarios en función de la fragilidad.**

Periodo de seguimiento 1 año.

Significación estadística  $p = 0,002$ .

## 5.6 SITUACIÓN FUNCIONAL Y SOCIAL EN EL SEGUIMIENTO

### A 2 AÑOS:

Se registró la situación funcional y social mediante contacto telefónico a los 2 años de seguimiento. Para el análisis se excluyeron los casos de fallecimiento (24) y los casos en que no se pudo establecer contacto telefónico (5 pacientes).

Se observó una disminución en la situación funcional medida por las AVD básicas, con una mediana basal de 95 (RI 85-100) y durante el seguimiento de 90 (RI 65-100). Lo mismo se observó con las actividades instrumentales y la movilidad. (Tabla 33).

A nivel social, se obtuvo un mayor porcentaje de institucionalización durante el seguimiento del 8,3% respecto al basal del 3%.

<b>Tabla 33. Situación funcional y social a los 2 años. Válidos 71.</b>		
	BASAL Mediana (RI) ó n (%)	SEGUIMIENTO Mediana (RI) ó n (%)
<b>Situación funcional:</b>		
Índice de Barthel	95 (85-100)	90 (65-100)
≤ 90	43 (43,0)	40 (56,3)
> 90	57 (57,0)	31 (43,7)
Índice de Lawton	4 (2-5)	2 (0-4)
FAC	5 (4-5)	4 (3-5)
<b>Situación social:</b>		
<i>Vive solo</i>	14 (14,0)	10 (13,9)
<i>Acompañado (con familiar)</i>	83 (83,0)	56 (77,8)
<i>Institucionalizado</i>	3 (3,0)	6 (8,3)

RI: Rango intercuartílico.

FAC: Functional Ambulation Classification.

## **5.7 ANÁLISIS DE LAS CAIDAS COMO SINDROME GERIÁTRICO:**

Se registró mediante contacto telefónico y de forma retrospectiva, las caídas que habían acontecido durante el último año y sus secuelas.

Se excluyeron los éxitus (24 pacientes). De los 5 pacientes con quienes no se pudo establecer contacto telefónico, se incluyeron 3 que presentaban al menos un registro de caída en el programa informático del hospital (intranet y Horus) en el periodo establecido. El análisis final se realizó en base a 73 pacientes.

De los 73 pacientes incluidos en el análisis, se obtuvo que un 19,2% presentó al menos 1 caída en los 12 meses previos. La caída y fractura ósea de miembro inferior ocurrió en 2 pacientes (Tabla 34).

<b>Tabla 34. Caídas y secuelas durante 1 año. Válidos 73.</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>
Caídas durante 1 año	14	(19,2)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caída sin secuelas.</li> <li>• Caída y fractura ósea.</li> </ul>	12	(85,7)
	2	(14,3)

Datos recogidos de forma retrospectiva.

## **5.8 COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS DIFERENTES INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA:**

Se analizó la capacidad predictiva de los instrumentos de valoración de la fragilidad utilizados en nuestro estudio (Criterios de Fried, Velocidad de la marcha y SPPB) y la estimación del riesgo de muerte. Se muestra en la Tabla 35 el análisis de regresión de Cox y los HR para cada prueba.

Para evaluar la capacidad predictiva y de discriminación de cada una de las escalas se utilizó el índice estadístico c y se comparó este valor entre las tres escalas.

Se obtuvo para los criterios de Fried un índice de 0,699 (IC 95% 0,602 – 0,795); para el SPPB un índice de 0,726 (IC 95% 0,636 – 0,817); y para la velocidad de la marcha un índice de 0,527 (IC 95% 0,477 – 0,576).

El SPPB demostró ser una herramienta con mejor capacidad predictiva (coeficiente más cercano al valor 1) en la estimación del riesgo de muerte en estos pacientes en comparación con la velocidad de la marcha.

Al comparar la capacidad predictiva de los Criterios de Fried y el SPPB no se obtuvieron diferencias significativas ( $p=0,510$ ). Sí se obtuvieron diferencias al comparar los Criterios de Fried y la velocidad de la marcha ( $p=0,002$ ); así como también, al comparar el SPPB y la velocidad de la marcha ( $p<0,001$ ).

<b>Tabla 35. Capacidad predictiva de los instrumentos de fragilidad. Regresión de Cox.</b>				
	B	p	HR	IC 95% para Exp (B)
<i>Fried_frágil</i>	1,745	<b>0,001*</b>	5,726	2,134 – 15,359
<i>SPPB rendimiento bajo</i>	2,070	<b>0,000*</b>	7,922	2,686 – 23,369
<i>Velocidad marcha &lt;0,8</i>	0,361	0,626	1,435	0,336 – 6,129

(\*) Con significación  $p < 0,050$ .

HR: Hazard Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza 95%.

## **5.9 ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON LA MORTALIDAD A DOS AÑOS:**

Se realizó un análisis univariado para identificar los factores que se asociaban con la mortalidad durante el seguimiento (Tabla 36). Para estudiar el efecto ajustado de la mortalidad, se realizó el análisis multivariado de Cox, en el que se incluyeron aquellas variables asociadas con la mortalidad en el análisis univariado con un valor de significación estadística  $p < 0,10$  y que no tuviesen colinealidad. Estas variables fueron la edad ( $p=0,015$ ), la comorbilidad medida por el índice de CIRS-G ( $p=0,017$ ), la condición de fragilidad medida por los criterios de Fried ( $p=0,001$ ), y la hiperpolifarmacia o polifarmacia excesiva ( $p=0,071$ ).

No se incluyó en el modelo el rendimiento físico medido por SPPB debido a que esta variable evalúa ítems incluidos en la evaluación de la fragilidad (colinealidad).

Obtuvimos que permanecen en el modelo el índice CIRS-G ( $p= 0,016$ ; OR 2.88; IC95% 1,21-6,85), la fragilidad ( $p=0,001$ ; OR 5,19; IC95% 1,93-13,97) y una tendencia estadística con la hiperpolifarmacia ( $p=0,064$ : OR 2,18; IC95% 0,96-4,99).

En función de estos resultados se establecieron los modelos predictivos de mortalidad. Los modelos candidatos de estas variables se muestran en la Tabla 37.

Se estudió también la capacidad predictiva y de discriminación de cada uno de los modelos mediante los índices AIC y BIC y se calcularon además los índices c de los modelos seleccionados. Se obtuvo que los dos modelos que obtuvieron la mejor capacidad de predicción fueron el modelo 4 (*CIRS-G >2,5 + fragilidad*) y el modelo 9 (*CIRS-G >2,5 + fragilidad + polifarmacia excesiva*); ambos tenían los puntajes AIC y BIC más bajos.

Se comparó la capacidad predictiva entre ambos modelos, obteniendo diferencias ( $p=0,0615$ ). Sin embargo, la comparación del estadístico c para ambos grupos no mostró diferencias significativas ( $p=0,346$ ).

<b>Tabla 36. Análisis univariado. Factores asociados con la supervivencia global.</b>					
	<b>Kaplan-Meier</b>			<b>Cox</b>	
	<b>SV 12 meses (%)</b>	<b>SV 24 meses (%)</b>	<b>p Log-Rank test</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>					
<80	92,3 (3,7)	90,4 (4,1)	0,011	1	<b>0,015*</b>
≥80	79,2 (5,9)	66,7 (6,8)		2,99 (1,24-7,21)	
<b>Barthel</b>					
>90	89,5 (4,1)	82,5 (5,0)	0,178	1	0,183
≤90	81,4 (5,9)	74,4 (6,7)		1,73 (0,77-3,87)	
<b>Sexo</b>					
Hombre	85,5 (4,5)	75,8 (5,4)	0,345	1	0,349
Mujer	86,8 (5,5)	84,2 (5,9)		1,52 (0,63-3,68)	
<b>CIRS-G índice</b>					
≤2,5	92,7 (3,5)	87,3 (4,5)	0,013	1	<b>0,017*</b>
>2,5	77,8 (6,2)	68,9 (6,9)		2,82 (1,21-6,60)	
<b>MoCA test</b>					
≥24	93,3 (4,6)	86,7 (6,2)	0,185	1	0,193
<24	81,7 (5,0)	73,3 (5,7)		1,94 (0,72-5,27)	
<b>MNA</b>					
≥12	90,3 (3,8)	82,3 (4,9)	0,284	1	0,288
<12	78,4 (6,8)	73,0 (7,3)		1,55 (0,69-3,45)	
<b>Fragilidad (Fried)</b>					
No	94,2 (3,2)	92,3 (3,7)	<0,001	1	<b>0,001*</b>
Si	73,8 (6,8)	59,5 (7,6)		5,73 (2,13-15,36)	
<b>BSRA</b>					
Si	90,0 (4,2)	82,0 (5,4)	0,356	1	0,358
No	82,0 (5,4)	76,0 (6,0)		1,46 (0,65-3,30)	
<b>Polifarmacia excesiva</b>					
No	93,0 (3,4)	84,2 (4,8)	0,065	1	<b>0,071</b>
Si	76,7 (6,4)	72,1 (6,8)		2,13 (0,94-4,82)	
<b>SPPB</b>					
Normal	96,2 (2,7)	94,2 (3,2)	<0,001	1	<b>&lt;0,001*</b>
Bajo	71,8 (7,2)	56,4 (7,9)		7,92 (2,69-23,37)	
<b>Velocidad marcha</b>					
>0,8 (m/s)	100 (0)	90,0 (9,5)	0,624	1	0,626
≤0,8	84,0 (4,1)	76,5 (4,7)		1,44 (0,34-6,13)	
<b>Albúmina</b>					
≥3,5 (g/dL)	88,1 (3,5)	79,8 (4,4)	0,655	1	0,656
<3,5	75,0 (10,8)	75,0 (10,8)		1,28 (0,44-3,75)	

(\*) Con significación p < 0,050.

SV: Supervivencia. HR: Hazard Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza 95%.

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics. MoCA: Montreal Cognitive Assessment. 150

MNA: Mini Nutritional Assessment. BSRA: Bloqueantes del Sistema Renina Angiotensina.

SPPB: Short Physical Performance Battery.

<b>Tabla 37. Modelos predictivos de mortalidad.</b>					
	Variables incluidas en el modelo	n	AIC	BIC	Estadístico C
Modelo 1	<i>Edad <math>\geq 80</math> + CIRS-G <math>&gt; 2,5</math></i>	94	199,0756	204,162	0,6897
Modelo 2	<i>Edad <math>\geq 80</math> + fragilidad</i>	94	191,332	196,419	0,7353
Modelo 3	<i>Edad <math>\geq 80</math> + polifarmacia excesiva</i>	94	200,0605	205,147	0,6787
Modelo 4	<i>CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + fragilidad</i>	94	188,5815	193,669	<b>0,757</b>
Modelo 5	<i>CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + polifarmacia excesiva</i>	94	168,5929	203,680	0,6749
Modelo 6	<i>Fragilidad + polifarmacia excesiva</i>	94	191,2847	196,371	0,7372
Modelo 7	<i>Edad <math>\geq 80</math> + CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + fragilidad</i>	94	189,2137	196,844	0,7716
Modelo 8	<i>Edad <math>\geq 80</math> + CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + polifarmacia excesiva</i>	94	197,5427	205,173	0,7142
Modelo 9	<i>CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + fragilidad + polifarmacia excesiva</i>	94	187,0854	194,715	<b>0,7762</b>
Modelo 10	<i>Edad <math>\geq 80</math> + CIRS-G <math>&gt; 2,5</math> + polifarmacia excesiva + fragilidad</i>	94	187,9639	198,137	0,7828

## DISCUSIÓN

## 6. DISCUSIÓN:

En el presente trabajo se confirma que la detección de la fragilidad mediante los Criterios de Fried, permite identificar a los sujetos mayores en situación de ERCA que van a desarrollar más eventos adversos (ingreso hospitalario, entrada en diálisis, muerte), y por lo tanto, puede ser útil como herramienta clínica pronóstica en el manejo de estos pacientes.

### 6.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA:

La muestra analizada se corresponde bien con la intencionalidad del estudio por tratarse de una muestra de pacientes mayores (edad media 78,8 años), con ERC en estadio avanzado (FGe medio 16 ml/min), sin tratamiento renal sustitutivo en el momento de la incorporación al estudio, y evaluados en su situación basal y de forma ambulatoria.

Además, teniendo en cuenta que el método de reclutamiento de pacientes se realizó según los criterios de inclusión y de forma consecutiva (se invitó a participar a todos los sujetos que cumplieron dichos criterios), consideramos que el trabajo presentado posee validez interna. En ningún caso se seleccionaron sujetos candidatos para entrar en el estudio, sino que mostramos una representación de los sujetos mayores habitualmente atendidos en la consulta de ERCA. El tamaño muestral, así como la metodología tan exhaustiva empleada, le confieren a nuestro estudio una solidez tanto desde el punto de vista estadístico como metodológico.

La cohorte de pacientes analizada en este trabajo posee una edad media mayor a la reportada en otros estudios epidemiológicos de base comunitaria abocados al tema de la fragilidad en sujetos con ERCA <sup>(131,244,245)</sup>. De acuerdo con otras observaciones en la literatura, los pacientes fueron mayoritariamente varones <sup>(64,131,244,245)</sup> y presentaron un alto grado de comorbilidad especialmente cardiovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus <sup>(175,216,246)</sup>, cuya prevalencia en nuestra muestra resultó incluso mayor respecto a otras series publicadas en pacientes con ERC. <sup>(244)(131)</sup>

Es conocida la estrecha relación que guardan los factores de riesgo cardiovascular con la enfermedad renal, debido a su papel como factores iniciadores, de progresión, o como consecuencia de la misma enfermedad <sup>(35)</sup>. La mayor proporción de estos factores en nuestra cohorte de pacientes puede ser consecuencia de la edad media, mayor en nuestra muestra, así como del estadio más avanzado de la enfermedad a la que va enfocado nuestro estudio. De hecho, el perfil cardiovascular observado se asemeja más a otras cohortes de pacientes en diálisis <sup>(64,169)</sup>. Lo mismo se observó con la prevalencia de enfermedad vascular periférica.

Destaca también una alta prevalencia de neoplasias. Es difícil establecer comparaciones con los estudios previos, puesto que en estos se ha consignado el diagnóstico de cáncer y no de neoplasia, siendo esta última un término más amplio y que contempla la neoformación de tejido benigno o maligno. Pese a la asociación de la ERC con una mayor incidencia de enfermedades malignas, las series previas muestran porcentajes en torno a un 8,4%-13% <sup>(131,169,244,245)</sup>. Dentro de los factores que explican esta asociación, se ha señalado el ambiente de inflamación promovido por factores como la IL-6 y la uremia. <sup>(247,248)</sup>

Por otro lado y de cara a la interpretación de las pruebas cognitivas a las que fueron sometidos los sujetos de nuestra muestra, cabe mencionar que la cohorte de pacientes mostrada tiene un nivel educativo medio, de forma similar a lo observado en la población general española por encima de los 65 años. <sup>(249)</sup>

La muestra analizada posee además una importante proporción de dependencia funcional (I. Barthel  $\leq 90$  en el 43%), con un porcentaje de discapacidad para ABVD en el 35%. Aunque la mayoría de estudios epidemiológicos publicados en pacientes con ERCA no incluyen una valoración de la situación funcional medida a través del I. Barthel, un trabajo español reciente que analiza una cohorte de 80 pacientes mayores en tratamiento conservador (edad media 84,7 años), encontró que el 69% de pacientes presentaban dependencia al menos leve <sup>(250)</sup>. La menor proporción de dependencia funcional en nuestro estudio en comparación con el trabajo descrito, podría explicarse por las diferencias en la edad (78,8 vs 84,7 años) y porque a diferencia del nuestro, el trabajo mencionado está orientado a pacientes en tratamiento conservador, fundamentado en muchos casos, justamente, por la mayor limitación funcional.

La cohorte de pacientes presentada en este trabajo representa de forma clara la relación entre discapacidad, fragilidad y comorbilidad, que muestra la presencia de alguna de ellas en el 69% de la muestra y la conjunción de las tres en el 14% (gráfico 19). Como condición única más frecuente se observa la alta comorbilidad, seguida de la fragilidad y la discapacidad. Destacamos la importancia de la distinción de cada una, que aunque en la práctica médica con frecuencia se superponen, no deberían utilizarse de forma indistinta.

La diferenciación de cada una de estas 3 condiciones es especialmente relevante en los mayores con enfermedad renal avanzada, en quienes suele estar presente una alta comorbilidad en general, lo que fortalece aún más la gran importancia de la detección de la fragilidad en la identificación de pacientes especialmente susceptibles.

Son pocos los estudios que han analizado la fragilidad mediante los criterios originales de Fried en la ERC, por lo que resulta difícil establecer comparaciones. El estudio de Shlipak et al. <sup>(244)</sup>, basado en una cohorte de pacientes del estudio CHS -en donde se utilizaron los criterios originales de Fried-, analizó una muestra de sujetos con ERC, mostrando la asociación de la ERC con la fragilidad así como también con la discapacidad. Sin embargo, dentro de las limitaciones de ese estudio cabe destacar que se trató de un estudio de corte transversal, en el que los sujetos evaluados se encontraron en estadios más leves (FGe medio 41 ml/min) y a que fueron catalogados de ERC en base a valores de creatinina sérica como medida de función renal.

Otros trabajos publicados en población con ERC han utilizado los criterios de Fried modificados y se han enfocado en cohortes de pacientes más jóvenes y/o en estadios más leves <sup>(131,245)</sup>, en pacientes en diálisis <sup>(64,169)</sup>, o que reciben un manejo conservador. <sup>(250)</sup>

Finalmente, es de destacar que los instrumentos utilizados para el cribado de fragilidad en nuestra muestra han sido ampliamente validados en la población general y se ha evitado el sesgo del observador, al ser todas las evaluaciones realizadas por un mismo investigador –geriatra- entrenado en la realización de las mismas.

## **6.2 COMPARACIÓN DE LA PREVALENCIA DE FRAGILIDAD CON OTROS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

### **6.2.1 COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL:**

Nuestro análisis se basa en la definición de fragilidad propuesta por Fried et al. <sup>(73)</sup>, validada en el CHS en sujetos mayores de 65 años de la comunidad y que ha sido la herramienta más utilizada en los estudios científicos por sus mediciones objetivas.

En base a sus 5 criterios (pérdida de peso, agotamiento, baja actividad física, debilidad y lentitud), obtuvimos una prevalencia global de fragilidad del 45%, más elevada, con diferencia, en comparación con el resto de la población general por encima de los 65 años.

Diferentes estudios han encontrado prevalencias variables en distintos ámbitos y países. En EEUU, el estudio CHS obtuvo una prevalencia global de fragilidad del 7% y de hasta un 25% en los mayores de 85 años. Otros estudios que se han basado en modificaciones de los criterios de Fried señalan prevalencias variables: el estudio H-PEPESE <sup>(95)</sup> mostró una prevalencia del 7,8%; el WHI-OS <sup>(101)</sup> un 16,3%; y el estudio MOBILIZE <sup>(96)</sup> un 8,6%. En Canadá, el estudio CHSA alcanzó prevalencias de fragilidad de hasta un 36,6% en los mayores de 85 años <sup>(100)</sup>, utilizando los criterios del déficit acumulativo.

En Europa la prevalencia más alta de fragilidad se halló en el estudio SHARE <sup>(89)</sup>, siendo del 17%. Otros estudios relevantes como el de Avila-Funes et al. <sup>(92)</sup> en Francia halló un 7%; y en Italia los estudios de Solfrizzi et al. <sup>(91)</sup> un 7,6% y el de Cesari et al. <sup>(93)</sup> un 8,5%. Estos estudios fueron realizados en sujetos mayores de 65 años y basados en modificaciones de los criterios de Fried.

En España, los estudios epidemiológicos señalan prevalencias de fragilidad para los mayores de 65 años en torno al 10%. El estudio TSHA <sup>(104)</sup> un 8,4%, y el estudio Peñagrande <sup>(107)</sup> un 10,3%, ambos realizados en mayores de 65 años de la comunidad.

El estudio FRALLE <sup>(105)</sup> en mayores de 75 años un 9,6%; y el estudio FRADEA <sup>(251)</sup> en mayores de 70 años y que incluye pacientes institucionalizados, un 16,9%.

Las prevalencias más altas se han obtenido en la población mayor de 85 años como muestra el estudio OCTABAIX en Barcelona <sup>(106)</sup> un 20,5%; FRADEA en Albacete un 26% y en el TSHA en Toledo un 27,3%. Así también, dos estudios españoles realizados en pacientes institucionalizados muestran prevalencias de hasta 68% como el estudio FINAL en Albacete <sup>(252)</sup> y de 53,7% en otro trabajo realizado en Cuenca <sup>(109)</sup>.

A pesar de las diferencias socio-demográficas y de la falta de homogeneidad en la medición de los criterios de fragilidad, consideramos que la mayor prevalencia de fragilidad en nuestra muestra estaría justificada por el escenario distinto que muestran los pacientes con enfermedades crónicas debilitantes como la enfermedad renal avanzada.

Recordemos que Fried et al. <sup>(73)</sup> señaló dos vías para el desarrollo de la fragilidad. Una relacionada con los cambios fisiológicos del envejecimiento, no basados en la enfermedad; y la otra, correspondiente a la vía final común de las enfermedades severas que generan los cambios fisiopatológicos y conducen al deterioro del estado de salud.

Así pues, la mayor prevalencia de fragilidad encontrada en nuestro trabajo respecto a los estudios previamente descritos en la población general, probablemente sea reflejo del gran impacto de los múltiples factores que acompañan la ERCA, como los fenómenos más acentuados de inflamación, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad vascular, mayor riesgo de desnutrición y del síndrome de desgaste proteico-energético, junto con otros factores algunos aún no dilucidados, que en su conjunto favorecerían el desarrollo de esta condición y explicarían su alta prevalencia en estos sujetos con enfermedad renal.

## 6.2.2 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS EN POBLACIÓN CON ERC:

Aunque existen relativamente pocos estudios sobre fragilidad en población mayor con ERC y no han tenido como población objetivo los estadios severos de la enfermedad. La alta prevalencia encontrada en nuestro estudio parece congruente con los hallazgos previos.

En los estadios pre-diálisis se han descrito prevalencias de fragilidad más altas que en la población general y que han variado entre un 7 a un 51,2%. <sup>(250,253,254)</sup>

Un estudio prospectivo llevado a cabo por Shlipak et al. <sup>(244)</sup> (edad media 74 años), mostró que el riesgo de fragilidad se duplicaba en los pacientes mayores con ERC, sobre todo en las mujeres de raza afroamericana. Dicha asociación persistía tras ajustar el efecto de la fragilidad por los factores asociados como la anemia y los marcadores de inflamación. Una de las grandes limitaciones de ese estudio fue que el criterio de ERC se basó en los valores de creatinina sérica (>1,5 mg/dL en varones y >1,3 en mujeres), lo que se ha considerado poco adecuado para medir la función renal, considerando la menor masa muscular en los mayores. <sup>(255)</sup>

El estudio de Wilhelm-Leen et al. <sup>(131)</sup> basado en datos del NHANES III (The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey), uno de los más relevantes en EEUU en individuos de edad media 50 años, mostró una prevalencia global de fragilidad del 3% y un incremento de hasta el 20,9% en aquellos con ERC en estadios 3b-5 (basado en las ecuaciones MDRD-4 y Mayo). Este estudio mostró que la presencia de ERC puede duplicar el riesgo de fragilidad en los estadios leves o incrementarlo hasta por 6 veces en los estadios más avanzados, manteniéndose esta asociación tras ajustar el efecto de la fragilidad por factores asociados como la sarcopenia, anemia, HTA, acidosis, inflamación, vitamina D y la enfermedad cardiovascular.

Otro estudio a destacar, el de Roshanravan et al. SKS (Seattle Kidney Study) <sup>(245)</sup> realizado en individuos con ERC estadios 1-4 (definida por fórmula CKD-EPI y albuminuria), en individuos de edad media 59 años y sin tratamiento renal sustitutivo,

obtuvo una prevalencia global de fragilidad del 14% y de hasta 21,6% en el subgrupo de pacientes con FGe por debajo de 45 ml/min. Este estudio estuvo limitado por el bajo número de pacientes en los estadios avanzados (FGe <30 ml/min).

En los pacientes que inician diálisis se han documentado prevalencias aún más altas que en los sujetos pre-diálisis, llegando a ser hasta del 73% <sup>(256)</sup>. En el estudio de McAdams-DeMarco et al. <sup>(136)</sup> en 146 sujetos de edad media 60,6 años en TRS mediante HD, se obtuvo una prevalencia global del 41,8%. El análisis por grupos etarios mostró que la prevalencia era mayor en el grupo de los  $\geq 65$  años (50% vs 35,4%) frente a los <65 años.

El estudio de Johansen et al. <sup>(64)</sup>, en 2275 sujetos del estudio DMMS (Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study) de edad media 58 años, obtuvo una prevalencia de fragilidad del 67,7%. Este trabajo comparó la prevalencia de fragilidad en los sujetos en HD vs DP y obtuvo que esta era mayor en los sujetos que recibían HD. Dentro del grupo de HD, la prevalencia más alta fue en aquellos que carecían de acceso vascular, frente a los que sí lo tenían.

Teniendo en cuenta la evidencia descrita, este trabajo muestra una prevalencia de fragilidad bastante elevada, del 44.7%, mayor que en la población general y que otros estudios en enfermos renales.

Cabe destacar que a diferencia de otros trabajos en población con ERC, nuestro estudio está dirigido a pacientes de mayor edad, con ERC en un estadio avanzado de la enfermedad (poca evidencia en estudios previos) y que utiliza una medida más adecuada y precisa de la función renal para los mayores, sugerida en las guías de práctica clínica actuales. <sup>(255)</sup>

Finalmente, es de destacar también la alta prevalencia hallada de pre-fragilidad en nuestra muestra, puesto que estos pacientes probablemente progresarán hacia el estado de fragilidad, y por lo tanto, podrían beneficiarse de un enfoque que priorice las medidas necesarias para su prevención.

### **6.3. EVALUACIÓN DE LOS CRITERIOS DE FRIED:**

El análisis de los criterios de fragilidad muestra que los criterios más prevalentes fueron la debilidad (85%) y la lentitud (57%). Estos resultados guardan relación con estudios previos importantes realizados en la población general, como el de Fried et al. <sup>(73)</sup> en el que destacaron ambos criterios (20% cada uno) junto con la baja actividad física (22%).

El estudio de Xue et al. <sup>(257)</sup> evaluó además cuál de los criterios de fragilidad podría aparecer primero y encontró que la debilidad, además de ser la manifestación más común, podría predecir el desarrollo de fragilidad en las mujeres, durante un seguimiento de 7 años. <sup>(257)</sup>

En España, estudios realizados en la población general y basados en modificaciones de los criterios de Fried, muestran: para el estudio FRADEA en Albacete, los criterios más prevalentes fueron también la debilidad (45%) y lentitud (30%); en el estudio FRALLE en Lleida, el agotamiento (25%) y la lentitud (20%). En el estudio OCTABAIX en Barcelona, prevalecieron la lentitud (68%) y la baja actividad física (33%). En el estudio TSHA en Toledo, la lentitud 24% y la debilidad 20%. Como podemos apreciar, la alta prevalencia del criterio lentitud es un elemento común que se mantiene en la mayoría de los estudios realizados, aunque los criterios de medición no fueran homogéneos.

Es de destacar que en nuestro estudio las prevalencias de debilidad y lentitud obtenidas son mucho más altas que las encontradas en estudios en la población general. Esto podría deberse al tipo de población a la que está dirigido este estudio como es el paciente crónico, pluripatológico, en estadio avanzado de enfermedad.

Ambas condiciones de debilidad y lentitud, ponen en relieve la afectación de la estructura muscular, producto de los mecanismos de inflamación crónica, malnutrición-inflamación y de las alteraciones en las funciones metabólicas que ocurren en la ERC y que explican la alta prevalencia de sarcopenia en estos sujetos. <sup>(44,131,258)</sup>

En los trabajos centrados en pacientes con ERC, el estudio de Wilhelm-Leen et al. <sup>(131)</sup> mostró que en los estadios avanzados de enfermedad renal (estadios 3b, 4, 5) fueron también prevalentes la debilidad (37%) y la lentitud (32%). Acerca de este estudio, cabe destacar que la medición de la debilidad no se realizó mediante dinamometría sino a través de una pregunta sencilla (dificultad en levantar o cargar un objeto pesado de 10 libras).

El análisis de los criterios en función del sexo, muestra que los varones presentaron mayor prevalencia de agotamiento (58,5% vs 41,5%) y debilidad (59,7% vs 40,3%) que las mujeres, siendo similares las prevalencias de lentitud y pérdida de peso.

En el estudio de Fried et al. <sup>(73)</sup>, la prevalencia de criterios mostró una distribución similar para ambos sexos en cuanto a debilidad, lentitud, baja actividad física y pérdida de peso. El agotamiento fue mayor en los varones (19% vs 12%).

En España, los estudios en la población general muestran prevalencias variables en función del sexo. El estudio FRALLE en Lleida <sup>(105)</sup> mostró para el sexo femenino mayor prevalencia de lentitud (26,3% vs 12,4%), debilidad (19% vs 8,8%) y baja actividad física (19,5% vs 8,6%) frente a los hombres. En el estudio de Peñagrande <sup>(107)</sup> destacó una mayor prevalencia de agotamiento para las mujeres (26,3% vs 15,2%) y en el estudio de Leganés <sup>(108)</sup> se encontró también para las mujeres una mayor prevalencia de lentitud (57% vs 21%), agotamiento (35% vs 9%) y baja actividad física (39% vs 23%).

La mayor prevalencia de agotamiento, lentitud y baja actividad física obtenida en el sexo femenino en algunos de estos estudios, se ha explicado en base al rol femenino doméstico, vida más sedentaria y de mayor dependencia económica. <sup>(108,251)</sup>

En la ERCA, la prevalencia de fragilidad también se ha observado mayor en el sexo femenino <sup>(64)</sup>, aunque en los estudios previos no se ha realizado un análisis detallado por criterios en función del sexo.

Resulta difícil establecer la comparabilidad de todos estos estudios, tomando en cuenta las diferencias en la edad, las características socio-demográficas y la falta de

homogeneidad en la medición de los Criterios de Fried, todo lo cual puede haber influido en los resultados.

La gran disyuntiva que se presenta en los enfermos renales respecto a los criterios de Fried, surge a partir de que algunos de estos criterios podrían verse solapados por los síntomas asociados a los cambios fisiopatológicos de la propia enfermedad, como podría ocurrir con el agotamiento, manifestación clínica de la anemia y de la enfermedad cardio-respiratoria que acompaña la enfermedad y que supone una menor actividad física; y la debilidad, relacionada con la sarcopenia y que supone un mayor riesgo de malnutrición.

Sin embargo, es de destacar que la evidencia actual ha mostrado que ninguno de estos posibles factores “enmascaradores” como lo sería la anemia, sarcopenia u otras enfermedades endocrino-metabólicas, ha podido explicar ni atenuar de forma significativa el efecto de la fragilidad, medida a través de estos criterios, en la ocurrencia de eventos adversos. <sup>(131,244)</sup>

## **6.4. EVALUACIÓN DE LOS ATRIBUTOS DE LA FRAGILIDAD Y COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS:**

En estudios previos se han reconocido algunos factores comunes asociados con la fragilidad como la edad <sup>(104,105,107,108,251,252)</sup>, el sexo femenino <sup>(71,103,105,228)</sup>, la raza afroamericana <sup>(73)</sup>, el bajo nivel educativo <sup>(73,106,107,251)</sup> y la comorbilidad <sup>(73,88,104–108,251)</sup>, sobre todo la enfermedad vascular <sup>(104)</sup>. También se han visto asociados el ánimo depresivo <sup>(73,104,105,251)</sup>, el deterioro cognitivo <sup>(73,104,106,251)</sup>, el riesgo de desnutrición <sup>(105)</sup>, el mayor número de fármacos <sup>(105,106)</sup>, los bajos ingresos económicos <sup>(73,105)</sup>, la discapacidad <sup>(73,104–108)</sup>, el déficit visual <sup>(105)</sup>, la institucionalización <sup>(251,252)</sup> y la necesidad de ayuda social <sup>(106,251,252)</sup>. Otros estudios no encontraron diferencias con el género o el estado civil <sup>(104,106)</sup>, tampoco con el nivel educativo <sup>(104)</sup>.

### **6.4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS:**

El análisis de la edad y el sexo mostró una fuerte asociación de la fragilidad con la edad avanzada y una tendencia con el sexo femenino. Ambos han sido observados y corroborados en estudios previos que han mostrado una clara relación entre la fragilidad con la mayor edad y con el sexo femenino.

El incremento del riesgo de fragilidad en los mayores se ha atribuido a los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, relacionados con los fenómenos de inflamación, junto con las alteraciones hormonales y metabólicas que acompañan este proceso. Respecto al sexo femenino, se cree que este podría conferir un riesgo intrínseco de fragilidad, que determinaría una menor masa magra en las mujeres desde el inicio del proceso del envejecimiento. Otros factores propuestos que intentan explicar el incremento de la fragilidad en mujeres añosas han sido relacionados con la menor ingesta de nutrientes y el mayor riesgo de vivir solas. <sup>(73,105)</sup>

A diferencia de otros estudios, en el nuestro no hubo diferencias en el nivel educativo ni en tipo de convivencia, aunque cabe destacar que la cifra de pacientes

institucionalizados fue muy baja y por ello se incluyeron en el grupo de pacientes que vivían acompañados, lo cual podría implicar un sesgo en el análisis.

No se evaluó el estatus socio-económico aunque consideramos que merecería la pena introducir esta variable en futuros estudios, teniendo en cuenta que los mayores ingresos económicos se han vinculado con el menor riesgo de enfermar y con una menor mortalidad.<sup>(105)</sup>

#### **6.4.2 COMORBILIDAD:**

En nuestro estudio, la fragilidad se relacionó con la mayor carga de enfermedades crónicas, sobre todo con las enfermedades cardiovasculares como la arritmia cardiaca (FA/flutter auricular) y la insuficiencia cardiaca. Esto último es importante puesto que uno de los planteamientos que han intentado explicar cómo la ERC contribuye al incremento del riesgo de fragilidad se ha basado en la enfermedad vascular y cardiovascular subclínica<sup>(259,260)</sup>, habiéndose observado que la presencia de albuminuria, marcador de disfunción endotelial local o generalizada asociado con la enfermedad vascular subclínica, incrementa el riesgo de fragilidad aún en las fases tempranas de la enfermedad.<sup>(104,131)</sup>

Un hecho interesante observado en nuestro estudio es que la mayor carga de enfermedad obtenida en los sujetos frágiles fue evidente y significativa al comparar las medias de las puntuaciones totales para ambos grupos, mas no cuando se utilizó el Índice CIRS-G, dejando entrever que este índice probablemente no refleje el mayor riesgo de comorbilidad relacionado con la fragilidad y/o la existencia de otras posibles vías alternativas para su desarrollo.

El índice CIRS-G mide el impacto de las enfermedades crónicas teniendo en cuenta la gravedad y los problemas comunes en el anciano. Ha sido validada en diferentes estudios y en ancianos institucionalizados<sup>(261–263)</sup>, mostrando también ser una herramienta útil para medir resultados de mortalidad y rehospitalización, con buena

capacidad interobservador <sup>(264)</sup>. Sus limitaciones han sido que no hay puntos de corte para la gravedad y que no incluye valoración funcional ni social. <sup>(265)</sup>

Los estudios previos que han mostrado asociación entre la fragilidad y la comorbilidad en la población general, se han basado en el uso del Índice de Charlson <sup>(88,104–106)</sup>, o en el número de trastornos crónicos a partir de una lista de 9 enfermedades específicas. <sup>(73,107)</sup>

Sin embargo, en pacientes con ERC, la evidencia ha mostrado asociación de la fragilidad únicamente con algunas condiciones específicas como la enfermedad vascular, el cáncer y otras enfermedades degenerativas <sup>(131)</sup>. En otros estudios en pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados, el I. Charlson no mostró asociación con la fragilidad <sup>(250)</sup>, o se asoció únicamente con algunas condiciones especiales como la diabetes y el ictus. <sup>(64)</sup>

Esto último podría explicarse en base a las limitaciones que se han señalado del I. Charlson como son la exclusión de enfermedades hematológicas no malignas como la anemia, así como el hecho de que no capta la gravedad de enfermedades que pueden aparecer en los ancianos frágiles. <sup>(265)</sup>

### **6.4.3 CONSUMO DE FÁRMACOS:**

Junto con una alta comorbilidad, nuestra cohorte de pacientes presenta una elevada prevalencia de polifarmacia y polifarmacia excesiva, lo cual es reflejo del acúmulo de fármacos que suelen tomar los pacientes mayores para tratar cada una de sus múltiples enfermedades crónicas.

Como es conocido, las investigaciones y ensayos farmacológicos suelen enfocarse en enfermedades únicas, lo que afecta su validez externa y limita su extensibilidad a la población general. Por tanto, es importante recordar que en el escenario del paciente mayor pluripatológico, las directrices que aportan estas investigaciones es limitada y

por el contrario, incrementa en muchos casos la mayor ocurrencia de efectos secundarios así como la peor adherencia al tratamiento.

En este trabajo, la cohorte de pacientes analizada no mostró asociación entre el número de fármacos y la fragilidad. No obstante, sí observamos asociación entre la fragilidad con el uso de BSRA (IECA o ARA II) y de Eritropoyetina. Algunos estudios españoles que han analizado el número de fármacos consumidos en los mayores de la comunidad, sí mostraron asociación entre el mayor número de fármacos con la presencia de fragilidad, así como con el envejecimiento no exitoso. <sup>(105,106)</sup>

El uso de BSRA y su beneficio en la disminución de la proteinuria y la progresión de la ERC, ha sido controvertido en las fases avanzadas de la enfermedad, suponiendo en muchos casos un riesgo incrementado de hiperkalemia y muerte súbita. Otros, en cambio, han defendido algunos efectos favorables sobre la función renal residual, el miocardio urémico y el acceso vascular. <sup>(266)</sup>

El trabajo de Caravaca et al. <sup>(54)</sup> (edad media 61 años) también encontró beneficio en el uso de BSRA durante el estadio prediálisis, asociado con una mejor evolución en los pacientes que posteriormente fueron sometidos a diálisis. Parte de los efectos favorables se han explicado a partir de la regresión de la HVI (considerado predictor de supervivencia).

Es importante recordar que los estudios más grandes como el REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) <sup>(267)</sup>, que evaluó la eficacia del Ramipril en la reducción del deterioro de la función renal en la ERC; y el estudio PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation) <sup>(268)</sup>, que mostró el efecto antiproteinúrico de Irbesartán en la nefropatía diabética, ambos se han centrado en la población menor de 70 años.

No se ha analizado en estudios previos la posible asociación entre el uso de BSRA y la presencia de fragilidad en pacientes con enfermedad renal avanzada. Tampoco se ha tenido en cuenta el perfil de paciente pluripatológico y polimedicado, con mayor susceptibilidad de presentar eventos adversos farmacológicos, riesgo de caídas o deterioro cognitivo, siendo estos pacientes excluidos en la mayoría de ensayos clínicos.

Por otro lado, respecto al mayor uso de Eritropoyetina en los sujetos frágiles de nuestra muestra, consideramos que podría estar justificado por una mayor proporción de anemia sintomática en estos pacientes.

#### **6.4.4 DEPENDENCIA FUNCIONAL:**

Otro resultado importante de este trabajo es la fuerte asociación de la fragilidad con el deterioro funcional, medido por el I. Barthel, con puntuaciones más bajas en los sujetos frágiles (64,3% vs 19,2%) frente a los no frágiles ( $p < 0,001$ ).

Este resultado es coherente con lo observado en estudios epidemiológicos previos en la población general <sup>(104–107,251)</sup>, así como en otros estudios que analizan el impacto de la ERC en la situación funcional de estos sujetos y que han mostrado también un mayor declive funcional incluso en población más joven y en estadios menos avanzados de la enfermedad. <sup>(29,145,164,269)</sup>

Los estudios que han evaluado la funcionalidad lo han hecho a través de la valoración de las actividades básicas (ABVD) e instrumentales (AIVD) de la vida diaria y de los test funcionales <sup>(164–166)</sup>. Recordemos que Fried et al. en su estudio sobre el Fenotipo de fragilidad <sup>(73)</sup>, sugiere que la fragilidad empieza afectando en primer lugar la movilidad y las tareas instrumentales antes de producir limitaciones en las ABVD, por ello su condición como predictora de discapacidad.

Como se ha mencionado, los mecanismos propuestos que relacionan el deterioro funcional con la fragilidad y la ERC han estado relacionados con los fenómenos de inflamación, anemia, sarcopenia, acidosis, alteraciones de la vitamina D, enfermedad vascular y cardio/cerebrovascular, así como con otros trastornos del metabolismo. Sin embargo, hasta la fecha ninguno de estos factores ha demostrado explicar ni atenuar el incremento de fragilidad de forma significativa en estos pacientes. <sup>(29,131,145,244)</sup>

#### 6.4.5 DISCAPACIDAD:

Este trabajo muestra también una importante asociación entre la fragilidad y la discapacidad, medida como la pérdida de la independencia en las ABVD. La discapacidad fue mayor en los sujetos frágiles (54,8% vs 20,7%) respecto a los no frágiles. ( $p < 0,001$ ). Esta asociación ha sido estudiada y demostrada en trabajos previos como el de Fried et al. <sup>(73)</sup> y el de Santos-Eggiman et al. <sup>(89)</sup>. Otros estudios nacionales también han mostrado dicha asociación, como el estudio FRADEA en Albacete <sup>(251)</sup>, el estudio de Toledo <sup>(104)</sup>, el de Peñagrande <sup>(107)</sup> y el estudio de Leganés <sup>(270)</sup>.

Un hallazgo interesante en este trabajo es que el 79% de los pacientes que cumplen criterios para discapacidad en ABVD son también frágiles, dejando ver que aunque ambos conceptos se superponen en una proporción importante de la muestra, se puede apreciar un 45% de pacientes frágiles libres de discapacidad (Figura 19), lo que marca una diferenciación importante de cara al abordaje y manejo de estos pacientes.

#### 6.4.6 FUNCIÓN FÍSICA:

La función física se ha considerado un concepto que abarca múltiples aspectos más allá de la función muscular y que involucra el funcionamiento del sistema nervioso central y periférico, incluyendo el equilibrio. <sup>(271)</sup>

La asociación entre la fragilidad y el peor rendimiento funcional en la población general ha sido estudiada y demostrada en otros estudios epidemiológicos importantes como el de Fried et al. <sup>(73)</sup>, en el que los pacientes frágiles presentaron mayores dificultades para la movilización; y el trabajo de Cesari et al. <sup>(112)</sup>, que mostró que los pacientes frágiles tenían una menor velocidad de la marcha.

Hasta la fecha son varias las pruebas funcionales que se han propuesto para la evaluación de la fragilidad y que han sido utilizadas en grandes estudios científicos, habiendo demostrado ser confiables para evaluar la fragilidad algunas a nivel comunitario y otras en distintos ámbitos clínicos.

En este sentido, algunos estudios previos también han encontrado asociación entre la ERC y la fragilidad medida por el desempeño físico. El estudio de Lattanzio et al. <sup>(166)</sup> (edad media 80 años), utilizando el SPPB como medida de fragilidad, demostró que en los pacientes mayores hospitalizados la disminución de la función renal se asociaba con el pobre rendimiento físico. Odden et al. <sup>(145)</sup> (edad media en sujetos con ERC 71), obtuvo también que la capacidad de ejercicio y funcional ambos disminuían en aquellos con un menor aclaramiento de creatinina, fundamentalmente por debajo de 60 mL/min.

Nuestro estudio muestra asociación entre la fragilidad y el bajo rendimiento en las pruebas funcionales en sujetos mayores con ERCA en el ámbito ambulatorio, fundamentalmente la velocidad de la marcha y el SPPB.

La velocidad de la marcha en nuestro estudio fue menor en los sujetos frágiles (0,46 m/seg vs 0,86 m/seg) frente a los no frágiles, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar la significancia estadística ( $p=0,06$ ). Utilizando el punto de corte de 0,8 m/seg propuesto por la EWGSOP2 <sup>(118)</sup>, se observó también una importante tendencia estadística con la mayor velocidad de la marcha ( $>0,8$  m/seg) en los sujetos no frágiles ( $p=0,06$ ).

La velocidad de la marcha ha sido considerada una prueba rápida y segura, con buenos resultados en cuanto a predicción de eventos adversos relacionados con la sarcopenia en diferentes escenarios clínicos <sup>(118,173,272)</sup>. Por ello ha sido propuesta como herramienta de evaluación de severidad de la sarcopenia y utilizada también como indicador de fragilidad. <sup>(273)</sup>

El SPPB, al igual que la velocidad de la marcha, forma parte del constructo de la fragilidad. Esta prueba mostró también un rendimiento bajo en los sujetos frágiles frente a los no frágiles (74,4% vs 19,2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Si bien el SPPB también ha demostrado buenos resultados y se considera útil como predictora de eventos adversos en la población general, debido al mayor tiempo que requiere para su realización, se ha utilizado sobre todo en el campo de la investigación. Actualmente forma parte de las herramientas recomendadas para el cribado de fragilidad. <sup>(111)</sup>

Por todo ello, dentro de las recomendaciones actuales de las diferentes Sociedades Científicas Geriátricas, se ha hecho un llamamiento a la importancia de realizar una adecuada Valoración Geriátrica Integral, que incluya la evaluación de la fragilidad y la realización de pruebas funcionales.

Estrategias como la de ADVANTAGE <sup>(111)</sup> que recoge las herramientas recomendadas para el cribado y diagnóstico de fragilidad (tablas 9 y 10), se han propuesto para poder llevar a cabo un adecuado reconocimiento del paciente y de la necesidad de sus cuidados, con el objetivo de instaurar un manejo individualizado y con objetivos claros.

#### **6.4.7 DETERIORO COGNITIVO:**

El deterioro cognitivo también mostró asociación con la condición de fragilidad en nuestra muestra, con puntuaciones más bajas en los sujetos frágiles (73,6% vs 59,6%) respecto a los no frágiles, con un valor muy cercano a la significación estadística ( $p = 0,054$ ). La relación entre el deterioro cognitivo y la fragilidad se ha establecido en varios estudios epidemiológicos previos a nivel internacional <sup>(73,104,274,275)</sup>, que han llevado a algunos autores a proponer el deterioro cognitivo como parte del fenotipo de fragilidad. <sup>(276–278)</sup>

Algunos estudios españoles realizados en sujetos de la comunidad, también han mostrado una mayor prevalencia de fragilidad en sujetos con bajo nivel educativo y con puntuaciones más bajas en los test cognitivos <sup>(73,104–106)</sup>, sugiriendo una fuerte asociación con ambos, el deterioro cognitivo y la demencia.

La alta prevalencia de deterioro cognitivo en nuestra muestra, mayor en los sujetos frágiles respecto a los no frágiles, podría estar justificada por los fenómenos de inflamación más acentuados y acelerados en estos pacientes, relacionados con un mayor daño vascular a nivel sistémico. Pese a que nuestro estudio no analiza marcadores de inflamación ni metabólicos (PCR, IL-1, IL-6, FNT-alfa, homocisteína, perfil lipídico), existe evidencia que respalda esta teoría. <sup>(14,44,51,148,156)</sup>

Así mismo, en una revisión sistemática reciente que evalúa la asociación entre enfermedad cerebrovascular y fragilidad <sup>(279)</sup> y que incluyó 18 estudios (solo 2 longitudinales), con 48 009 pacientes mayores de 65 años, se observó que en todos ellos excepto uno se encontró asociación entre el ictus y la fragilidad o pre-fragilidad, con prevalencias de hasta 22 y 49% respectivamente.

Como se ha comentado previamente, la enfermedad renal crónica “per se” se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo. En el estudio de Seliger et al. CHCS (Cardiovascular Health Cognition Study) <sup>(150)</sup> se analizaron los valores de creatinina sérica, con puntos de corte en función de la edad y sexo, encontrando que las concentraciones elevadas de creatinina se asociaban con un incremento del riesgo del 37% de aparición de demencia durante los 6 años de seguimiento posteriores.

En el análisis de Kurella et al. en individuos del estudio Health ABC (The Health, Aging and Body Composition Study) <sup>(37)</sup>, se observó que los sujetos con FGe < 60 ml/min tenían puntuaciones más bajas en el test MMSE, y durante el seguimiento de 4 años el mayor declive en las puntuaciones se observó en los sujetos con enfermedad moderada-severa (FGe < 45 ml/min), con un incremento del riesgo hasta 2,8 veces mayor respecto a los sujetos con FGe > 60 ml/min.

Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Etgen et al. <sup>(280)</sup> INVADE (Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in the Community of Ebersberg) en el que los sujetos con FGe < 45 ml/min presentaron hasta 2 veces mayor riesgo de deterioro cognitivo respecto a los individuos con FGe > 60 ml/min, durante el seguimiento de 2 años. Otros estudios que han evaluado también la albuminuria como factor de riesgo vascular, han mostrado que esta también se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo. <sup>(51)</sup>

El deterioro cognitivo, a su vez, también puede contribuir al desarrollo de fragilidad como consecuencia de los factores que suelen acompañarlo, como el mayor grado de desnutrición y la sarcopenia.

Es importante mencionar que, para la evaluación de la función cognitiva, la mayoría de estudios poblacionales se han basado en pruebas como el MMSE (Mini-Mental State Examination)<sup>(281)</sup>, la versión española adaptada por Lobo<sup>(282)</sup>, o el test de Pfeiffer<sup>(283)</sup>. No obstante, nuestro estudio utiliza el test MoCA en su versión en español<sup>(284)</sup>, por considerarse un test válido, confiable, práctico y adecuado para evaluar las alteraciones cognitivas más frecuentes en pacientes con alta carga de daño vascular.<sup>(157,285)</sup>

Una revisión sistemática reciente<sup>(157)</sup> que incluyó 15 estudios, con 4575 participantes en un rango de edad entre 52 y 76 años, evaluó los instrumentos de cribado para la identificación del deterioro cognitivo vascular (DCV), mostrando una mayor sensibilidad y especificidad del test MoCA para diferenciar la demencia vascular y el DCV de los controles, frente a otros instrumentos. Respecto a la demencia vascular, la sensibilidad obtenida para el test MoCA fue del 77-92% y la especificidad del 93-97%. Sin embargo, para identificar el DCV la especificidad fue menor, entre un 76-79%. Esta revisión sugiere que el test MoCA podría ser el instrumento más preciso y confiable para identificar el DCV.

Finalmente, el test MoCA se ha utilizado también en trabajos previos en población con ERCA<sup>(286-288)</sup>, los cuales han sugerido el punto de corte óptimo de 24 puntos (menor que la puntuación estandarizada de 26 puntos), utilizado también en este trabajo para la identificación del deterioro cognitivo en estos sujetos.

#### **6.4.8 ASPECTO NUTRICIONAL:**

Otro de los aspectos más importantes estudiados es el impacto del estado nutricional. Este trabajo muestra una fuerte asociación entre la fragilidad y el riesgo de desnutrición o estado de malnutrición en los pacientes mayores con enfermedad renal avanzada.

Pese a que el envejecimiento “per se” puede contribuir a la menor ingesta de nutrientes y a la malnutrición, se ha evidenciado que los pacientes con ERC y especialmente aquellos en situación de ERCA, presentan mayor riesgo de desnutrición<sup>(140,289)</sup>. Estudios previos han demostrado que hasta un 31% de los pacientes mayores con FGe < 60 mL/min están malnutridos<sup>(290)</sup>. La malnutrición tiene un importante impacto

negativo en la evolución de los pacientes con enfermedad renal, por lo que en la actualidad se considera un factor predictor importante de morbimortalidad.<sup>(65,140,291)</sup>

Entre los mecanismos estudiados que relacionan la malnutrición con la ERC, en la última década han cobrado especial importancia las restricciones proteicas en la dieta (con intención de disminuir la progresión de la enfermedad) y el síndrome de desgaste proteico-energético (DPE), ambos vinculados no solo con el empeoramiento del estado nutricional en los mayores, sino también con la ocurrencia de eventos adversos graves (hospitalización, deterioro funcional, mortalidad).

En la actualidad existe evidencia que muestra que el estado nutricional y la fragilidad están relacionados<sup>(122)</sup>. La malnutrición contribuye a la sarcopenia, independientemente de su origen, que puede estar ligado a la disminución de la ingesta, la disponibilidad de nutrientes, o al incremento de los requerimientos<sup>(118,292)</sup>. La sarcopenia se encuentra íntimamente relacionada con la fragilidad física y con el deterioro funcional, lo que ha llevado a plantear medidas correctoras y de suplementación oral y que han cierto beneficio sobre todo en aquellos quienes se encuentran en estado hipercatabólico.  
(188,289)

Un aspecto a tener en cuenta en vías de plantear una intervención nutricional en los pacientes con ERC, es que además de la importancia de conseguir un balance nitrogenado neutro o positivo, hay que asegurar un adecuado aporte energético, ya que se ha visto que las dietas hipocalóricas favorecen también el DPE.<sup>(293)</sup>

En la última actualización de Sarcopenia del grupo EWGSOP2<sup>(118)</sup>, se destaca la importancia de la fuerza muscular como la medida más confiable de la función muscular. Siguiendo el algoritmo propuesto F-A-C-S (Find-Assess-Confirm-Severity) y aunque en nuestro estudio no se utilizó el cuestionario SARC-F, que establece la sospecha clínica de sarcopenia, observamos una proporción importante de pacientes con disminución de la fuerza muscular medida mediante dinamometría. Cabe reseñar que nuestros puntos de corte, basados en los criterios originales de Fried, son distintos a los recomendados por el grupo EWGSOP2 en población europea.

Pese a no contar con pruebas que confirmen el diagnóstico de sarcopenia, consideramos que existe una alta sospecha en una proporción importante de estos pacientes, incluso con criterios de severidad, reflejada en la disminución de la capacidad funcional (velocidad de la marcha y SPPB), lo cual deja en relieve la gran necesidad de poner en marcha medidas de intervención adecuadas.

El síndrome de DPE se ha descrito con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años, con cifras que fluctúan en función de la severidad de la ERC, entre un 18% hasta un 75% en los estadios más avanzados <sup>(131,289)</sup>. Entre las condiciones que contribuyen a su desarrollo y que representan causas potenciales de la fragilidad, se han identificado factores relacionados con el fallo renal (acidemia, pérdida de nutrientes, trastorno hidroelectrolítico, uremia, hiporexia y anorexia, déficit de EPO); otros que guardan relación con las condiciones que acompañan la enfermedad (fenómenos de inflamación, estrés oxidativo, enfermedad vascular, enfermedad mineral ósea, entre otras); y finalmente otros relacionados con el envejecimiento y que varían en función de las características propias del individuo (genotipo, fenotipo, condiciones psicosociales, estilo de vida, entre otros). <sup>(140)</sup>

Las condiciones descritas, explicarían las prevalencias más altas de anemia, hipoalbuminemia, el déficit de micronutrientes, hipovitaminosis, disfunción autoinmune, disminución de la masa ósea y mayor riesgo de fracturas, incremento del riesgo cardiovascular y cerebrovascular, hospitalización, sepsis, deterioro funcional y muerte en las fases más avanzadas de la enfermedad. <sup>(294,295)</sup>

Un estudio que compara el estado nutricional en individuos > 65 años con ERCA <sup>(27)</sup>, obtuvo que aquellos en estadio prediálisis presentaban el mayor riesgo de desnutrición, frente a los que se encontraban recibiendo TRS y a los del grupo control sin enfermedad renal, sugiriendo que la malnutrición ocurre desde las fases previas al inicio del TRS, probablemente secundaria a las restricciones dietéticas severas y al seguimiento insuficiente de estos pacientes.

Sin embargo, la pérdida de la masa muscular se ha descrito más severa en los pacientes en diálisis que en los no dializados <sup>(296)</sup>. Tanto la sarcopenia como la dinapenia

observada en estos pacientes, se han asociado con una menor calidad de vida y una mayor morbimortalidad. <sup>(64,297)</sup>

Son varios los biomarcadores vinculados con la malnutrición y la ERC, de los cuales aquellos relacionados con el DPE han destacado por ser los mayores predictores de supervivencia. Entre ellos, se han descrito los niveles séricos disminuidos de albúmina, prealbúmina, colesterol, transferrina, creatinina y el bicarbonato. Otros marcadores han sido la testosterona, leptina, visfatina, adiponectina, miokinas y las hormonas tiroideas. <sup>(65,125)</sup>

Nuestro estudio muestra asociación entre la fragilidad y los niveles disminuidos de albúmina sérica. Estudios previos también han encontrado esta asociación. El estudio americano SKS <sup>(245)</sup>, realizado en pacientes con ERC en estadios 1-4, sin TRS (edad media 59 años), mostró que los sujetos frágiles tenían niveles más bajos de hemoglobina y albúmina sérica, así como concentraciones más altas de fósforo y niveles más altos de PCR. Así también, un sub-análisis realizado en pacientes del estudio DMMS Wave 2 <sup>(64)</sup>, en individuos de edad media 58 años, obtuvo también que la fragilidad se asociaba con la hipoalbuminemia sérica.

La hipoalbuminemia ha sido utilizada como factor representativo de DPE en los pacientes con ERC y en diálisis. Se ha asociado con el desarrollo de episodios de insuficiencia cardíaca y su recurrencia, deterioro funcional y una mayor morbimortalidad. Sin embargo, la variación de sus niveles séricos en presencia de inflamación puede prestar a confusión al comportarse como reactante de fase aguda. Pese a ello, sus niveles disminuidos en sangre se han utilizado como marcador del estado nutricional deficiente. <sup>(65)</sup>

Nuestro estudio no encontró asociación entre la fragilidad con otros marcadores nutricionales como la prealbúmina, la hemoglobina o la ferritina sérica. En estadios prediálisis, otros marcadores que se han utilizado como parámetros de desnutrición son la hipokalemia, hipofosfatemia y la hipocolesterolemia <sup>(27)</sup>, con los que tampoco se encontró asociación con la fragilidad en este trabajo.

Tampoco se encontró asociación entre la fragilidad y el IMC. Aunque el IMC no se ha considerado un adecuado método para la valoración del estado nutricional en la ERCA, algunos estudios previos han sugerido una relación inversa entre el IMC y la mortalidad en pacientes con ERCA en HD y DP. <sup>(298,299)</sup>

Para una adecuada valoración nutricional que permita establecer alguna medida de intervención nutricional en estos pacientes, cabe tener en cuenta que el uso únicamente de parámetros analíticos es insuficiente. Entre los test nutricionales que se han propuesto como herramienta de cribado de malnutrición en los mayores, la versión corta del MNA-SF utilizada en nuestro estudio ha sido considerada un método útil y una herramienta validada para la valoración de la malnutrición en los mayores en distintos escenarios clínicos. <sup>(122)</sup>

Nuestro estudio muestra una fuerte asociación entre la condición de fragilidad y la situación de riesgo nutricional/malnutrición a través del MNA-SF, lo cual es relevante teniendo en cuenta la evidencia previa descrita en nuestros sujetos mayores con ERCA.

Pese a que se trata de un test que ha sido poco utilizado en el campo de la Nefrología, algunos estudios han mostrado su efectividad incluso en pacientes en hemodiálisis <sup>(300)</sup>. Tomando en cuenta que se trata de un test muy práctico y realizable por cualquier profesional de la salud, consideramos que debería incorporarse dentro del Protocolo de evaluación del adulto mayor en las unidades de ERCA.

#### **6.4.9 ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD RENAL:**

Este estudio muestra asociación entre la condición de fragilidad con la etiología de la ERC “no filiada” y con la “no vascular”. Pese a que las diferentes etiologías de la ERCA en nuestro estudio muestran una distribución similar a la presentada en registros previos de la SEN, el análisis de su asociación con la condición de fragilidad resulta contradictorio.

Consideramos que la etiología “no filiada” probablemente se corresponda, al menos gran parte de ella, con la etiología vascular, ya que en muchas ocasiones, no se suele realizar un estudio vascular a estos pacientes. Por tanto, resultaría plausible encontrar asociación entre ambas, tomando en cuenta la alta carga vascular de estos pacientes (HTA, DM tipo 2, ICC).

Sin embargo, resulta contradictorio y poco esperable que la fragilidad se vea asociada también con la etiología “no vascular”. Según lo que muestra la evidencia actual, los fenómenos vasculares representan un factor crucial en el desarrollo de fragilidad. Cabe recordar también que en este trabajo la fragilidad se asocia con patologías vasculares como la ICC y la fibrilación/flutter auricular.

Este hecho podrá aclararse y explicarse a la luz de nuevos estudios orientados en este tema y que profundicen en la etiología de la enfermedad renal como posible factor asociado al riesgo de desarrollo de fragilidad.

#### **6.4.10 CAIDAS.**

Aunque dentro de los objetivos iniciales de este trabajo no se incluyó el estudio de las caídas en los pacientes con ERCA, debido al creciente interés en este tema y a sus implicaciones clínicas en los pacientes con enfermedad renal, se decidió ampliar el estudio mediante la recogida de los episodios de caídas y su repercusión clínica de manera retrospectiva, en el contacto telefónico establecido a los 2 años del seguimiento.

Las caídas, definidas por la OMS como “acontecimientos involuntarios que hacen perder el equilibrio y dar con el cuerpo en tierra u otra superficie firme que lo detenga”

<sup>(301)</sup>, son uno de los grandes síndromes geriátricos, con una alta prevalencia en los mayores y que se asocian con una mayor morbimortalidad y con el deterioro de la calidad de vida. Las caídas representan uno de los eventos adversos más importantes relacionados con la fragilidad física, la sarcopenia y las alteraciones músculo-esqueléticas que ocurren en la ERC.

Según González <sup>(302)</sup> la prevalencia de caídas en el adulto mayor muestra que hasta un 30% de las personas mayores de 65 años y un 50% de los mayores de 80 años que viven en la comunidad, se caen al menos una vez al año, ocurriendo la mayor parte de ellas en el medio institucional. De los que se caen, la mitad sufre caídas recurrentes y al menos 1 de cada 10 sufren fractura, habitualmente de cadera <sup>(303,304)</sup>. En España, el porcentaje descrito de caídas es del 14,4% en mayores de la comunidad y del 46% en los institucionalizados. <sup>(305)</sup>

Nuestro estudio en sujetos mayores de 65 años con ERCA muestra que un 19,4% de pacientes presentó al menos 1 episodio de caída durante el seguimiento de 1 año, de las cuales un 14,3% fue una caída asociada a fractura de miembro inferior.

Las caídas han sido un evento poco estudiado en la población con ERC, siendo la mayoría de trabajos realizados en pacientes en diálisis. La asociación entre caídas y ERC se ha basado en distintos mecanismos, de los cuales destacan la neuropatía urémica, que suele presentarse en los estadios avanzados y que se asocia con alteraciones sensitivas, disminución de los reflejos tendinosos profundos y paresia; los depósitos de calcio, que se acumulan en los tendones e incrementan el riesgo de ruptura o desprendimiento de los puntos de inserción <sup>(140)</sup>; y las alteraciones en la función neuromuscular, que junto con la sarcopenia conllevan a la disminución de la fuerza de extensión en los miembros inferiores relacionado con el mayor riesgo de caídas. <sup>(140,306)</sup>

En los pacientes en diálisis, se han descrito prevalencias altas de caídas. El estudio de Cook <sup>(307)</sup> (edad media 74,7 años) mostró que las caídas en los pacientes mayores en HD eran mayores que en los adultos sin ERC (1,6 vs 0,6-0,8 caídas/personas-año). Otro estudio realizado en pacientes mayores de 65 años en HD, obtuvo que el 27% presentó al menos 1 caída en los 12 meses previos <sup>(308)</sup>. Por otro lado, Li et al. <sup>(309)</sup> encontró que las caídas en los pacientes en HD (edad media 74,7 años) se asociaban de forma

independiente con un incremento de la mortalidad. En un estudio de McAdams-DeMarco <sup>(310)</sup>, realizado en pacientes en programa de HD (edad media 67,5 años), se encontró que la fragilidad incrementaba el riesgo de caídas hasta 3 veces en comparación con los pacientes no frágiles.

Además del riesgo incrementado de caídas, se ha descrito también un incremento del riesgo de fracturas óseas en estos pacientes, que se relaciona de manera inversa con el FG. El estudio de Wilhelm-Leen et al. (53) encontró que los pacientes con FGe <60 ml/min tenían una prevalencia dos veces mayor de fractura de cadera en comparación con la población general. Así también, en el estudio CHS (54) las mujeres con FGe <60 ml/min tenían un 40% de riesgo mayor de sufrir una fractura de cadera frente a las que no tenían ERC.

Otros trabajos a destacar son los de Nickolas <sup>(311)</sup> que demostró que el riesgo de fractura de cadera se duplicaba en los pacientes con FG <60 ml/min comparado con aquellos con FG superior; y el trabajo de Dooley et al. <sup>(312)</sup> en pacientes varones con FG entre 30 y 15 ml/min, en que el riesgo de fractura de cadera se multiplicaba por 4. Otros trabajos no han encontrado asociación entre el FG y el riesgo de fractura de fémur. <sup>(313,314)</sup>

Dentro de los trastornos del metabolismo óseo-mineral que incrementan el riesgo de fracturas en estos sujetos, se ha descrito una función renal gravemente alterada que conduce a la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo, la deficiencia de vitamina D y la acidosis metabólica, dando lugar al daño del hueso cortical, considerado un factor precursor importante en el desarrollo de las fracturas <sup>(51)</sup>. Otros mecanismos vinculados con el mayor riesgo de fracturas en estos pacientes son la edad avanzada, la sarcopenia y la fragilidad <sup>(140,304,315)</sup>, que contribuyen además con la empeoramiento de la movilidad y la discapacidad. <sup>(316)</sup>

Finalmente, cabe mencionar que además de los pacientes en diálisis, en los pacientes trasplantados renales existe un riesgo de fracturas incluso más alto que en los pacientes en diálisis, atribuido en parte a las dosis altas de glucocorticoides usados en las etapas iniciales del trasplante. <sup>(317)</sup>

## **6.5 EVALUACIÓN DE LA FRAGILIDAD COMO FACTOR**

### **PRONÓSTICO:**

#### **6.5.1 MORTALIDAD.**

De los trabajos que han estudiado la asociación entre la fragilidad con el desarrollo de eventos adversos, la mortalidad ha sido el evento más frecuentemente estudiado. A pesar de las diferencias en las cohortes presentadas en los diferentes estudios y las variaciones en la edad, metodología de estudio y criterios de fragilidad utilizados, la condición de fragilidad se ha asociado de forma general con una menor supervivencia.

Nuestro estudio muestra una importante asociación entre la fragilidad y la mortalidad en los sujetos mayores con ERCA, con un **incremento del riesgo de muerte 5,4 veces más alto para los sujetos frágiles respecto a los no frágiles**, a lo largo del seguimiento de 2 años. Esta cifra es superior a la obtenida en trabajos previos realizados en la población general y parece congruente con otros estudios realizados en pacientes con ERC.

En el estudio de Fried <sup>(73)</sup> sobre el fenotipo de fragilidad (edad >65 años), el incremento del riesgo de muerte en los sujetos frágiles, frente a los no frágiles, fue 6 veces mayor a los 3 años y hasta 3 veces más alto a los 7 años. Otros estudios americanos han señalado un incremento del riesgo de muerte entre 1,3 y 7,3 veces mayor. <sup>(95,318)</sup>

En una revisión sistemática que incluyó 24 estudios observacionales de distintas cohortes poblacionales a nivel internacional, la fragilidad se asoció con un incremento del riesgo de muerte del 50% basándose en el fenotipo de Fried y del 15% según el modelo del déficit acumulativo <sup>(81)</sup>. Este efecto persistió a lo largo del seguimiento y fue más fuerte con el mayor número de criterios o de déficits.

A nivel Europeo, el estudio italiano de Solfrizzi <sup>(91)</sup> en individuos de entre 65-84 años, mostró un incremento de la mortalidad hasta 2 veces mayor en los individuos frágiles (usando los criterios de Fried modificados) durante el seguimiento de 3 años. En

Alemania, un subanálisis del estudio epidemiológico ESTHER <sup>(319)</sup> en individuos más jóvenes que nuestra muestra (50-75 años) mostró un incremento de la mortalidad 3,4 veces mayor en los sujetos con el quintil más alto del Índice frágil respecto a los del quintil más bajo, durante un seguimiento de 10 años. En Francia el estudio de Avila-Funes <sup>(92)</sup> basado también en los criterios de Fried modificados y realizado en individuos mayores de 65 años, no encontró asociación significativa con la mortalidad.

En España, el estudio FRADEA en Albacete (edad media 79,4 años), basado en los criterios de Fried, obtuvo un incremento del riesgo de muerte 4,7 veces mayor para los frágiles y 2,8 veces mayor para los pre-frágiles, respecto a los robustos, durante un seguimiento medio de 952 días.

Otro estudio relevante es el de Garre-Olmo en Gerona <sup>(320)</sup> (edad media 82 años) que encontró un incremento del riesgo de muerte 3 veces mayor en los sujetos frágiles (usando el déficit acumulativo) durante el seguimiento de 3,6 años.

Finalmente el trabajo de González-Vaca en Albacete <sup>(321)</sup>, en individuos institucionalizados (edad media 84 años), utilizando los criterios de Fried con los puntos de corte originales, obtuvo que la fragilidad se asociaba con un incremento del riesgo de discapacidad en ABVD o muerte 3,3 veces mayor frente a los no frágiles, durante el seguimiento de 1 año.

En la población con ERC, la evidencia en materia de fragilidad y resultados clínicos es menor, sobre todo en los estadios avanzados. Los trabajos publicados hasta la fecha muestran asociación entre la fragilidad y el incremento de la mortalidad con resultados que varían en función del grado de severidad de la ERC <sup>(322,323)</sup>. La mayoría de estos trabajos se han basado en la fragilidad definida por los criterios de Fried modificados y han sido llevados a cabo en sujetos más jóvenes que en nuestro estudio y los estudios previamente descritos en la población general, lo que dificulta establecer comparaciones.

El estudio de Wilhelm-Leen <sup>(131)</sup> en individuos de la comunidad (edad media 50 años), obtuvo que los sujetos frágiles con ERC presentaban un incremento significativo de la mortalidad en todos los estadios de la enfermedad renal y que este se atenuaba solo

parcialmente tras ser ajustada por la comorbilidad, inflamación y sarcopenia. En los estadios leves (1 y 2) se observó un incremento de la mortalidad 2 veces mayor para los frágiles. En el estadio 3a hasta 2,6 veces mayor; y en los estadios 3b-5 hasta 3,1 veces más alto.

El estudio de Roshanravan <sup>(245)</sup> (edad media 59 años) incluyó sujetos con ERC en estadios 1-4 con FGe medio 46 ml/min, y obtuvo que la fragilidad se asociaba con un incremento del riesgo de muerte o entrada en diálisis 2,5 veces mayor frente a los no frágiles (mediana de seguimiento 2,6 años).

El estudio de Delgado <sup>(324)</sup> en participantes del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (edad media 52 años), encontró un incremento de la mortalidad en los sujetos frágiles en torno a 1,5 veces mayor (mediana de seguimiento 17 años). Cabe destacar que a diferencia de los estudios anteriores basados en los criterios de Fried modificados, este último se basó en el uso de criterios de fragilidad autorreferidos.

Otro estudio relevante es el de Pugh <sup>(325)</sup> en pacientes prediálisis (edad media 74 años) que se basó en la escala FRAIL y obtuvo también un mayor riesgo de muerte durante el seguimiento de 3 años.

La evidencia en pacientes en TRS mediante diálisis también ha mostrado asociación entre la fragilidad y el incremento del riesgo de muerte. El estudio de McAdams-DeMarco <sup>(136)</sup> en sujetos de edad media 60,6 años en HD, obtuvo un incremento del riesgo de muerte hasta 2,6 veces mayor para los frágiles (mediana de seguimiento 3 años), independiente de la edad, sexo, comorbilidad y discapacidad.

De forma similar, el estudio de Johansen <sup>(64)</sup> en sujetos de edad media 58 años, mostró también que la fragilidad se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad, con un efecto ajustado hasta 2,2 veces mayor para los frágiles frente a los robustos, durante el seguimiento de 1 año.

De forma similar a los estudios previamente descritos, en nuestro trabajo el efecto bruto de la fragilidad sobre la tasa de mortalidad apenas disminuyó tras ajustar por las

variables que se mostraron asociadas con la fragilidad como la edad, el sexo, el deterioro cognitivo y la situación nutricional.

El incremento del riesgo de muerte en los sujetos frágiles de este estudio es superior al hallado en otros trabajos en población con ERC. Esto probablemente se deba a que la edad de nuestra muestra es mayor (edad media 79 años), con mayor deterioro funcional y a que nuestra población seleccionada pertenece al último estadio de la enfermedad, en el que las complicaciones y fenómenos vasculares son más frecuentes que en los estadios iniciales.

Otro factor a considerar es la heterogeneidad en el uso de los criterios de fragilidad en los distintos trabajos, siendo el nuestro el único que ha utilizado los criterios de Fried originales en población con nefropatía avanzada.

## 6.5.2 INICIO DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO (TRS).

Este trabajo muestra que de los 100 pacientes evaluados mayores de 65 años en situación de ERCA, poco menos de la cuarta parte inician TRS al año; y a los 2 años, aproximadamente la tercera parte de la muestra, fundamentalmente mediante la modalidad de HD.

El análisis global de esta cohorte de pacientes no muestra asociación entre la condición de fragilidad y el inicio de TRS. Por otro lado, al evaluar el tiempo libre de entrada en diálisis, aunque este fue mayor para los robustos (24,4 vs 22,6 meses) frente a los frágiles, esta diferencia no obtuvo significancia estadística.

Sin embargo, un hallazgo interesante de este trabajo es que demuestra cómo la edad actuaría como variable modificadora del efecto, siendo distinta la relación entre la fragilidad y el inicio del TRS en función del grupo etario evaluado.

Así, el análisis en los sujetos mayores más jóvenes de nuestra muestra (<80 años), revela que la fragilidad favorecería el inicio del TRS. Este hallazgo corrobora lo observado en algunos estudios previos como el de Roshanravan <sup>(245)</sup> realizado en población más joven que nuestra muestra (edad media 59 años), en quienes la fragilidad se vio también asociada con el objetivo combinado de muerte o entrada en diálisis, duplicando el riesgo para aquellos con un FGe 30-44 ml/min; y casi triplicándolo en aquellos con FGe < 30 ml/min.

Cabe mencionar que la fragilidad en los individuos de dicho estudio se asoció a su vez con los niveles más bajos de FGe, de Hemoglobina y de albúmina sérica (marcadores nutricionales), así como más altos de PCR; y que dentro de los componentes de la fragilidad, los más asociados con el objetivo combinado descrito fueron la pérdida de peso, la menor velocidad de la marcha y la inactividad física.

Esto último es importante de cara al inicio de diálisis, teniendo en cuenta que fuera de las indicaciones convencionales, algunas guías internacionales han considerado como razón de peso para el inicio de diálisis el deterioro nutricional refractario a la

intervención nutricional <sup>(326)</sup>; y algunos estudios se han apoyado también en los síntomas gastrointestinales inespecíficos como la pérdida de apetito y las náuseas, e incluso la fatiga. <sup>(327,328)</sup>

Actualmente se ha reconocido que ni la desnutrición, ni los síntomas gastrointestinales ni el deterioro funcional justificarían el inicio de diálisis. <sup>(216,222)</sup>

Por otro lado, en los sujetos de edad  $\geq 80$  años, obtuvimos que la fragilidad confiere un efecto protector, el cual persiste tras ajustar por las variables relacionadas. Este resultado guarda relación con lo obtenido en estudios previos que han comparado los pacientes en tratamiento conservador y los que inician diálisis, encontrando que los pacientes en tratamiento conservador eran generalmente mayores, con mayor comorbilidad y deterioro funcional <sup>(329)</sup>. La alta comorbilidad parecer ser también una razón que ha justificado el tratamiento conservador en algunos estudios <sup>(330)</sup>, y por lo que se han desarrollado herramientas validadas basadas en esta para estimar la supervivencia post-inicio de diálisis. <sup>(331,332)</sup>

Este planteamiento resulta congruente con O'Hare <sup>(217)</sup> que expone las diferencias pronósticas de la ERC en función de la edad y lo fundamenta en la relación inversa que hay entre el riesgo de muerte y de inicio de TRS en los individuos de distintos grupos etarios con FGe similar. Así, de los pacientes con FG por debajo de 15 ml/min de su estudio, aquellos entre los 65 y 74 años tenían tasas más altas de progresión de la enfermedad y un mayor riesgo de inicio de TRS (0,55 vs 0,22), frente a los sujetos entre los 85 y 100 años, que a su vez tenían mayor riesgo de muerte (8,24 vs 2,72) respecto al grupo más joven, sugiriendo que la edad es un importante modificador del efecto en el manejo de los pacientes con ERC.

Teniendo en cuenta este factor, nuestro análisis va un poco más en profundidad, permitiendo apreciar que dentro del grupo más joven de nuestra muestra (<80 años), los frágiles tienen más riesgo de iniciar TRS y que persiste incluso tras ajustar el efecto por las variables relacionadas (edad, sexo, deterioro cognitivo, riesgo de desnutrición).

Así pues, en comparación con los más jóvenes, los adultos mayores con ERCA de nuestra muestra ( $\geq 80$  años) y sobre todo aquellos con criterios de fragilidad, tendrían

un menor riesgo de inicio de diálisis, posiblemente justificado por una mayor comorbilidad, mayor deterioro funcional y un mayor riesgo de muerte.

Una gran limitación de nuestro estudio es que no se recogió la forma de inicio del TRS, ni los antecedentes de fracaso renal agudo ni el declive de la función renal en los meses previos, todo lo cual se ha relacionado con un incremento del riesgo de inicio de diálisis.<sup>(333)</sup>

Si bien es difícil saber hasta qué punto el riesgo de mortalidad al iniciar la diálisis sobrepasa el riesgo de mortalidad sin diálisis, conocer el grado de fragilidad podría aportar más información en el proceso de toma de decisiones de cara a elegir la mejor opción de tratamiento. Por ello, la decisión de si un paciente debería recibir o no diálisis tendría que ser tomada antes de ser necesaria, particularmente en aquellos de edad avanzada y mayor comorbilidad.<sup>(329)</sup>

La evidencia actual muestra resultados variables. Algunos estudios han señalado que aunque la diálisis parece prolongar la supervivencia, esto no ocurre en los pacientes más frágiles<sup>(128,168)</sup>; otros estudios han observado que hasta un tercio de los mayores que inician diálisis fallece en los tres primeros meses, sobre todo aquellos con alta dependencia, discapacidad para la marcha o amputados<sup>(334,335)</sup>. Un metaanálisis reciente señala que la supervivencia en ambas modalidades de tratamiento, conservador o diálisis, es similar.<sup>(232)</sup>

Otros autores han observado un importante deterioro funcional en los mayores que inician diálisis, fundamentalmente en los 6 primeros meses<sup>(336)</sup> y otros lo han destacado también el deterioro funcional que ocurre en los mayores asociado al tratamiento conservador, junto con una mayor mortalidad.<sup>(337-339)</sup>

En estudios sobre calidad de vida, la evidencia ha mostrado una escasa diferencia entre los sujetos en tratamiento conservador y en diálisis. Al parecer, la calidad de vida en los sujetos que inician diálisis podría estar menoscabada en los primeros meses, mientras que en los sujetos en tratamiento conservador parece mantenerse hasta los dos últimos meses de vida<sup>(340)</sup>. Se han descrito también tasas significativas de ansiedad y depresión

en ambas modalidades de tratamiento, discretamente más altas en los que reciben tratamiento conservador. <sup>(337,338,340)</sup>

Parece sensato plantear el objetivo de identificar aquellos pacientes frágiles que permita implementar intervenciones tempranas basadas en la prescripción de ejercicio físico, con un adecuado aporte nutricional, suplementación de vitamina D, revisión de la polifarmacia y actividades de entrenamiento cognitivo, para disminuir la fragilidad, revertirla en los casos que sea posible y mejorar los resultados clínicos.

### 6.5.3 INGRESO HOSPITALARIO.

El ingreso hospitalario se ha considerado un factor de riesgo para la pérdida de la funcionalidad en el adulto mayor, además de una fuente importante de posibles eventos adversos, como lo son: la aparición de síndromes geriátricos (delirium, caídas, incontinencia, síndrome de inmovilidad, estreñimiento, úlceras por presión, polifarmacia); las infecciones nosocomiales; depresión; y otros relacionados con la realización de pruebas diagnósticas y con el uso de antibióticos y/o nuevos tratamientos. Todo ello con graves implicaciones en la salud de los mayores, que justifican la prolongación de las estancias hospitalarias, el incremento de la morbimortalidad y del gasto sanitario.

Nuestro estudio en pacientes mayores con ERCA muestra que un porcentaje importante de pacientes (45%) tuvo al menos 1 ingreso hospitalario de causa médica (no relacionado con complicaciones del acceso vascular) durante el seguimiento de un año.

El análisis de la relación entre fragilidad y el ingreso hospitalario en estos sujetos en nuestro trabajo, muestra una fuerte asociación entre ambas variables, **con un incremento del riesgo de ingreso hospitalario 3,4 veces mayor en los sujetos frágiles**, ajustado por variables relacionadas como la edad, el sexo, el deterioro cognitivo y el riesgo/estado de malnutrición.

La relación entre fragilidad e ingreso hospitalario ha sido estudiada en trabajos previos en la población general, que confirman su asociación. Estos estudios han mostrado que la fragilidad puede incrementar el riesgo de hospitalización en hasta 1,27 y 2,24 veces más respecto a los sujetos no frágiles. <sup>(73,92)</sup>

En España, el estudio FRADEA <sup>(251)</sup> en sujetos de edad media 79,4 años, mostró que la condición de fragilidad (incrementaba el riesgo de hospitalización hasta 1,7 veces más respecto a los robustos (efecto ajustado por edad, sexo, I. Barthel, I. Charlson e institucionalización).

Por otra parte, el estudio OCTABAIX <sup>(106)</sup> en sujetos mayores de 85 años, evaluó el ingreso hospitalario como indicador de fragilidad, y su asociación con el envejecimiento satisfactorio (definido por un I. Barthel >90, un MEC  $\geq$ 24 y vivir en la comunidad), encontrando que el envejecimiento no exitoso se asociaba con el mayor número de ingresos hospitalarios y con el mayor número de fármacos de prescripción crónica.

En población con ERCA en sujetos tratados mediante diálisis, también se ha analizado el ingreso hospitalario y su asociación con la fragilidad. Johansen et al. <sup>(64)</sup> en su estudio basado en una cohorte del DMMS Wave 2, en pacientes en diálisis (edad media 58 años; seguimiento 1 año), mostró que los sujetos frágiles presentaban un incremento del riesgo de hospitalización hasta 1,56 veces mayor.

De forma similar, McAdams-DeMarco <sup>(136)</sup> en su estudio en pacientes en HD (edad media 60,6 años; mediana de seguimiento 3 años), también mostró asociación entre la fragilidad y el ingreso hospitalario con un incremento del riesgo hasta 1,43 veces mayor, ajustado por las variables relacionadas. Otro estudio importante es el de Bao et al. <sup>(256)</sup> en sujetos del estudio CDS (Comprehensive Dialysis Study) (edad media 59,6 años; seguimiento 1,2 años), que mostró también asociación entre la fragilidad y el mayor riesgo de hospitalización hasta 1,26 veces mayor frente a los individuos no frágiles.

Como podemos apreciar, el riesgo de ingreso en los sujetos frágiles de nuestra muestra es mayor al encontrado en trabajos previos en la población general y en los sujetos con enfermedad renal avanzada. Es lógico pensar que los sujetos con enfermedad renal avanzada tengan mayor riesgo de ingreso hospitalario que la población general, dada su mayor complejidad, comorbilidad y mayor prevalencia de fragilidad.

Respecto a los estudios mencionados en ERCA, resulta difícil establecer comparaciones con el nuestro, dado que se trata de poblaciones distintas en cuanto a la edad (mayor edad en nuestro trabajo), a la variación en los periodos de seguimiento, y al tipo de manejo (los estudios descritos fueron realizados en pacientes en diálisis).

Un dato de interés en nuestro trabajo es que la fragilidad se asoció también con el mayor número de ingresos hospitalarios ( $p=0,002$ ), lo cual es un aspecto relevante que ha sido

pocas veces evaluado en trabajos previos. Respecto a los motivos de ingreso hospitalario y su asociación con la fragilidad, nuestro trabajo muestra que los individuos frágiles de nuestra muestra presentaron mayor riesgo de ingreso por causa infecciosa ( $p=0,039$ ) y por sangrado ( $p=0,015$ ); y una tendencia con la complicación cardiovascular ( $p=0,072$ ).

Dada la asociación de la fragilidad con los fenómenos de inflamación y con la enfermedad vascular; y teniendo en cuenta la fisiopatología de la ERC cuyas manifestaciones son más acentuadas en la ERCA, resulta congruente y lógica la asociación entre la fragilidad con el mayor riesgo de ingreso hospitalario por complicaciones infecciosas y hemorrágicas.

La evidencia ha mostrado que los sujetos con ERC presentan un alto riesgo de infección, que incrementa conforme progresa la enfermedad y que ha justificado uno de los motivos de ingreso hospitalario más importantes en estos pacientes. Los factores que explican esta asociación se han basado en las alteraciones del sistema inmunológico, con disminución de la función de los leucocitos y de la activación de las células T, alteraciones de la quimiotaxis y fagocitosis. <sup>(341,342)</sup>

Es importante destacar que una complicación infecciosa importante que afecta a estos sujetos son las infecciones asociadas a los catéteres (no evaluadas en nuestro estudio) que, junto con las infecciones respiratorias, se han descrito como causas más frecuentes de bacteriemia y sepsis en los pacientes con enfermedad renal avanzada. <sup>(218)</sup>

Por otro lado, el mayor riesgo de sangrado en estos pacientes ha sido también estudiado y atribuido en parte a los estados de uremia que ocurren en la ERCA, que generan disfunción plaquetaria y que contribuyen con la anemia. El uso de anticoagulantes orales y los rangos en sobredosificación (los pacientes de nuestro estudio utilizaban acenocumarol en un 15% de la muestra) pueden contribuir con este efecto. Nuestro estudio no analizó el origen del sangrado ni el requerimiento de transfusión de hemoderivados. Tampoco se evaluaron los controles de INR (International Normalized Ratio) durante el seguimiento.

## **6.6 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE MUERTE.**

El uso de instrumentos de valoración de la fragilidad en la práctica clínica es importante, sobre todo en los pacientes de mayor complejidad, en quienes su uso permite basar las decisiones en otros aspectos distintos de la edad o la comorbilidad. Por ello se considera necesario que sean precisos y confiables, pero que también sean sensibles al cambio <sup>(80)</sup>, para su mayor utilidad en la monitorización y seguimiento de pacientes tras las intervenciones realizadas.

En las últimas décadas se han desarrollado y estudiado instrumentos con el objetivo de establecer criterios basados en mediciones prácticas y objetivas, que permitan una adecuada valoración de la fragilidad en la práctica clínica. Sin embargo, el grado de correlación hallado entre ellos ha sido solo moderado. <sup>(343)</sup>

Actualmente se prefiere el uso de instrumentos basados en medidas objetivas, que el uso de evaluaciones subjetivas (Cuestionarios de fragilidad), teniendo en cuenta que los primeros son menos influenciados a nivel sociocultural y que ofrecen una medida más veraz de la situación funcional del individuo en el momento de la valoración <sup>(344)</sup>. Painter <sup>(345)</sup> en su estudio en pacientes en HD, mostró también que el uso de cuestionarios de fragilidad podría sobreestimar su prevalencia en estos pacientes.

La evidencia ha demostrado que los distintos instrumentos propuestos para la evaluación de la fragilidad son capaces de identificar perfiles de riesgo diferentes, solapándose solo parcialmente entre ellos <sup>(156,346)</sup>. Esto cobra relevancia cuando se tienen en cuenta las implicaciones de esto, como la posible exclusión de intervenciones que, en otras circunstancias, podrían resultar de beneficio.

Por ello, se ha establecido que la detección del instrumento más apropiado para evaluar la fragilidad debería basarse en el propósito de la evaluación, el resultado para el cual la herramienta fue originalmente validada, la población de estudio y el escenario en el que se pretende realizar la intervención. <sup>(346)</sup>

Una revisión sistemática que evaluó los instrumentos de cribado de la fragilidad y la prevalencia de los factores analizados en cada uno de ellos, mostró que la función física ha sido el factor más estudiado; y la muerte el evento más analizado dentro de los resultados clínicos, seguido de la discapacidad y la institucionalización. <sup>(80)</sup>

Los sujetos en situación de ERCA suelen presentar menor nivel de actividad física que la población general lo cual podría incrementar la detección de fragilidad en estos pacientes, por ello la importancia de elegir pruebas funcionales confiables en estos pacientes <sup>(345)</sup>. Surge pues el interrogante: ¿qué prueba utilizar en estos pacientes?

Tomando en cuenta lo descrito, nuestro estudio pretende comparar la utilidad de dos instrumentos, el SPPB y la velocidad de la marcha, en la estimación del riesgo de muerte en los pacientes con ERCA. Ambos instrumentos han sido ampliamente utilizadas en el campo de la investigación y han demostrado identificar a los pacientes en mayor riesgo de eventos adversos, con eficacia similar en pacientes con enfermedades crónicas, pero cuya precisión diagnóstica en la población con ERCA no ha sido confirmada. <sup>(156,347)</sup>

La velocidad de la marcha, capaz de detectar alteraciones en los distintos órganos y sistemas relacionados con la movilidad <sup>(348)</sup>, se considera actualmente un indicador de salud y se ha asociado con el envejecimiento no exitoso <sup>(106)</sup>. El estudio de Huang et al. <sup>(349)</sup> en pacientes en HD, confirmó también su asociación con el incremento del riesgo de muerte y hospitalización en estos pacientes. <sup>(349)</sup>

El SPPB también se ha considerado una herramienta recomendada, asociada con la supervivencia en los sujetos mayores de la población general <sup>(80,128)</sup> y con el deterioro funcional en la población con ERC con FG <60 ml/min. <sup>(166)</sup>

El análisis realizado en nuestro trabajo muestra que el SPPB tiene mejor capacidad predictiva en la estimación del riesgo de muerte a dos años (en comparación con la velocidad de la marcha) y sin diferencias estadísticamente significativas con los Criterios de Fried.

Por tanto, en la población mayor de 65 años en situación de ERCA, sin TRS y evaluados de forma ambulatoria, planteamos que la realización del SPPB podría ser el instrumento de mayor utilidad en estos pacientes en la estimación del riesgo de muerte.

## **6.7 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD A 2 AÑOS.**

En las personas mayores, y más aún, en la nefropatía avanzada, cobran especial interés todos aquellos elementos implicados en el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida del paciente, como los factores relacionados con la mortalidad, las complicaciones en las diferentes modalidades de tratamiento, los fármacos empleados, las preferencias del paciente, entre otros.

La estratificación del riesgo de estos pacientes muestra cómo conforme progresa la enfermedad hacia estadios más avanzados, aumentan las probabilidades de presentar complicaciones de origen cardiovascular, eventos de FRA (que claramente empeoran el pronóstico) y una mayor mortalidad global (Figura 4). Tal es así, que en la actualidad la ERC se ha reconocido como un factor de riesgo independiente de mortalidad, mayor cuanto más acentuado es el declive de la función renal y con la progresión de la albuminuria. <sup>(63,131,350,351)</sup>

Algunos estudios han demostrado que los pacientes en estadio avanzado pueden llegar a presentar un incremento del riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares hasta 6 y 3 veces mayor respectivamente, frente a los sujetos con función renal normal. <sup>(341,350)</sup>

De ahí que el reconocimiento de los factores asociados con el incremento de la mortalidad haya sido motivo de exhaustiva investigación, desde la búsqueda de factores sociodemográficos y clínicos; de índole biológico, relacionados con la presencia de determinados; y otros relacionados con la funcionalidad del individuo, que van cobrando cada vez mayor importancia en la práctica clínica.

En este trabajo nos planteamos conocer cuáles son los factores de mayor relevancia asociados con la mortalidad a 2 años, en los pacientes mayores con ERCA.

De las variables clínicas y funcionales evaluadas, y que mostraron asociación con la mortalidad en el análisis univariado (Tabla 36), solo la comorbilidad (medida por el índice CIRS-G) y la fragilidad se asociaron de forma independiente con la mayor mortalidad. Esta asociación resulta coherente con los resultados previos de nuestro estudio y con la evidencia actual.

La asociación de la comorbilidad con la mortalidad en la población con ERC ha sido estudiada y confirmada en trabajos previos, que han hallado, sobre todo en los sujetos con alta comorbilidad de tipo cardiovascular, incrementos importantes en las tasas de mortalidad. <sup>(175,216,246,352,353)</sup>

La enfermedad cardiovascular constituye el 40% de las causas de mortalidad en estos pacientes, siendo entre un 10 y 30% más alta en los pacientes que reciben HD <sup>(354–356)</sup>. Entre los factores de riesgo que facilitarían el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se han considerado las anomalías en los electrolitos, la HVI, la hiperlipidemia y la aterosclerosis acelerada. <sup>(218)</sup>

Así pues, estos sujetos presentan una alta prevalencia de cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas y calcificación valvular e ICC <sup>(357)</sup>, siendo esta última la principal cardiopatía en estos pacientes, con una mortalidad mayor para la ICC diastólica frente a la sistólica <sup>(358)</sup>, habiéndose reconocido como principales causas de muerte en la ICC el fallo de bomba y la muerte súbita. <sup>(175)</sup>

Herzog <sup>(175)</sup> en su estudio sobre la enfermedad cardiovascular (CV) en los pacientes con ERC, plantea que, a pesar de la alta prevalencia de factores de riesgo vascular en estos sujetos, la mayor incidencia de eventos cardiovasculares y la alta tasa de mortalidad podría deberse a la presencia de otros factores también implicados como la inflamación, el estrés oxidativo, el exceso de mineralocorticoides y las alteraciones del metabolismo óseo.

Otros autores han explicado esta asociación basándose en el incremento de los factores de riesgo cardiovascular y en algunas condiciones coexistentes a partir de la disminución del FGe (el cual ha sido también considerado un factor de riesgo independiente de peores resultados en salud), como los niveles anormales de apolipoproteínas en sangre, niveles altos de homocisteína, hipercoagulabilidad, anemia, hipertrofia del VI, calcificaciones vasculares, disfunción endotelial, incremento de los factores inflamatorios, hipoalbuminemia y un IMC bajo. <sup>(216,350)</sup>

La arritmia cardíaca tiene un impacto importante en la supervivencia de los sujetos con ERC, siendo la FA la arritmia más frecuente con una prevalencia de hasta un 15-20% en los pacientes en diálisis (en nuestra muestra 23%) y se asocia al incremento de la incidencia de ictus y del riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K. <sup>(350)</sup>

La ERCA se ha considerado también un factor de riesgo independiente para el ictus isquémico y hemorrágico, con un incremento del riesgo hasta 10 veces mayor que la población general <sup>(359)</sup>. En la actualidad representa la tercera causa más común de muerte por enfermedad cardiovascular en los pacientes en diálisis, siendo el origen isquémico más frecuente que el hemorrágico y usualmente por mecanismo cardioembólico.

En el estudio CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) <sup>(360)</sup> en pacientes incidentes en diálisis (HD 74%) de edad media 58 años, los factores de riesgo asociados de forma independiente con el mayor riesgo de ictus fueron la edad, la diabetes y la raza negra, con una mortalidad 3 veces mayor para el ictus hemorrágico frente al ictus isquémico.

La enfermedad vascular periférica es también una condición prevalente en los sujetos con ERCA, entre un 17-48% <sup>(361)</sup> (en nuestra muestra un 23%) y su desarrollo se ha relacionado con la edad, el tabaco, el sexo masculino, la diabetes, junto con otros factores reconocidos como la duración de la diálisis, la hipoalbuminemia, los niveles disminuidos de PTH, la hiperfosfatemia, inflamación y la malnutrición. <sup>(362-364)</sup>

Aunque la evidencia muestra que las comorbilidades analizadas de forma individual se asocian cada una de ellas con un mayor riesgo de muerte, Jesky et al. <sup>(246)</sup> en su estudio sobre el impacto de la ERC y la comorbilidad cardiovascular en la mortalidad (edad media 59 años), mostró que era el efecto acumulado de todas las comorbilidades lo que tenía el mayor impacto en el pronóstico.

Determinar la mejor opción para medir la comorbilidad y que se relacione con una adecuada predicción de la supervivencia en los pacientes con ERCA, ha sido también motivo de estudio. El trabajo de Hemmelgarn <sup>(365)</sup> en pacientes incidentes en diálisis mayores de 18 años (edad media 62 años) encontró que el I. Charlson era una herramienta válida para evaluar la comorbilidad y como predictora de supervivencia en estos pacientes, aunque el I. Charlson adaptado a la ERCA mostraba mejores resultados.

Un trabajo reciente analizó de forma retrospectiva la capacidad predictiva de 5 índices predictores de mortalidad en 3 grupos de pacientes con ERC: receptores de trasplante renal (edad media 53 años); pacientes en diálisis (edad media 67 años); y pacientes con FGe <45 ml/min (edad media 79 años). Los índices comparados fueron el I. Charlson; el I. Charlson adaptado a la ERCA; Índice ADGs (Johns Hopkins' Aggregated Diagnosis Groups score); la puntuación Elixhauser y el Índice Wright-Khan. El análisis mostró que en estos sujetos ninguno de esos índices era adecuado para predecir la mortalidad a 1 año (modelo de discriminación: estadístico c menor de 0,7 para los 5 índices y los 3 grupos). <sup>(366)</sup>

En nuestro estudio, el Índice de comorbilidad de CIRS-G parece adecuado para reflejar ese mayor riesgo acumulado de comorbilidad relacionado con la mortalidad ( $p=0,016$ ; OR 2,88 IC95% 1,21-6,85%).

Por otro lado y respecto a la asociación de la fragilidad con la mortalidad en estos sujetos, uno de los principales motivos de estudio y análisis de este trabajo y discutido en los apartados previos, confirmamos una vez más el papel importante que cumple esta condición en el pronóstico de los pacientes con nefropatía avanzada, destacando su asociación con la mortalidad ( $p=0,001$ ; OR 5,19; IC95% 1,93-13,97), por encima de la comorbilidad y la edad, dos factores que probablemente hayan sido hasta ahora los más

implicados en el proceso de toma de decisiones según muestran distintas series publicadas. <sup>(216,231,367-370)</sup>

Nuestro análisis mostró asociación de la edad con la mortalidad en el análisis univariante, pero no en el modelo multivariado de Cox. Sin embargo, su asociación con la mortalidad en los sujetos con ERC ha sido un factor reconocido en estudios previos <sup>(217,246)</sup>. Nuestro estudio refuerza la idea de que la edad como variable aislada no debe ser un factor determinante en el proceso de toma de decisiones en estos pacientes.

La polifarmacia excesiva se asoció con la mortalidad, aunque esta asociación no alcanzó la significancia estadística. La polifarmacia es uno de los grandes síndromes geriátricos y en los pacientes con ERCA adquiere especial relevancia, teniendo en cuenta el riesgo incrementado de sufrir reacciones adversas farmacológicas producto de la acumulación del fármaco o de los metabolitos activos que dependen de la excreción renal para su eliminación. <sup>(371)</sup>

El estudio de Drenth-Van Maanen <sup>(372)</sup> mostró que en los pacientes mayores, el uso de más de 10 fármacos es más frecuente conforme disminuye el FGe. Considerando que los adultos mayores son especialmente propensos a padecer los efectos tóxicos medicamentosos debido a la multimorbilidad y a la polifarmacia a la que suelen estar expuestos <sup>(373)(374)</sup>, todos los pacientes bajo esta condición deberían tener una revisión obligatoria y completa de la medicación, lo que podría permitir mejorar su pronóstico.

Otros factores que no han sido analizados en este estudio pero que han mostrado asociación con la mortalidad en estudios previos, son el estado socioeconómico bajo y la raza caucásica, en comparación con la raza asiática y la raza negra. <sup>(246)</sup>

Este trabajo no obtuvo asociación entre la mortalidad con el sexo, el MNA, el deterioro cognitivo, la hipoalbuminemia, ni con el uso de fármacos como los BSRA.

Pese a no haber encontrado asociación entre la mortalidad y la situación nutricional medida por el MNA-SF, cabe destacar que en la actualidad la malnutrición se considera un importante predictor de morbilidad y mortalidad para estos pacientes <sup>(291,375)</sup>, habiéndose utilizado el MNA-SF en estudios previos en pacientes mayores en diálisis y prediálisis,

mostrando ser un método confiable y apropiado para detectar los estados de malnutrición.<sup>(27)</sup>

Algunos marcadores nutricionales que también se han relacionado con una mayor mortalidad han sido la albúmina, la prealbúmina, ferritina, colesterol, transferrina, creatinina y el bicarbonato<sup>(366)</sup>. La hipoalbuminemia es además un marcador importante del síndrome de DPE (no evaluado en nuestro estudio), asociado con el incremento del riesgo y recurrencia de ICC<sup>(140)</sup>. Nuestro trabajo no mostró asociación entre la mortalidad con ninguno de estos factores analíticos.

Si bien el deterioro cognitivo se ha relacionado también con la ERC, sobre todo en los estadios avanzados de la enfermedad<sup>(134)</sup>, existe poca evidencia sobre la asociación entre el deterioro cognitivo y la supervivencia en la ERCA. El estudio de Drew<sup>(376)</sup> en pacientes en HD de edad media 63 años, mostró que el menor rendimiento en las pruebas de función ejecutiva y memoria se asoció con un incremento del riesgo de muerte durante un seguimiento de 2 años. El test de cribado utilizado fue el MMSE y la batería de test neurocognitivos incluía el WMS-III (Wechsler Memory Scale III), WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale III), Digit Symbol-Coding Subtests y el Trail Making Tests A and B.

Aunque nuestro estudio no analiza la mortalidad en función del tipo de manejo, cabe destacar que la supervivencia asociada al tipo de tratamiento recibido sigue siendo un tema actual de interés. Los estudios que han mostrado una mayor supervivencia en los pacientes en diálisis frente al manejo conservador, señalan que este beneficio se reduce al ajustar el efecto por otros factores como la edad y la alta comorbilidad<sup>(231,233,368)</sup>, presentando además un mayor número de ingresos y un incremento de la probabilidad de fallecer en el medio hospitalario.

Algunos factores que se han asociado con una mortalidad temprana asociada al inicio de diálisis han sido la dependencia en las ABVD, la dificultad para la movilidad, la amputación, alta comorbilidad, la institucionalización, la disfunción cardíaca severa, los niveles bajos de albúmina y del IMC.<sup>(191)</sup>

### 6.7.1 MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD:

A partir de los factores asociados con la mortalidad en el análisis previo, se establecieron diferentes modelos predictivos de mortalidad (Tabla 37), de los cuales destacan dos: el primero, incluye la *comorbilidad* medida por el Índice CIRS-G y la *fragilidad* (Modelo 4); el segundo incluye, además de los previos, la *polifarmacia excesiva* (Modelo 9).

Ambos modelos parecen adecuados para ser utilizados como predictores de mortalidad en los sujetos mayores con ERCA en el ámbito ambulatorio, siendo probablemente el Modelo 4 el más práctico. No obstante, cabe recordar la importancia de detectar la polifarmacia y la hiperpolifarmacia como parte fundamental del manejo en estos pacientes tan susceptibles de sufrir reacciones adversas, con gran repercusión en su bienestar.

Así pues, la identificación de la alta comorbilidad mediante el I. CIRS-G podría ser una gran herramienta de ayuda al clínico para identificar pacientes de alto riesgo que probablemente se beneficiarán más del manejo de su multimorbilidad, que en el de cada una de sus comorbilidades; y, la detección temprana de la fragilidad nos permitirá, además del reconocimiento de los sujetos más vulnerables y en mayor riesgo de sufrir eventos adversos, establecer intervenciones dirigidas a disminuir el deterioro funcional, la necesidad de hospitalización y el riesgo de muerte, aportándonos además una mejor orientación en el enfoque de estos pacientes.

La unión de estas dos variables clínicas, comorbilidad y fragilidad incluidas en un mismo modelo, se muestra como una herramienta adecuada en la predicción de la mortalidad y que aporta además otros beneficios en el manejo de los mayores con ERCA.

## **6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

En primer lugar, la principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, relativamente pequeño en comparación con otros estudios, lo cual puede haber ocasionado que las pruebas estadísticas no identifiquen algunas asociaciones significativas dentro del conjunto de datos. Un aspecto importante que limitó la participación de pacientes en el estudio, fue la dificultad que presentaron algunos para ser trasladados al hospital (requerían gestión de ambulancia), debido a que las evaluaciones y pruebas funcionales se realizaron en una agenda especial de Geriátrica, fuera del horario de atención ordinaria.

En segundo lugar, al haberse realizado las evaluaciones por un mismo investigador y tomando en cuenta que el tiempo requerido para la evaluación de cada paciente fue de aproximadamente 45 minutos, se tuvo que establecer una agenda limitada de pacientes por día, lo que finalmente obligó a modificar el diseño inicial del estudio y ampliar el periodo de reclutamiento de pacientes, de 10 meses en el diseño inicial, a 15 meses, con objetivo de aumentar el tamaño muestral.

En tercer lugar, nuestros datos corresponden a los pacientes atendidos en las consultas de Nefrología y no incluye a pacientes controlados en otros servicios ni a la población con enfermedad renal oculta. Por tanto los resultados deberán ser contrastados con la experiencia en otros centros.

En cuarto lugar, aunque no era parte de los objetivos de este trabajo, consideramos que se debería haber realizado una monitorización de la fragilidad a lo largo del seguimiento. Teniendo en cuenta que la fragilidad es una condición dinámica, convendría conocer los casos incidentes y la progresión hacia la discapacidad en la evolución de los mayores con ERCA.

En quinto lugar, este trabajo no evalúa la asociación entre los marcadores de inflamación y la condición de fragilidad en la ERCA. Aunque algunos de los atributos de la fragilidad, como el deterioro cognitivo o la malnutrición, se han explicado -en

parte y según la evidencia previa descrita- al incremento de los fenómenos inflamatorios, nuestro estudio no permite determinar la correlación entre dichos marcadores y la condición de fragilidad en la ERCA.

En sexto lugar, más allá de los eventos adversos analizados en este estudio, existen otros factores de interés en las personas mayores con ERCA, que merecen ser analizados en próximos trabajos, como el deterioro funcional en el seguimiento y la calidad de vida.

## **6.9 APLICABILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS:**

- Este estudio proporciona una perspectiva de la fragilidad en una muestra poblacional de adultos mayores con ERCA. Las características identificadas en los pacientes frágiles ofrecen algunas directrices sobre los factores relacionados con el desarrollo de la fragilidad.
- La identificación temprana de la fragilidad y de la pre-fragilidad en los sujetos mayores con ERCA, permite fomentar el establecimiento de intervenciones dirigidas a disminuir y/o revertir el deterioro funcional, la necesidad de hospitalización y el riesgo de muerte en estos pacientes.
- El diseño longitudinal de este estudio, realizado en población mayor con ERC en el estadio avanzado de la enfermedad -donde surgen los mayores interrogantes de cara al manejo- y basado en los criterios originales descritos por Fried tomados por un mismo investigador, concede mucha validez a los resultados obtenidos, favorece su comparación con otras cohortes internacionales y enriquece el valor de este trabajo.

## CONCLUSIONES

## 7. CONCLUSIONES:

1. La fragilidad es una condición altamente prevalente en la Enfermedad Renal Crónica Avanzada sin Tratamiento Renal Sustitutivo. Su detección mediante los criterios de Fried, permite identificar a los sujetos de mayor riesgo de forma adecuada y fiable, mostrando ser una herramienta pronóstica útil en la evaluación de pacientes mayores con nefropatía avanzada.
2. La fragilidad se asocia de manera independiente con un incremento del riesgo de mortalidad y de hospitalización en los pacientes mayores de 65 años atendidos de forma ambulatoria en las consultas de Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Existe también asociación con el mayor número de ingresos hospitalarios de causa médica, fundamentalmente por proceso infeccioso o sangrado.
3. La fragilidad se asocia con el inicio de Tratamiento Renal Sustituto, aunque su efecto ajustado se ve modulado por la edad. Así, en los adultos menores de 80 años la fragilidad incrementa el riesgo de inicio de diálisis, mientras que en los mayores de 80 años otorga un efecto protector, retrasando su inicio.
4. La debilidad y la lentitud son los criterios de fragilidad más prevalentes en los pacientes mayores con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, siendo su prevalencia global más elevada en estos sujetos que en la población general. La evidencia descrita previamente muestra que ambas condiciones traducen la afectación de la estructura muscular, producto de los mecanismos de inflamación crónica, malnutrición-inflamación y las alteraciones en las funciones metabólicas que ocurren en la nefropatía avanzada.
5. La edad, el género femenino, el mayor número de enfermedades crónicas sobre todo cardiovasculares (fibrilación/flutter auricular e insuficiencia cardíaca), la dependencia funcional, el deterioro cognitivo, el riesgo de malnutrición, la discapacidad y la hipoalbuminemia, se asocian de forma independiente y ajustada con la condición de fragilidad en los mayores de 65 años con enfermedad renal avanzada.

6. La fragilidad no se correlaciona con la comorbilidad medida a través del *Cumulative Illnes Rating Scale-Geriatrics*, sugiriendo que este índice puede no ser sensible a la hora de estudiar esta condición clínica. Sin embargo, sí se correlaciona bien con la mortalidad a 2 años, por lo que parece adecuado para reflejar el efecto acumulado de la comorbilidad relacionado con la mortalidad.
7. La fragilidad evaluada mediante el *Short Physical Performance Battery* ha demostrado ser un instrumento con adecuada capacidad predictiva y de gran utilidad en la estimación del riesgo de muerte en los mayores de 65 años con enfermedad renal crónica avanzada. El bajo rendimiento en esta prueba se correlaciona mejor que la velocidad de la marcha con la condición de fragilidad.
8. La evaluación de la severidad de la comorbilidad mediante el *Cumulative Illnes Rating Scale-Geriatric* (>2,5 puntos) y la fragilidad mediante los criterios de Fried, permite establecer un modelo predictivo de mortalidad a 2 años que puede ser de utilidad en la práctica clínica y en el área de investigación.
9. El perfil del paciente mayor con enfermedad renal crónica avanzada es un paciente pluripatológico, polimedicado y con alto riesgo de desarrollar fragilidad; por tanto, las intervenciones dirigidas a optimizar la función física, mental y el apoyo social, que permitan mejorar la calidad de vida y disminuir el riesgo de eventos adversos como la hospitalización o la muerte, son un paso hacia adelante en la búsqueda del envejecimiento exitoso.

## **GLOSARIO**

## 8. GLOSARIO:

- ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria.
- AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.
- ARA II: Antagonista de los receptores de Angiotensina II.
- ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities.
- BSRA: Bloqueantes del Sistema Renina Angiotensina.
- CDS: Comprehensive Dialysis Study.
- CFS: Clinical Frailty Scale.
- CHAMP: Concord Health and Ageing in Man Project.
- CHCS: Cardiovascular Health Cognition Study.
- CHOICE: Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD.
- CHS: Cardiovascular Health Study.
- CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation.
- CNPHS: Canadian National Population Health Survey.
- CSHA: Canadian Study of Health And Aging.
- CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- DCV: Deterioro Cognitivo Vascular.
- DM: Diabetes Mellitus.
- DMMS: Dialysis Morbidity and Mortality Study.
- DP: Diálisis Peritoneal.
- DPE: Desgaste Proteico Energetico.
- ECV: Enfermedad cerebrovascular.
- EDTA: Asociación Europea de Diálisis y trasplante.
- EE: Envejecimiento Exitoso.
- EGPRN: European General Practice Network.
- ENE: Envejecimiento No Exitoso.
- ENT: Enfermedades No Transmisibles.
- EPO: Eritropoyetina.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- ERC: Enfermedad Renal Crónica.
- ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada.

EVP: Enfermedad vascular periférica.

EWGSOP: European Working Group on Sarcopenia in Older People.

FAVn: Fístula arterio-venosa nativa.

FGe: Filtrado Glomerular estimado.

FRA: Fracaso Renal Agudo.

FRADEA Fragilidad y Dependencia en Albacete.

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular.

HD: Hemodiálisis.

Health ABC: The Health, Aging and Body Composition Study.

H-EPESE: Hispanic Stablished population for Epidemiologic Studies of the Elderly.

HTA: Hipertensión Arterial.

HVI: Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo.

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ILSA: Italian Longitudinal Study on Aging.

InChianti: Invecchiare in Chianti.

INVADE: Intervention Project on Cerebrovascular Diseases and Dementia in the Community of Ebersberg.

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

MMSE: Mini-Mental State Examination.

MNA-SF: Mini Nutritional Assessment- Short Form.

NFK: National Kidney Foundation.

NHANES: Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ON: Óxido Nítrico.

ONS: Oxido Nítrico Sintetasa.

ONT: Organización Nacional de Trasplantes.

PRIME: Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation.

PTH: Hormona Paratiroidea.

REIN: Ramipril Efficacy In Nephropathy.

SABE: Salud, Bienestar y Envejecimiento.

SEN: Sociedad Española de Nefrología.

SHARE: Survey of Health, Ageing and retirement in Europe.

SKS: Seattle Kidney Study.

SOF: Study of Osteoporotic Fractures.

SRA: Sistema Renina Angiotensina.

TRS: Tratamiento Renal Sustitutivo.

TSHA: Estudio Toledo de Envejecimiento Saludable.

WHAS: The Women's Health and Aging Study.

WHI-OS: Women's Health Initiative Observational Study.

## **BIBLIOGRAFIA**

## 9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Kinsella K, Phillips DR. Global aging. The challenge of success. *Population Bulletin*. 2005;60:3-40.
2. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019. [citado 15 Sept 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistic](https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistic).
3. Rodriguez-Mañas L , Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet*. 2014; 385: e7–9.
4. Contel JC, Muntané B, Camp L. La atención al paciente crónico en situación de complejidad: El reto de construir un escenario de atención integrada. *Aten Primaria*. 2012;44:107-13.
5. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable Diseases. *N Engl J Med*. 2013;369:1336-43.
6. Starfield B. Threads and yarns: Weaving the tapestry of comorbidity. *Ann Fam Med*. 2006;4:101-3.
7. Barnett K, Mbchb N, Phd G, Phd W, Guthrie B, Barnett K, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37-43.
8. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430-9.
9. Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J MH. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *Ann Fam Med*. 2012;1010:142-51.
10. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van Den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity: A review. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:661-74.
11. Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, Lygidakis C, Doerr C, Czachowski S, et al. The European general practice research network presents the translations of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One* 2015;10:e0115796.
12. Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaecche R, Sánchez S, Casariego E. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. *Aten Primaria*. 2014;46:385-92.
13. Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing Trials: Methods to Reduce Polypharmacy and the Impact on Prescribing and Clinical Outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:237-53.

14. Walker SR, Hons B, Wagner M, Tangri N. Chronic Kidney Disease, Frailty, and Unsuccessful Aging: A Review. *J Ren Nutr.* 2014;24:364-70.
15. Rowe JW, Kahn RL. Successful Aging. *Gerontologist.* 1997;37:433-40.
16. Rowe JW, Kahn RL. Human Aging: Usual and Successful. *Science.* 1987;237:143-9.
17. Guyatt G. Measuring health-related quality of life. *Can Respir J.* 1997;4:123-30.
18. Botero de Mejía B, Pico M. Quality of Life Related to Health (QLRH) in Seniors over 60 Years of Age: A Theoretical Approach. *Hacia promoció n Salud.* 2007;12:11-24.
19. Rubio R, Rico A, Cabezas J. Estudio sobre la valoración de la calidad de vida en la población Andaluza. *Geriatrka.* 1997;13:271-81.
20. Cespedes A. Influencia de los factores socioeconómicos en la pérdida de autonomía de los adultos mayores costarricenses entre los 65 y 80 años. Programa de Investigación sobre el Envejecimiento. San José de Costa Rica; 1987.
21. Mora M, Villalobos D, Araya G, Ozols A. Perspectiva subjetiva de la calidad de vida del adulto mayor, diferencias ligadas al género y a la práctica de la actividad físico recreativa. *MHSalud.* 2004;1:1-12.
22. Derkx P, Machielse A. Meaningful aging: New conceptual and empirical insights. En: XXI Congreso Mundial de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatría. San Francisco: Innovation in aging; 2017. p.1293.
23. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.
24. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Vargas Marcos F, coordinador. Documento marco sobre enfermedad renal crónica dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS; 2015.
25. Informe de Diálisis y Trasplante 2017. Registros Autonómicos de Enfermos Renales ONT [Internet]. Madrid, España: Registro Español de Enfermos Renales: 2018. [citado 20 Jul 2019]. Disponible en: [http://www.registrorenal.es/download/documentacion/Informe\\_REER\\_2017.pdf](http://www.registrorenal.es/download/documentacion/Informe_REER_2017.pdf).
26. Abizanda P. Fragilidad, el nuevo paradigma de atención sanitaria a los mayores Frailty: The new paradigm of health care in the elderly. *Med Clin (Barc).* 2014;143:205-6.
27. Kazancioglu R, Buyukaydin B, Cinar A, Soysal P, Gorcin B, Isik ATT. Malnutrition in elderly patients with renal failure: Importance of pre-dialysis period. *Eur Geriatr Med.* 2014;5:303-6.
28. Llisterri J, Gorriz J. Importance of early detection of chronic kidney disease in risk groups. *Med Clin (Barc).* 2010;134:257-9.

29. Walker SR, Gill K, Macdonald K, Komenda P, Rigatto C, Sood MM, et al. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2013;14:228.
30. Bonig I, Martínez F, Diago JL, Redon J. Renal function as a prognostic marker of mortality in heart failure. *Med Clin (Barc).* 2009;133:644-5.
31. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa M, Santana-Expósito B, García-González Z, Barroso-Montesinos M. Análisis de costes y perfil sociocultural del enfermo renal. Impacto de la modalidad de tratamiento. *Nefrología.* 2014;34:458-68.
32. De Francisco ALM. Sostenibilidad y equidad del tratamiento sustitutivo de la función renal en España. *Nefrología.* 2011;31:241-6.
33. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and Physiological Changes of the Kidneys Including Changes in Glomerular Filtration Rate. *Nephron Physiol.* 2011;119:1-5.
34. Abdelhafiz A, Brown S, Bello A, El Nahas M. Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? *Nephron Clin Pr.* 2010;116:19-24.
35. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2014;34:243-62.
36. Heras M, García-cosmes P, Fernández-reyes MJ, Sánchez R. Evolución natural de la función renal en el anciano: análisis de factores de mal pronóstico asociados a la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2013;33:462-9.
37. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2127-33.
38. Cook WL. The Intersection of Geriatrics and Chronic Kidney Disease: Frailty and Disability Among Older Adults With Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16:420-9.
39. Bleyer AJ, Shemanski LR, Burke GL, Hansen KJ, Appel RG. Tobacco, hypertension, and vascular disease: Risk factors for renal functional decline in an older population. *Kidney Int.* 2000;57:2072-9.
40. Stevens L, Coresh J, Levey A. CKD in the Elderly—Old Questions and New Challenges: World Kidney Day 2008. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:353-7.
41. Alvarez-Gregori J, Robles N, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macias-Nuñez J. The value of a formula including haematocrit, bloo urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. *J Nutr Heal Aging.* 2011;15:480-4.
42. Heras M, Guerrero M, Muñoz A, Ridruejo E, Fernández-Reyes M. The haematocrit, urea and gender formula: Association with overall mortality in a cohort of elderly patients followed up for 8 years. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50:101-2.

43. Lorenzo V, Zamora I, Sanahuja M. Enfermedad renal crónica. *Asoc Española Pediatría*. 2008;9.
44. Portilla ME, Molina F, Gil P. Frailty in elderly people with chronic kidney disease. *Nefrología*. 2016;36:609-15.
45. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34:302-16.
46. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
47. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: S4–16.
48. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson A, Loscalzo J. *Harrison: principios de medicina interna*. 19 ed. New. York: McGraw - Hill Education; 2016.
49. Gutiérrez I, Domínguez A, Acevedo JJ. Fisiopatología del síndrome urémico. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González*. 2003;6:13-24.
50. Ribes EA. Fisiopatología de la IRC. *An Cir Card y Vasc*. 2004;10:8-76.
51. Anand S, Johansen K, Kurella M. Aging and Chronic Kidney Disease: The Impact on Physical Function and Cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:315-22.
52. Alonso-Bouzón C, Carcaillon L, García-García FJ, Amor-Andrés MS, Assar M El, Rodríguez-Mañas L. Association between endothelial dysfunction and frailty: the Toledo Study for Healthy Aging. *Age*. 2014;36:495-505.
53. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis- dependent CKD. *Nephrol Dial Transpl* 2009; 24:1232-7.
54. Caravaca F, Alvarado R, García-Pino G, Martínez-Gallardo R, Luna E. ¿Qué intervenciones terapéuticas durante el estadio prediálisis de la enfermedad renal crónica se asocian a una mejor supervivencia en diálisis?. *Nefrología*. 2014;34:469-76.
55. Stevens L, Coresh J, Greene T, Levey A. Assessing Kidney Function - Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* . 2006;354:2473-83.
56. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang Y, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:486-95.
57. Jones G. Estimating Renal Function for Drug Dosing Decisions. *Clin Biochem*

- Rev. 2011;32:81-8.
58. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of Drug Dosing Recommendations Based on Measured GFR and Kidney Function Estimating Equationson behalf of on behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). *Am J Kidney Dis.* 2009;54:33-42.
  59. Alcázar R, Egocheaga M, Orte L, Lobos J, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2008;28:273-82.
  60. Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, Windham BG, Mcadams-Demarco M, et al. Original Investigation Frailty, Kidney Function, and Polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:228-36.
  61. Faller B, Beuscart J-B, Frimat L. Competing-risk analysis of death and dialysis initiation among elderly ( $\geq 80$  years) newly referred to nephrologists: a French prospective study. *BMC Nephrol.* 2013;14:103.
  62. Kimura T, Yasuda K, Yamamoto R, Soga T, Rakugi H, Hayashi T, et al. Identification of biomarkers for development of end-stage kidney disease in chronic kidney disease by metabolomic profiling. *Sci Rep.* 2016;6:1-8.
  63. Van Der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79:1341-52.
  64. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of Frailty among Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2960-7.
  65. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffioti S, Gianetta E, et al. Protein-Energy Wasting and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Heal.* 2011;8:1631-54.
  66. Cesari M, Nobili A, Vitale G. Frailty and sarcopenia: From theory to clinical implementation and public health relevance. *Eur J Intern Med.* 2016;35:1-9.
  67. World Report on Ageing and Health [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. [citado 25 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>.
  68. Jimenez MA, Artazam I, López JA, Martín E, Martínez N, Matía P, Petidier R. Envejecimiento y nutrición. Pautas de intervención nutricional en anciano frágil. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología [Internet]. Madrid: IMC; 2014. [Citado 21 Mar 2018]. Disponible en: <https://www.segg.es> › Envejecimiento y NutriciónAnciano fragil.pdf .
  69. Campbell A, Buchner D. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing.* 1997;26:315-8.
  70. Bortz WM 2nd. The Physics of Frailty. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:1004-8.

71. Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of «Complexity» and Aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992;267:1806-9.
72. Hamerman D. Toward an Understanding of Frailty. *Ann Intern Med*. 1999;130:945-50.
73. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol Med Sci Am*. 2001;56:146-56.
74. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, et al. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62-7.
75. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392-7.
76. Boers M, Cruz-Jentoft AJ. A New Concept of Health Can Improve the Definition of Frailty. *Calcif Tissue Int*. 2015;97:429-31.
77. Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. *Maturitas*. 2017;95:31-5.
78. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of Deficits as a Proxy Measure of Aging. *TheScientificWorld*. 2001;1:323-36.
79. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan D, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
80. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:2129-38.
81. Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: A systematic literature review. *Ageing Res Rev*. 2013;12:719-36.
82. Brody K, Johnson R, Douglas L. Evaluation of a self-report screening instrument to predict frailty outcomes in aging populations. *Gerontologist*. 1997;37:182-91.
83. Cigolle C., Ofstedal M., Tian Z, Blaum C. Comparing models of frailty: The Health and Retirement Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:830-9.
84. Gutman GM, Stark A, Donald A, Beattie B. Gutman GM, Stark A, Donald A, Beattie BL. Contribution of self-reported health ratings to predicting frailty institutionalization, and death over a 5-year period. *Int Psychogeriatr*. 2001;13 Supp 1:223-31.
85. Kang HG, Costa MD, Priplata AA, Starobinets, O.V. Goldberger AL, Peng CK, Kiely DK, et al. Frailty and the degradation of complex balance dynamics during a dual-task protocol. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:1304-11.
86. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P,

- et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:262-6.
87. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:255-63.
  88. Abizanda P, López-Torres J, Romero L, López M, Sánchez PM, Atienzar P, et al. Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;46:81-8.
  89. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci All*. 2009;64:675-81.
  90. Alvarado BE, Zunzunegui M-V, Béland F, Bamvita J-M. Life Course Social and Health Conditions Linked to Frailty in Latin American Older Men and Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1399-406.
  91. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Sancarolo D, Seripa D, Logroscino G, et al. Frailty syndrome and all-cause mortality in demented patients: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Age*. 2012; 34:507-17.
  92. Avila-Funes JA, Helmer C, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Ritchie K, et al. Frailty among community-dwelling elderly people in france: The three-city study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1089-96.
  93. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1142-8.
  94. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 681-7.
  95. Graham JE, Snih S Al, Berges IM, Ray LA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Frailty and 10-Year Mortality in Community-Living Mexican American Older Adults. *Gerontology*. 2009;55:644-51.
  96. Kiely DK, Cupples LA, Lipsitz LA. Validation and comparison of two frailty indexes: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1532-9.
  97. Peterson MJ, Giuliani C, Morey MC, Pieper CF, Evenson KR, Mercer V, et al. Physical Activity as a Preventative Factor for Frailty: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:61-8.
  98. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med* 2008; 68: 382-9.
  99. Ensrud KE, Ewing SK, Cawthon PM, Fink HA, Taylor BC, Cauley JA et al. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 492-8.

100. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. Comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:738-43.
101. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1321-30.
102. Chen CY, Wu SC, Chen LJ, Lue BH. The prevalence of subjective frailty and factors associated with frailty in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: S43-7.
103. Cumming RG, Handelsman D, Seibel MJ, Creasey H, Sambrook P, Waite L, et al. Cohort Profile: the Concord Health and Ageing in Men Project (CHAMP). *Int J Epidemiol* 2009; 38:374-8.
104. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, De Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio M V, et al. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:852-6.
105. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: The FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55:625-31.
106. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Monserrate E, Verges D. Envejecimiento satisfactorio e indicadores de fragilidad en los mayores de la comunidad. Estudio Octabaix. *Aten Primaria.* 2014;46:475-82.
107. Alcalá MV, Puime AO, Santos MT, Barral AG, Montalvo JI, Zunzunegui MV. Prevalencia de fragilidad en una población urbana de mayores de 65 años y su relación con comorbilidad y discapacidad. *Aten Primaria.* 2010;42:520-7.
108. Fernandez-Bolaños M, Otero Á, Zunzunegui MV, Beland F, Alarcón T, De Hoyos C, et al. Sex differences in the prevalence of frailty in a population aged 75 and older in Spain. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:2370-1.
109. Garrido M, Serrano MD, Bartolomé R, Martínez-Vizcaíno V. Differences in the expression of the frailty syndrome in institutionalized elderly men and women with no severe cognitive decline. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47:247-53.
110. Onder G, Marengoni A. Frailty: the pleasure and pain of geriatric medicine. *Eur J Intern Med.* 2016;31:1-2.
111. Rodríguez -Mañas L. Frailty strategies around the world. Different perspectives of a worldwide syndrome. En: Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG). Barcelona, Spain: 2018.
112. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:377-84.

113. Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:324-33.
114. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M, et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73:1199–20.
115. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot Feasibility Stud*. 2016; 2: 27.
116. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:80-5.
117. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: Consenso europeo sobre su definicion y diagnostico. *Age Ageing*. 2010;39:412-23.
118. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2018;0:1-16.
119. Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr*. 2008;27:675-84.
120. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:86-90.
121. Symons TB, Sheffield-Moore M, Mamerow MM, Wolfe RR, Paddon-Jones D. The anabolic response to resistance exercise and a protein-rich meal is not diminished by age. *J Nutr Heal Aging*. 2010;15:376-81.
122. Gabrovec B, Veninšek G, Samaniego LL, Carriazo AM, Antoniadou E, Jelenc M. The role of nutrition in ageing: A narrative review from the perspective of the European joint action on frailty – ADVANTAGE JA. *Eur J Intern Med*. 2018;56:26-32.
123. Morley J, Anker S, Evans W. Cachexia and aging: an up-date based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Heal Aging*. 2009;13:47-55.
124. Durham W, Dillon E, Sheffield-Moore M. Inflammatory burden and amino acid metabolism in cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12:727.
125. Coelho-Junior HJ, Picca A, Calvani R, Uchida MC, Marzetti E. If my muscle could talk: Myokines as a biomarker of frailty. *Exp Gerontol*. 2019;127:110715.
126. Evans W, Morley J, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27:793-9.
127. Thomas D. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr*. 2007;26:389-99.

128. Musso CG, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:1801-7.
129. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:28-36.
130. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in regard to sarcopenia definitions, muscle mass and functional measures. *J Nutr Heal Aging* 2018; 22:898-903.
131. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med*. 2009;122:664-71.
132. Brogan D, Haber M, Kutner N. Functional decline among older adults: comparing a chronic disease cohort and controls when mortality rates are markedly different. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:847-51.
133. Kurella M, Ireland C, Hlatky M, Shlipak M, Yaffe K, Hulley S, et al. Physical and sexual function in women with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:868-76.
134. Kurella M, Yaffe K, Shlipak M, Wenger N, Chertow G. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:66-76.
135. Kurella M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009;361:1539-47.
136. McAdams-DeMarco M, Law A, Salter M, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar B, et al. Frailty as a Novel Predictor of Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients of All Ages. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:896-901.
137. Johansen KL, Delgado C, Bao Y, Tamura MK. Frailty and Dialysis Initiation. *Semin Dial*. 2013;26:690-6.
138. Shastri S, Katz R, Rifkin D, Fried L, Odden M, Peralta C, et al. Kidney function and mortality in octogenarians: cardiovascular Health Study All Stars. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1201-7.
139. Tello-Rodríguez T, Varela-Pinedo L. Fragilidad en el adulto mayor: detección, intervención en la comunidad y toma de decisiones en el manejo de enfermedades crónicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33:328.
140. 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;24:337-51.
141. Jiang Z, Zhang X, Yang L, Li Z, Qin W. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48:409-18.

142. Rebollo-Rubio A, Morales-Asencio J, Pons-Raventos M, Mansilla-Francisco J. Revisión de estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud en la enfermedad renal crónica avanzada en España. *Nefrologia*. 2015;35:92-109.
143. Musso CG, Trigka K, Dousdampanis P, Jauregui J. Musso CG, Trigka K, Dousdampanis P, Jauregui J. Therapeutic alternatives and palliative care for advanced renal disease in the very elderly: a review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:647-54.
144. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: A review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res*. 2012;2012:510801.
145. Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG. Association of Chronic Kidney Disease and Anemia with Physical Capacity: The Heart and Soul Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2908-15.
146. María J, -Gutiérrez M, Slon Roblero MF, Castã No Bilbao I, Bautista DI, Coloma JA, et al. Revista Española de Geriátría y Gerontología Enfermedad renal crónica en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:152-8.
147. Cases A, Vera M, López Gómez JM. Riesgo cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Pacientes en tratamiento sustitutivo renal. *Nefrologia*. 2002;22:S1:68-74.
148. Weiner DE, Seliger SL. Cognitive and Physical Function in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:291-7.
149. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med*. 1998;105:214-21.
150. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1904-11.
151. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1863-9.
152. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014;13:823-33.
153. Lee M, Saver J, Chang K, Liao H, Chang S, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4249.
154. Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, et al. Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3721-27.
155. Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, et al. Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: a 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56:55-60.
156. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert MGM, Rockwood K. Frailty in older people. *Lancet*. 2013;381:752-62.

157. Ghafar MZAA, Miptah HN, O’Caoimh R. Cognitive screening instruments to identify vascular cognitive impairment: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34:1114-27.
158. Rodríguez -García PL, Rodríguez- García D. Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. *Neurología*. 2015;30:223-39.
159. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13:S115-23.
160. Salanova L, Aguilera A, Sánchez C, Sánchez J. Enfermedad óseo-mineral en la enfermedad renal crónica Implicaciones en el riesgo cardiovascular. *Insuf Card*. 2016;11:39-49.
161. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, Nguyen A-T, Touam M, Grünfeld J-P, et al. Octogenarians Reaching End-Stage Renal Disease: Cohort Study of Decision-Making and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1012-21.
162. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E, Bakker SJL, Corpeleijn E, Navis G. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:152-68.
163. Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of Chronic Kidney Disease Among Older Adults: A Focus on the Oldest Old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:1379-86.
164. Bowling C, Sawyer P, Campbell R, Ahmed A, Allman R. Impact of chronic kidney disease on activities of daily living in community- dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:689-94.
165. Fried L, Jung Ñ, Lee S, Shlipak M, Chertow GM, Green C, et al. Chronic Kidney Disease and Functional Limitation in Older People: Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:750-6.
166. Lattanzio F, Corsonello A, Abbatecola A, Volpato S, Pedone C, Pranno L, et al. Relationship between renal function and physical performance in elderly hospitalized patients. *Rejuvenation Res*. 2012;15:545-52.
167. Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, et al. Functional and cognitive impairment, frailty, and adverse health outcomes in older patients reaching ESRD-a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1624-39.
168. Burns A, Davenport A. Functional status of elderly adults receiving dialysis. *N Engl J Med*. 2010;362:468.
169. Shah S, Leonard AC, Thakar C V. Functional status, pre-dialysis health and clinical outcomes among elderly dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2018;19:1-14.
170. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, Van Der Sande FM, Schalkwijk CG, et al. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2017;313:938-50.

171. Schrack JA, Knuth ND, Simonsick EM, Ferrucci L. «IDEAL» aging is associated with lower resting metabolic rate: The baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:667-72.
172. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:2333-41.
173. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305:50-8.
174. Ayaz T, Sahin S, Sahin O, Bilir O, Rakıcı H. Factors affecting mortality in elderly patients hospitalized for nonmalignant reasons. *J Aging Res.* 2014;2014:584315.
175. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011; 80:572–86.
176. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF et al. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:1406–12.
177. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. A Prospective Study of 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174–80.
178. Amblàs-Novellas J, Espauella-Panicot J, Inzitari M, Rexach L, Fontecha B, Romero-Ortuno R. En busca de respuestas al reto de la complejidad clínica en el siglo XXI: a propósito de los índices de fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:159-66.
179. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried LP, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging.* 2019;23:771-87.
180. Hendry A, Vanhecke E, Carriazo AM, López-Samaniego L, Espinosa JM, Sezgin D, et al. Integrated Care Models for Managing and Preventing Frailty: A Systematic Review for the European Joint Action on Frailty Prevention (ADVANTAGE JA). *Transl Med @ UniSa.* 2019;19:5-10.
181. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing.* 2014;43:744-7.
182. Negm AM, Kennedy CC, Thabane L, Veroniki AA, Adachi JD, Richardson J, et al. Management of Frailty: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20:1190-8.
183. Hargrove N, Tays Q, Storsley L, Komenda P, Rigatto C, Ferguson T, et al. Effect of an exercise rehabilitation program on physical function over 1 year in chronic kidney disease: an observational study. *Clin Kidney J.* 2019;13:95-104.

184. Greco A, Paroni G, Seripa D, Addante F, Dagostino MP, Aucella F. Frailty, Disability and Physical Exercise in the Aging Process and in Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:164-8.
185. Singh MAF. Exercise comes of age: rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57:M262-82.
186. McDermott AY, Mernitz H. Exercise and older patients: prescribing guidelines. *Am Fam Physician.* 2006;74:437-44.
187. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Med Sci Sport Exerc.* 2009;41:1510-30.
188. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft A, Morley J, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:542-59.
189. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García De Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES ® Study. *Nutr Hosp.* 2012;27:1049-59.
190. León-Sanz M, Brosa M, Planas M, García-de-Lorenzo A, Celaya-Pérez S, Hernández JÁ, et al. PREDyCES study: The cost of hospital malnutrition in Spain. *Nutrition.* 2015;31:1096-102.
191. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2016;35:18-26.
192. Ballesteros-Pomar M, Martínez Llinàs D, Goates S, Sanz Barriuso R, Sanz-Paris A. Cost-Effectiveness of a Specialized Oral Nutritional Supplementation for Malnourished Older Adult Patients in Spain. *Nutrients.* 2018;10:246.
193. Hurskainen AR, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Voutilainen S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28:418–23.
194. McGreevy C, Williams D. New insights about vitamin D and cardiovascular disease: a narrative review. *Ann Intern Med* 2011; 155:820–6.
195. Li YC. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21:72-9.
196. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629-37.
197. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:628-33.

198. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:121254.
199. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Contro. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:740-7.
200. Nogués X, Martínez-Laguna D. Tratamiento de la osteoporosis. *Med Clin.* 2018;150:479-86.
201. Herr M, Robine J-M, Pinot J, Arvieu J-J, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:637-46.
202. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Handelsman DJ, et al. High-Risk Prescribing and Incidence of Frailty Among Older Community-Dwelling Men. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:521-8.
203. Saum K-U, Schöttker B, Meid AD, Holleczeck B, Haefeli WE, Hauer K, et al. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:e27-32.
204. Rosted E, Schultz M, Sanders S. Frailty and polypharmacy in elderly patients are associated with a high readmission risk. *Dan Med J.* 2016;63.
205. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89:295-9.
206. Wang R, Chen L, Fan L, Gao D, Liang Z, He J, et al. Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. Pietropaolo M, editor. *PLoS One.* 2015;10:e0142123.
207. Gnjjidic D, Hilmer SN. Potential Contribution of Medications to Frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:401.
208. Herr M, Sirven N, Grondin H, Pichetti S, Sermet C. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1165-72.
209. Lauretani F, Semba RD, Dayhoff-Brannigan M, Corsi AM, Di Iorio A, Buiatti E, et al. Low total plasma carotenoids are independent predictors of mortality among older persons: the InCHIANTI study. *Eur J Nutr.* 2008;47:335-40.
210. Lauretani F, Semba RD, Bandinelli S, Dayhoff-Brannigan M, Lauretani F, Corsi AM, et al. Carotenoids as Protection Against Disability in Older Persons. *Rejuvenation Res.* 2008;11:557-63.
211. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *J Parenter Enter Nutr.* 2008;32:656-9.

212. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:319-33.
213. Hutcheon SD, Gillespie ND, Crombie IK, Struthers AD, McMurdo MET. Perindopril improves six minute walking distance in older patients with left ventricular systolic dysfunction: A randomised double blind placebo controlled trial. *Heart.* 2002;88:373-7.
214. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo MET. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: A randomized controlled trial. *CMAJ.* 2007;177:867-74.
215. Morley JE, von Haehling S, Anker SD. Are we closer to having drugs to treat muscle wasting disease? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5:83-7.
216. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, et al. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2017;18:200.
217. O'hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2758-65.
218. Long B, Koefman A, Lee CM. Emergency medicine evaluation and management of the end stage renal disease patient. *Am J Emerg Med.* 2017;35:1946-55.
219. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: A summary. *Clin Kidney J.* 2018;11:108-22.
220. La Enfermedad Renal Crónica en España 2018 [Internet]. Santander, España: Sociedad Española de Nefrología (S.E.N); citado 21 Abr 2019]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=101>.
221. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:263-5.
222. Berger JR, Hedayati S. Renal replacement therapy in the elderly population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1039-46.
223. Rosansky SJ, Cancarini G, Clark WF, Eggers P, Germaine M, Glassock R, et al. Dialysis Initiation: What's the Rush? *Semin Dial.* 2013;26:650-7.
224. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, Fink JC, Jaber BL, Linas SL, et al. Critical and honest conversations: the evidence behind the «Choosing Wisely» campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1664-72.
225. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, Bass A, Barnieh L, Hemmelgarn BR, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. *Can Med Assoc J.* 2014;186:112-7.

226. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3182-6.
227. Moss AH, Ganjoo J, Sharma S, Gansor J, Senft S, Weaner B, et al. Utility of the «Surprise» question to identify dialysis patients with high mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1379-84.
228. Rosansky SJ. Renal Function Trajectory Is More Important than Chronic Kidney Disease Stage for Managing Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2012;36:1-10.
229. Conway B, Webster A, Ramsay G, Morgan N, Neary J, Whitworth C, et al. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1930-7.
230. Flythe JE, Curhan GC, Brunelli SM. Shorter length dialysis sessions are associated with increased mortality, independent of body weight. *Kidney Int*. 2013;83:104-13.
231. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med* 2013;27:829–39.
232. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. 2016;21:241-53.
233. Domínguez-Gil B, De La M, Valentín O, Martín Escobar E, García Martínez M, Cruzado JM, et al. Situación actual del trasplante renal de donante vivo en España y otros países: pasado, presente y futuro de una excelente opción terapéutica. *Nefrología*. 2010;30:3-13.
234. Trasplante renal [Internet]. Cantabria, España: Sociedad Española de Nefrología (S.E.N); [citado en 4 Feb 2019]. Disponible en: [http://historico.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idsectionXX=2&i\\_dwebstructure=141](http://historico.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idsectionXX=2&i_dwebstructure=141).
235. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42:703-9.
236. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness. *J Am Phys Ther Assoc*. 1984;64:35-40.
237. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179-86.
238. Delgado C, Araneda A, Behrens MI. Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología*. 2019;34:376-85.

239. Sysal P, Veronese N, Arik F, Kalan U, Smith L, ISIK AT. Mini Nutritional Assessment Scale-Short Form can be useful for frailty screening in older adults. *Clin Interv Aging*. 2019;14:693-9.
240. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Bazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49:M85-94.
241. Miller MD, Towers A. A Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G). Disponible en: [http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211\\_CIRSG\\_Manual\\_E.pdf](http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf)1991.
242. Salvi F, Miller MD, Grilli A, Giorgi R, Towers AL, Morichi V, et al. A manual of guidelines to score the modified Cumulative Illness Rating Scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1926-31.
243. López-Suárez A, Beltrán-Robles M, Elvira-González J, Fernández-Palacín F, Bascuñana-Quirell A, Benítez-Del-Castillo J, et al. Comparison of the MDRD and the CKD-EPI equations to estimate the glomerular filtration rate in the general population. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:617-23.
244. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, et al. The Presence of Frailty in Elderly Persons With Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:861-7.
245. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel K V, de Boer IH, et al. A Prospective Study of Frailty in Nephrology-Referred Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:912-21.
246. Jesky M, Lambert A, Burden ACF, Cockwell P. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:1-12.
247. Peterfi L, Yusenko M V, Kovacs G. IL6 Shapes an Inflammatory Microenvironment and Triggers the Development of Unique Types of Cancer in End-stage Kidney. *Anticancer Res*. 2019;39:1869-74.
248. Oh HJ, Lee HA, Mo C, Id M, Ryu D-R. A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13:e0207756.
249. Abellán A, Ayala A, Pérez J PR. Un perfil de las personas mayores en España, 2018. Indicadores estadísticos básicos [Internet]. Madrid, Informes Envejecimiento en red n° 17; 2018 [citado 20 Sept 2018]. <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos18.pdf>.
250. Victoria M, Rubio R, Navarro PM, Miguel L, Arnal L, Mercadal E, et al. Fragilidad en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en tratamiento renal conservador. 2017;38:92-9.

251. Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguerón García A, Romero Rizo Pedro Abizanda Soler L. Fragilidad como predictor de mortalidad, discapacidad incidente y hospitalización a largo plazo en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:254-9.
252. González-Vaca J, De La Rica-Escuín M, Silva-Iglesias M, Arjonilla-García MD, Varela-Pérez R, Oliver-Carbonell JL, et al. Frailty in INstitutionalized older adults from ALbacete. The FINAL Study: Rationale, design, methodology, prevalence and attributes. *Maturitas*. 2014;77:78-84.
253. Reese PP, Cappola AR, Shults J, Townsend RR, Gadegbeku CA, Anderson C, et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 38:307-15.
254. Mansur HN, Colugnati FA, Grincenkov FR, Bastos MG. Frailty and quality of life: A cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Heal Qual Life Outcomes* 2014; 12:27.
255. Farrington K, Covic A, Nistor I, Aucella F, Clyne N, De Vos L, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (EGFR<45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): A summary document from the European Renal Best Practice Group. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:9-16.
256. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172:1071-7.
257. Xue, Q.L., Bandeen-Roche, K., Varadhan, R., Zhou, J., Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:984-90.
258. Kehler DS, Theou O. The impact of physical activity and sedentary behaviors on frailty levels. *Mech Ageing Dev*. 2019;180:29-41.
259. Rodríguez-Mañas L, Alonso-Bouzón C. Enfermedad cardiovascular subclínica y fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:123-4.
260. Abizanda P, Paterna G, Martín E, Casado L, López E, Martínez E. Aterosclerosis subclínica, un predictor de limitación funcional al año en ancianos con alto nivel funcional: estudio Albacete. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:125-30.
261. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative Illness Rating Scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968;16:622-26.
262. Hudon C, Fortin M, Vanasse A. Cumulative Illness Rating Scale was a reliable and valid index in a family practice context. *J Clin Epidemiol* 2005; 58:603-8.
263. Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:130-7.

264. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992; 41:237-48.
265. Martínez -Velilla NI, Gaminde-Inda Id. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:441-6.
266. Cravedi P, Remuzzi G, Ruggenenti P. Targeting the renin angiotensin system in dialysis patients. *Semin Dial* 2011. 2011;24:290-7.
267. Krämer BK, Schweda F. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study). Ramipril efficiency in nephropathy study. *Lancet* 1997; 350:736.
268. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Deferrari G. Prevention and treatment of diabetic nephropathy: The program for irbesartan mortality and morbidity evaluation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:S48-52.
269. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clin Kidney J*. 2018;11:236-45.
270. Zunzunegui MV, Nunez O, Durban M, García de Yébenes MJ, Otero Á. Decreasing prevalence of disability in activities of daily living, functional limitations and poor self-rated health: A 6-year follow-up study in Spain. *Aging Clin Exp Res*. 2006;18:352-8.
271. Beaudart C, Rolland Y, Cruz-Jentoft AJ, Bauer JM, Sieber C, Cooper C, et al. Assessment of muscle function and physical performance in daily clinical practice. *Calcif Tissue Int*. 2019;105:1-14.
272. Peel NM, Kuys SS, Klein K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68 39–46.
273. Van Kan A, Rolland Y, Houles M, Gillette-Guyonnet S, Soto M, Vellas B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2010;26:275-86.
274. Ávila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: The three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:453-61.
275. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship Between Frailty and Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1845-52.
276. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm--issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:731-7.
277. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang Y, Bennett DA. Frailty is Associated With Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in the Elderly. *Psychosom Med*. 2007;69:483-9.

278. Fougère B, Delrieu J, Del Campo N, Soriano G, Sourdet S, Vellas B. Cognitive Frailty. Mechanisms, Tools to Measure, Prevention and Controversy. *Clin Geriatr Med.* 2017;33:339-55.
279. Palmer K, Vetrano DL, Padua L, Romano V, Rivoiro C, Scelfo B, et al. Frailty Syndromes in Persons With Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2019;10.
280. Etgen T, Sander D, Chonchol M, Briesenick C, Poppert H, Förstl H, et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3144-50.
281. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD010783.
282. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc).* 1999;112:767-74.
283. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficits in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41.
284. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695-9.
285. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016;50:1039-52.
286. Foster R, Walker S, Brar R, Hiebert B, Komenda P, Rigatto C, et al. Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. *Am J Nephrol.* 2016;44:473-80.
287. Paraizo M de A, Almeida ALM AL, Pires LLA, Abrita RRS, Crivellari MHTM, Pereira B dos SB, et al. Paraizo Mde A, Almeida AL, Pires LA, Abrita RS, Crivellari MH, Pereira Bdos S, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol.* 2016;38:31-41.
288. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One.* 2014;9:e106700.
289. Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:1163-77.

290. Garg AX, Blake PG, Clark WF, Clase CM, Haynes RB, Moist LM. Association between renal insufficiency and malnutrition in older adults: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2001;60:1867-74.
291. Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:541-8.
292. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) 'cachexia-anorexia in chronic wasting diseases' and 'nutriti. *Clin Nutr*. 2010;29:154-9.
293. Kopple JD, Monteon FJ, Shaib JK. Effect of energy intake on nitrogen metabolism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1986;29:734-42.
294. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*. 2010;9:207-16.
295. Lin SJ, Hwang SJ, Liu CY, Lin HR. The relationship between nutritional status and physical function, admission frequency, length of hospital stay, and mortality in old people living in long-term care facilities. *J Nurs Res*. 2012;20:110-21.
296. Aparicio M, Cano N, Chauveau P, Azar R, Canaud B, Flory A, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: A French national cooperative study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1679-86.
297. Cook WL, Jassal SV. Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int*. 2008;73:1289-95.
298. Kalantar-Zadeh K. Causes and consequences of the reverse epidemiology of body mass index in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2005;15:142-7.
299. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003;63:793-808.
300. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1996;50:343-57.
301. WHO Global Report on Falls Prevention in Older [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. [citado 20 Mar 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/ageing/publications/Falls\\_prevention7March.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf).
302. González A, Calvo JJ, Lekuona P, González JL, Marcellán T, Ruiz de Gordo A, et al. El fenómeno de las caídas en residencias e instituciones: revisión del Grupo de Trabajo de Osteoporosis, Caídas y Fracturas de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontol. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48:30-8.
303. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF, Jackson SL, Brown JS, Fitzgerald JL. Circumstances and consequences of falls experienced by a community population 70 years and over during a prospective study. *Age Ageing*. 1990;19:136-41.

304. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701-7.
305. Da Silva Z, Gómez A, Sobral M. Epidemiología de caídas de ancianos en España. Una revisión sistemática,2007. *Rev Esp Salud Pública*. 2008;82:43-56.
306. Pijnappels M, van der Burg PJ, Reeves ND, van Dieën JH. Identification of elderly fallers by muscle strength measures. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102:585-9.
307. Cook WL, Tomlinson G, Donaldson M, Markowitz SN, Naglie G, Sobolev B, et al. Falls and fall-related injuries in older dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1197-12.
308. Cook WL, Jassal SV. Prevalence of falls among seniors maintained on hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2005;37:649-52.
309. Li M, Tomlinson G, Naglie G, Cook WL, Jassal S. Geriatric comorbidities, such as falls, confer an independent mortality risk to elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl*. 2008;23:1396-14.
310. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, Salter ML, Gimenez LF, Jaar BG, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: A prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2013; 14:224.
311. Nickolas TL, McMahan DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:3223-32.
312. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:38-44.
313. Jamal SA, Swan VJ, Brown JP, Hanley DA, Prior JC, Papaioannou A, et al. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:291-9.
314. Elliot MJ, James MT, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Palacios-Derflingher L, et al. Estimated GFR and fractures risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1367-76.
315. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: It's always a trade-off. *JAMA*. 2010;303:258-66.
316. Magaziner J, Fredman L, Hawkes W, Hebel JR, Zimmerman S, Orwig DL, et al. Changes in functional status attributable to hip fracture: a comparison of hip fracture patients to community-dwelling aged. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1023-3.
317. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288:3014-8.
318. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:975-9.

319. Saum KU, Dieffenbach AK, Müller H, Holleczeck B, Hauer K, Brenner H. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: Results from the ESTHER cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:171-9.
320. Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, López-Pousa S, De Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing.* 2013;42:46-51.
321. De La Rica-Escuín M, González-Vaca J, Varela-Pérez R, Arjonilla-García MD, Silva-Iglesias M, Oliver-Carbonell JL, et al. Frailty and mortality or incident disability in institutionalized older adults: The FINAL Study. *Maturitas.* 2014;78:329-34.
322. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;68:135-42.
323. Zhang Q, Ma Y, Lin F, Zhao J, Xiong J. Frailty and mortality among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:363-70.
324. Delgado C, Grimes BA, Glidden D V, Shlipak M, Sarnak MJ, Johansen KL. Association of Frailty based on self-reported physical function with directly measured kidney function and mortality. *BMC Nephrol.* 2015;16:203.
325. Pugh J, Aggett J, Goodland A, Prichard A, Thomas N, Donovan K, et al. Frailty and comorbidity are independent predictors of outcome in patients referred for pre-dialysis education. *Clin Kidney J.* 2016;9:324-9.
326. Rosansky S, Glassock RJ, Clark WF. Early start of dialysis: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1222-8.
327. Curtis BM, Barrett BJ, Jindal K, Djurdjev O, Levin A, Barre P, et al. Canadian survey of clinical status at dialysis initiation 1998–1999: A multicenter prospective survey. *Clin Nephrol.* 2012;58:282-8.
328. Crews DC, Jaar BG, Plantinga LC, Kassem HS, Fink NE, Powe NR. Inpatient hemodialysis initiation: reasons, risk factors and outcomes. *Nephron Clin Pr.* 2010;114:c19–28.
329. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, De Vos L, Findlay A, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3B or higher (EGFR <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). *Nephrol Dial Transpl.* 2016;31:iii1-66.
330. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, Warwicker P, Greenwood R, Farrington K. Choosing not to dialyze: evaluation of planned non-dialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pr.* 2003;95:c40–46.
331. Weiss JW, Platt RW, Thorp ML, Yang X, Smith DH, Petrik A, et al. Predicting mortality in older adults with kidney disease: a pragmatic prediction model. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:508-15.

332. Ng YY, Hung YN, Wu SC, Ko PJ, Hwang SM. Progression in comorbidity before hemodialysis initiation is a valuable predictor of survival in incident patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1005–12.
333. Heras M, Fernández-reyes MJ, Guerrero MT, Sánchez R, Muñoz A, Molina Á, et al. Factores predictores de fracaso renal agudo en ancianos con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2012;32:819-23.
334. Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H. Predicting early death among elderly dialysis patients: development and validation of a risk score to assist shared decision making for dialysis initiation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:1024–32.
335. Couchoud CG, Beuscart JB, Aldigier JC, Brunet PJ, Moranne OP. Development of a risk stratification algorithm to improve patient-centered care and decision making for incident elderly patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;88:1178–86.
336. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2009;361:1612–3.
337. Da Silva-Gane M, Farrington K. Supportive care in advanced kidney disease: patient attitudes and expectations. *J Ren Care*. 2014;40:30-5.
338. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C et al. Prolonged conservative treatment or frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transpl*. 2008;23:1313-7.
339. Shum CK, Tam KF, Chak WL, Chan TC, Mak YF, Chau KF. Outcomes in older adults with stage 5 chronic kidney disease: Comparison of peritoneal dialysis and conservative management. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:308-14.
340. Murtagh FE, Addington-Hall J, Edmonds P, Donohoe P, Carey I, Jenkins K, et al. Symptoms in the month before death for stage 5 chronic kidney disease patients managed without dialysis. *J Pain Symptom Manag*. 2010;40:342–52.
341. Arulkumaran N, Montero RM, Singer M. Management of the dialysis patient in general intensive care. *Br J Anaesth*. 2012;108:183-92.
342. James MT, Quan H, Tonelli M, Manns BJ, Faris P, Laupland KB, et al. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:24-32.
343. Theou O, Brothers TD, Mitnitski A, Rockwood K. Operationalization of frailty using eight commonly used scales and comparison of their ability to predict all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1537-51.
344. Studenski S, Perera S, Wallace D, Chandler JM, Duncan PW, Rooney E, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:314-22.
345. Painter P, Kuskowski M. A closer look at frailty in ESRD: Getting the measure right. *Hemodial Int*. 2013;17:41-9.

346. Cesari M, Prince M, Thiyagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:188-92.
347. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526–9.
348. Kutner NG, Zhang R, Huang Y, Wasse H. Gait speed and hospitalization among ambulatory hemodialysis patients: USRDS special study data. *World J Nephrol*. 2014;3:101–6.
349. Huang CX, Tighiouart H, Beddhu S, Cheung AK, Dwyer JT, Eknoyan G, et al. Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010;77:624–9.
350. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
351. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;308:2349–6.
352. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-52.
353. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:302-8.
354. Wang AY, Lam CW, Chan IH, Wang M, Lui SF, Sanderson JE. Sudden cardiac death in end-stage renal disease patients: a 5-year prospective analysis. *Hypertension*. 2010;56:210–6.
355. Kanbay M, Afsar B, Goldsmith D, Covic A. Sudden death in hemodialysis: an update. *Blood Purif*. 2010;30:135–45.
356. Pun PH, Leirich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int*. 2011;79: 218–27.
357. Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in p. *Cardiol Rev*. 2006;14:14–7.
358. Ahmed A, Rich MW, Sanders PW, Perry GJ, Bakris GL, Zile MR, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol*. 2007;99: 393–98.
359. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;64: 603–9.

360. Sozio SM, Armstrong PA, Coresh J, Jaar BG, Fink NE, Plantinga LC, et al. Cerebrovascular Disease Incidence, Characteristics, and Outcomes in Patients Initiating Dialysis: The CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:468–77.
361. O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2838–47.
362. O'Hare AM, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:497–50.
363. Boaz M, Weinstein T, Matas Z, Green, Smetana S. Peripheral vascular disease and serum phosphorus in hemodialysis: a nested case-control study. *Clin Nephrol.* 2005;63: 98–105.
364. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2004;43: 61–6.
365. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA. Adapting the Charlson comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:125-32.
366. McArthur E, Bota SE, Sood MM, Nesrallah GE, Kim SJ, Garg AX, et al. Comparing Five Comorbidity Indices to Predict Mortality in Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Can J Kidney Heal Dis.* 2018;5:1-10.
367. Teruel JL, Burguera Vion V, Gomis Couto A, Rivera Gorrín M, Fernández-Lucas M, Rodríguez Mendiola N, et al. Choosing conservative therapy in chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2015;35:273-9.
368. Chandna SM, da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1608-14.
369. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, Norton S, Chandna SM, Farrington K. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2002–9.
370. Murtagh FEM, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive care: Comprehensive conservative care in end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1909-14.
371. Corsonello A, Fusco S, Bustacchini S, Chiatti C, Moresi R, Bonfigli AR, et al. Special considerations for the treatment of chronic kidney disease in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:727-37.
372. Bowling CB, Booth JN, Gutiérrez OM, Tamura MK, Huang L, Kilgore M, et al. Nondisease-specific problems and all-cause mortality among older adults with CKD: The REGARDS study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1737-45.

373. Doogue MP, Polasek TM. Clin Biochem Rev. Drug Dosing in Renal Disease. 2011;32:69-73.
374. Drenth-van Maanen AC, Jansen PAF, Proost JH, Egberts TCG, van Zuilen AD, van der Stap D, et al. Renal function assessment in older adults. Br J Clin Pharmacol. 2013;76:616-23.
375. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. Nephrol Dial Transpl. 1995;10:2295–305.
376. Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Kantor A, et al. Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2015;65:303-11.

## **ANEXOS**

## **10. ANEXOS:**

ANEXO 1: Informe del Comité de Ética.

ANEXO 2: Hoja de Información al Paciente.

ANEXO 3: Consentimiento Informado.

ANEXO 4: Índice de Barthel.

ANEXO 5: Índice de Lawton.

ANEXO 6: Valoración de la movilidad FAC (Functional Ambulation Classification).

ANEXO 7: Valoración cognitiva Test MoCA (Montreal Cognitive Assessment).

ANEXO 8: Valoración nutricional MNA (Mini Nutritional Assessment).

ANEXO 9: Comorbilidad CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric).

ANEXO 10: Valoración de la Fragilidad mediante los Criterios de Fried.

ANEXO 11: Batería breve sobre el rendimiento físico (SPPB).

## ANEXO 1



### Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.P. - C.I. 15/058-E Tesis  
09 de febrero de 2015

#### CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 04/02/2015, acta 2.1/15 ha evaluado la propuesta del investigador referida al protocolo de Tesis:

**Título: "LA FRAGILIDAD EN EL PACIENTE ANCIANO CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA"**

**Autora de la Tesis:** M<sup>a</sup> Eugenia Portilla Franco

**Directores de Tesis:** Pedro Gil Gregorio, José Antonio Herrero Calvo y Fernando Tornero Molina.

Que en este estudio:

- o Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicha Tesis por **M<sup>a</sup> Eugenia Portilla Franco** en el Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 09 de febrero de 2015

Dra. Mar García Arenillas  
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

## ANEXO 2

### *HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE*

*"La Fragilidad en el paciente Anciano con Enfermedad Renal Crónica Avanzada".*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Maria Eugenia Portilla Franco.

CENTRO: Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

---

### INTRODUCCIÓN

Entre los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA), los ancianos representan la población con mayor dificultad en el manejo de esta situación debido a su mayor comorbilidad y a la menor expectativa de vida respecto a otros grupos de pacientes. Existen pocos estudios específicos en el paciente anciano de cara a intentar esclarecer cuál es la opción terapéutica más adecuada ante la ERCA.

En este sentido, la Fragilidad caracterizada por un estado de prediscapacidad que aumenta la vulnerabilidad para desarrollar dependencia o fallecer, se considera en la actualidad un síndrome geriátrico capaz de identificar aquella población en riesgo de presentar sucesos adversos graves de salud, fundamentalmente discapacidad y pérdida de movilidad.

A través del presente estudio se pretende determinar la capacidad predictiva de la condición de Fragilidad en la evolución clínica del anciano con ERCA, con el fin de poder establecer una herramienta que sirva de ayuda al médico clínico en la toma de decisiones y en el manejo de estos pacientes.

Considerando que usted/su familiar reúne las condiciones necesarias para formar parte de esta población, EL INVESTIGADOR/RESPONSABLE CLÍNICO Dra. Maria Eugenia Portilla Franco que le informa del HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS le invita a participar en este estudio, para lo que solicitamos su consentimiento.

Debe saber que su participación es TOTALMENTE VOLUNTARIA. Por tanto:

- Lea detenidamente este documento que incluye la información sobre este estudio antes de decidir si quiere participar o no. Queremos asegurarnos de que está perfectamente informado sobre el propósito y lo que implica para usted la participación en el mismo.
- Formule todas las preguntas que le surjan y solicite aclaración sobre cualquier aspecto para asegurar que entiende todos los procedimientos del estudio.

- No firme antes de tener la seguridad de entender todos los aspectos y objetivos del estudio.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO:** Determinar la capacidad predictiva de la fragilidad en la evolución clínica del anciano con Enfermedad renal crónica avanzada.

**PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:** Si usted (o su familiar) acepta participar en el estudio se realizará una entrevista en la que se le preguntarán aspectos clínicos y se realizarán Test de evaluación Funcional, Cognitiva, Nutricional, así como pruebas de Evaluación de la Movilidad y Fuerza, valorando además su Calidad de Vida. Será reevaluado en un segundo tiempo tras un año de la evaluación en donde se repetirán dichas pruebas.

Además se recogerán datos clínicos de su Historia Clínica acerca de las enfermedades que padece, tratamiento farmacológico, si ha iniciado Terapia Renal Sustitutiva, el tipo de terapia y los resultados de los análisis en sangre y orina obtenidos en sus controles.

Si usted acepta participar, desde la primera evaluación que haga por motivo del estudio hasta la última transcurrirá un tiempo máximo de 1 año.

**BENEFICIOS Y ATENCIÓN MÉDICA:** Usted no va a recibir ningún beneficio personal por participar en este estudio. Sin embargo, los datos recogidos en el mismo podrán derivar en un mayor conocimiento para el manejo del paciente anciano con enfermedad renal crónica avanzada, lo que puede mejorar en el futuro la evolución de esta enfermedad mediante las intervenciones adecuadas.

Dado que su participación en este estudio es completamente voluntaria, si usted decide no participar recibirá de todos modos los cuidados médicos que necesite y su relación con los equipos médicos que le atiendan no se verá afectada.

**ASPECTOS ÉTICOS:** Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Madrid).

**TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y CONFIDENCIALIDAD:** Se solicita su consentimiento para la utilización de sus datos para el desarrollo de este estudio. Tanto los datos personales (edad, sexo), como los datos de salud se recogerán empleando un procedimiento de codificación. Sólo EL INVESTIGADOR Y/O MEDICO RESPONSABLE podrá relacionar estos datos con su persona, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento informado, y a él le corresponde garantizar el cumplimiento de su voluntad.

La información será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias del estudio, aunque en ningún caso será posible identificarle,

asegurando en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Con arreglo a esta ley le informamos que los datos de carácter personal recogidos en este estudio pasarán a formar parte de un fichero automatizado que reúne las medidas de seguridad de nivel alto. Asimismo, los resultados de esta investigación podrán publicarse en revistas científicas o presentarse en sesiones clínicas, pero siempre garantizando el completo anonimato. El Hospital Clínico San Carlos garantiza que en ningún caso saldrá del centro dato alguno que le identifique personalmente.

Se garantiza el respeto a la calidad de los proyectos de investigación biomédica y el respeto a la dignidad de las personas durante su consecución, en cumplimiento de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.

**REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:** Puede revocar en cualquier momento su participación sin necesidad de dar explicaciones, sin que ello represente para usted ningún inconveniente y sin perder el derecho a recibir la atención médica necesaria para su estado de salud. No se procederá a recoger nuevos datos después del abandono del estudio. Si usted decidiera retirarse en cualquier momento del estudio o no desea participar en el mismo la relación con su médico NO se verá alterada en modo alguno.

Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante el Dr./Investigador/Clínico que le informa cuyo lugar de trabajo es Servicio de Geriatría – Hospital Clínico San Carlos. Calle Profesor Martín Lagos S/N. Madrid 28040.

**PERSONA DE CONTACTO:** Para más información sobre sus derechos como participante en la investigación o como donante de su muestra, puede contactar, si así lo desea, con la Dra. Maria Eugenia Portilla Franco (Tel. contacto 91.330.33.06. Investigador Principal).

## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Investigador principal: Dra. Maria Eugenia Portilla Franco.

““La Fragilidad en el paciente Anciano con Enfermedad Renal Crónica Avanzada”

Yo.....  
.....con DNI..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar, los derechos que puedo ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a mi entera satisfacción.

Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que se identificarán mis muestras con un sistema decodificación.

Sé que soy libre de revocar mi consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

Yo doy mi consentimiento para que se utilicen mis muestras y los datos asociados como parte de este estudio. Consiento en participar voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por mi participación en el estudio.

Por la presente afirmo haber sido advertido sobre la posibilidad de recibir información relativa a mi salud derivada de las pruebas y datos que se recojan de su evaluación.

Fecha: .....

Fecha: .....

Fdo (el paciente): .....

Fdo (el investigador):.....

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO ANTE TESTIGO/REPRESENTANTE LEGAL**

Investigador principal: Dra. Maria Eugenia Portilla Franco.

“La Fragilidad en el paciente Anciano con Enfermedad Renal Crónica Avanzada”

Yo.....  
.....con DNI..... en calidad  
de..... de

..... declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información al paciente, de la que se me ha entregado una copia. Se han explicado las características y el objetivo del estudio, así como los posibles beneficios y riesgos que se pueden esperar, los derechos que el paciente puede ejercitar, y las previsiones sobre el tratamiento de datos. Se ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas, que han sido respondidas a la entera satisfacción del paciente/representante legal.

Sé que se mantendrá en secreto la identidad del paciente y que se identificarán sus muestras con un sistema de codificación.

Se que el paciente es libre de revocar el consentimiento en cualquier momento y por cualquier motivo, sin tener que dar explicación y sin que repercuta negativamente sobre cualquier tratamiento médico presente o futuro.

*(EN CASO DE REPRESENTANTE LEGAL)* Yo doy mi consentimiento para que se realicen las pruebas al paciente y se utilicen los datos asociados como parte de este estudio. Consiento en que el paciente participe voluntariamente y renuncio a reclamar cualquier beneficio económico por su participación en el estudio.

*(EN CASO DE TESTIGOS)* Afirmo que el paciente da su consentimiento para que se utilicen sus muestras y los datos asociados como parte de este estudio. El paciente comprende que participa voluntariamente y renuncia a reclamar cualquier beneficio económico por su participación en el estudio.

Por la presente afirmo que se ha advertido al paciente en mi presencia sobre la posibilidad de recibir información relativa a su salud derivada de las pruebas y datos que se recojan de su evaluación.

Fecha: .....

Fecha:.....

Fdo (el testigo o el representante)

Fdo (el investigador)

## ANEXO 4

<b>INDICE DE BARTHEL – Actividades Básicas de la Vida Diaria</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Comer</b>	
- Totalmente independiente. Capaz de comer solo en un tiempo razonable. La comida puede ser cocinada y servida por otra persona	10
- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc. pero es capaz de comer solo.	5
- Dependiente	0
<b>Lavarse</b>	
- Independiente: Capaz de lavarse entero, entra y sale del baño sin ayuda y sin una persona que supervise.	5
- Dependiente	0
<b>Vestirse</b>	
- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos.	10
- Necesita ayuda pero realiza más de la mitad de tareas en tiempo razonable.	5
- Dependiente.	0
<b>Arreglarse</b>	
- Independiente. Realiza todas las actividades personales sin ayuda, los complementos pueden ser provistos por alguna persona.	5
- Dependiente. Necesita alguna ayuda.	0
<b>Deposiciones (valórese la semana previa)</b>	
- Continencia normal	10
- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, < 1 episodio/semana. Necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
- Incontinente. > 1 episodio/semana.	0
<b>Micción (valórese la semana previa)</b>	
- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
- Accidente ocasional. Un episodio diario como máximo en 24h, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
- Incontinente. > 1 episodio/24h.	0
<b>Usar el retrete</b>	
- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
- Dependiente	0
<b>Transferencia (traslado cama/sillón)</b>	
- Independiente para sentarse/levantarse del sillón o entrar/salir de la cama.	15
- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo.	10
- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
- Dependiente. Precisa grúa o alzamiento por dos personas.	0
<b>Deambular</b>	
- Independiente, camina solo 50 metros o su equivalente. Puede usar ayuda mecánica excepto andador.	15
- Necesita ayuda física o supervisión por otra persona o andador.	10
- Independiente en silla de ruedas sin ayuda. No requiere ayuda ni supervisión.	5
- Dependiente.	0
<b>Subir y bajar escaleras</b>	
- Independiente para bajar y subir escaleras.	10
- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo.	5
- Dependiente. Incapaz de salvar escaleras.	0
<b>TOTAL:</b>	_____/100

## ANEXO 5

INDICE DE LAWTON – Actividades Instrumentales de la Vida Diaria	Puntuación
<b>Uso teléfono</b>	
Utilizar el teléfono por propia iniciativa y marcar los números	1
Saber marcar números conocidos	1
Contesta el teléfono, pero no sabe marcar	1
No contesta el teléfono en absoluto	0
<b>Compras</b>	
Realiza todas las compras necesarias de manera independiente	1
Sólo sabe hacer compras pequeñas	0
Ha de ir acompañado para cualquier compra	0
Completamente incapaz de hacer la compra	0
<b>Preparación comida</b>	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
<b>Cuidado de la casa</b>	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de casa	1
No participa en ninguna labor de casa	0
<b>Lavado de la ropa</b>	
Lava por sí solo toda su ropa	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
<b>Uso de medios de transporte</b>	
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
No viaja	0
<b>Medicamentos</b>	
Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
<b>Manejo de asuntos económicos</b>	
Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos	1
Incapaz de manejar dinero	0
<b>TOTAL:</b>	_____/ 8

## ANEXO 6

### VALORACIÓN DE LA MARCHA: FUNCTIONAL AMBULATION CLASSIFICATION (FAC):

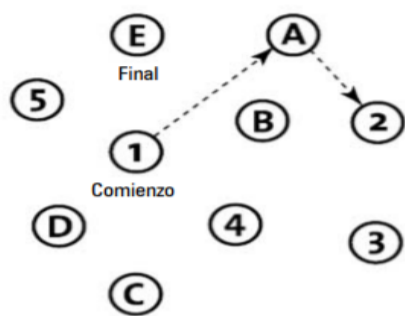
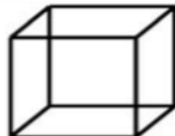
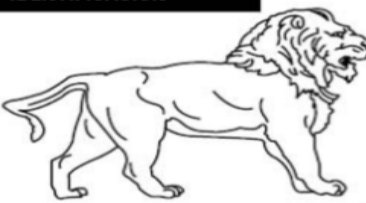
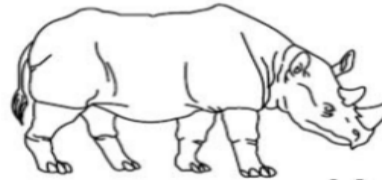
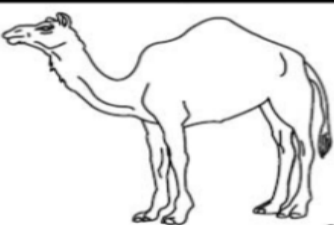
Niveles de Capacidad	Caracteres
Nivel 0	Marcha nula o con gran ayuda física de 2 personas.
Nivel 1	Marcha con gran ayuda física de 1 persona.
Nivel 2	Marcha con un ligero contacto físico con 1 persona.
Nivel 3	Marcha solo, pero necesita supervisión de 1 persona.
Nivel 4	Marcha independiente en terreno llano, pero no en escalera.
Nivel 5	Marcha en terrenos irregulares.

# ANEXO 7

## MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>					Copiar el cubo <input type="checkbox"/>		<b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b> (3 puntos)		Puntos	
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		___/5
<b>IDENTIFICACIÓN</b>								<input type="checkbox"/>		___/3
<b>MEMORIA</b>		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos	
		1er intento								
		2º intento								
<b>ATENCIÓN</b>		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2								___/2
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si $\geq 2$ errores.		<input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB						___/1
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.								___/3
<b>LENGUAJE</b>		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="checkbox"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>								___/2
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. <input type="checkbox"/> _____ (N $\geq$ 11 palabras)								___/1
<b>ABSTRACCIÓN</b>		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla								___/2
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<b>Optativo</b>		Pista de categoría								
		Pista elección múltiple								
<b>ORIENTACIÓN</b>		<input type="checkbox"/> Día del mes (fecha) <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Día de la semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad								___/6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal $\geq 26 / 30$		<b>TOTAL</b>		___/30		Añadir 1 punto si tiene $\leq 12$ años de estudios		

\*Añadir 1 punto si tiene  $\leq 12$  años de estudios.

## ANEXO 8

### CRIBADO NUTRICIONAL:

- VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:  
PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_
- MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT- SHORT-FORM (MNA-SF):

CRIBADO NUTRICIONAL: MNA-SF	Puntos
<p>A. ¿Ha perdido el apetito? ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades para la masticación o deglución en los últimos 3 meses?</p> <p>0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual</p>	
<p>B. Pérdida reciente de peso (&lt;3 meses):</p> <p>0 = pérdida de peso &gt; 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso</p>	
<p>C. Movilidad:</p> <p>0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio</p>	
<p>D. ¿Ha tenido una enfermedad aguda o estrés psicológico en los últimos 3 meses?</p> <p>0 = Sí 2 = No</p>	
<p>E. Problemas neuropsicológicos:</p> <p>0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos</p>	
<p>F. Índice de masa corporal (IMC = peso/talla)<sup>2</sup> en Kg/m<sup>2</sup></p> <p>0 = IMC &lt; 19 1 = 19 ≤ IMC &lt; 21 2 = 21 ≤ IMC &lt; 23 3 = IMC ≥ 23</p>	

## ANEXO 9

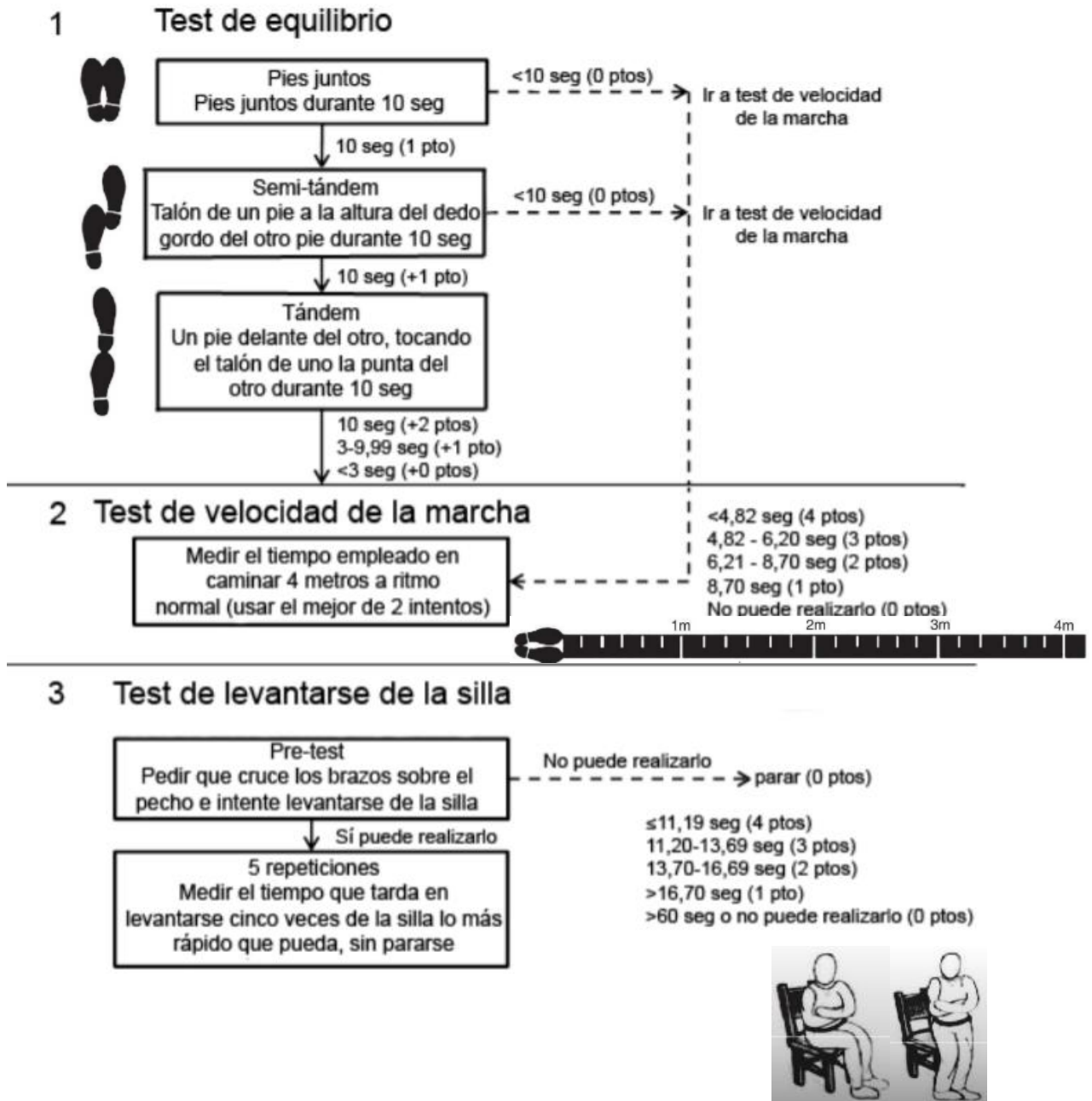
<b>Comorbilidad medida por CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric)</b>	
Estrategia de puntuación: 0: sin problema 1: Problema actual leve o en el pasado problema significativo. 2: Discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea. 3: Discapacidad constante/severa o problema crónico de difícil control. 4: Problema extremadamente severo que requiere de atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal o severa alteración en la función.	
Patologías evaluadas:	Puntuación:
<i>Cardiaco</i>	
<i>Vascular</i>	
<i>Hematopoyético</i>	
<i>Respiratorio</i>	
<i>Ojos, oídos, garganta y laringe</i>	
<i>Gastrointestinal superior</i>	
<i>Gastrointestinal inferior</i>	
<i>Higado</i>	
<i>Renal</i>	
<i>Genito/urinario</i>	
<i>Neurológico</i>	
<i>Endocrino/metabólico y mamario</i>	
<i>Enfermedad psiquiátrica</i>	
Número de categorías endosadas:	
Puntuación total:	
Índice de severidad: (Puntuación total/total de categorías)	
Número de categorías en el nivel 3 de severidad:	
Número de categorías en el nivel 4 de severidad:	

## ANEXO 10

VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD MEDIANTE LOS CRITERIOS DE L. FRIED:				
<p><b>1. Pérdida de peso involuntaria</b> ¿Ha perdido más de 4,5 kg o más de un 5% de peso de forma involuntaria, en el último año?</p>	NO		SI	
<p><b>2. Estado de ánimo decaído</b>  En la última semana ¿Cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo?  En la última semana ¿cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?</p>	Raramente (<1dia)	Pocas veces (1-2/d)	Ocasional (3-4días)	La mayor parte del tiempo (5-7d)
<p><b>3. Velocidad de la marcha</b> Según la altura y sexo ¿el paciente tarda igual o más de lo indicado en caminar 4,6 m? Altura                      Tiempo ♂ ≤173 cm ..... ≥ 7s     &gt;173 cm ..... ≥ 6s  ♀ ≤159 cm ..... ≥ 7s     &gt;159 cm ..... ≥ 6s</p>	NO		SI	
<p><b>4. Actividad física</b> ¿Realiza semanalmente menos o igual de la actividad física indicada según MLTA? ♂ &lt;383 kcal/sem (pasear ≤2:30 horas/semana) ♀ &lt;270 kcal/sem (pasear ≤2 horas/semana)  MLTA: Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</p>	NO		SI	
<p><b>5. Debilidad muscular</b> Según el índice de masa corporal y sexo ¿la fuerza de prensión de la mano es menor o igual a la indicada? IMC ♂ DIM      IMC ♀ DIM ≤24   ≤29kg   ≤23   ≤17kg 24.1-26   ≤30kg   23.1-26   ≤17.3 26.1-28   ≤30kg   26.1-29   ≤18kg &gt;28   ≤32kg   &gt;29   ≤21kg  IMC: Índice de masa corporal DIM: Dinamometría manual</p>	NO		SI	

## ANEXO 11

### BATERÍA BREVE SOBRE EL RENDIMIENTO FÍSICO (SPPB) O TEST DE GURALNIK:



## RESUMEN EN ESPAÑOL

## 11. RESUMEN EN ESPAÑOL:

### “LA FRAGILIDAD EN EL PACIENTE ANCIANO CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA”

**INTRODUCCIÓN:** En los últimos años el concepto de fragilidad como «estado de pre-discapacidad» se ha extendido de forma amplia en todos los que trabajamos en beneficio de la persona mayor. Su importancia radica no solo en su elevada prevalencia, superior al 25% en mayores de 85 años, sino a que es considerada un síndrome geriátrico capaz de identificar aquella población en riesgo de presentar sucesos adversos graves de salud que se relacionan con el envejecimiento no exitoso y con el deterioro en la calidad de vida del individuo.

El estudio de la función renal es relevante en pacientes que soportan gran carga de comorbilidad, habiéndose encontrado una importante asociación entre la enfermedad renal crónica y el desarrollo de eventos clínicos adversos como la enfermedad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal terminal, el incremento de la susceptibilidad a infecciones y el mayor deterioro funcional y cognitivo.

Entre los pacientes con enfermedad renal crónica, los adultos mayores en el estadio avanzado de la enfermedad, constituyen la población con mayor dificultad en el manejo, especialmente al plantear el inicio de la terapia renal sustitutiva (TRS), debido a su mayor comorbilidad y a la menor expectativa de vida respecto a otros grupos de pacientes.

Dado que la fragilidad puede ser una condición reversible, su estudio en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada es de especial interés.

**OBJETIVOS:** *Objetivo principal:* Determinar la capacidad predictiva de la condición de fragilidad –según los criterios de Fried- en la evolución del anciano con ERCA (mortalidad, ingreso hospitalario, inicio de TRS).

*Objetivos secundarios:* Determinar la prevalencia de fragilidad en los pacientes mayores de 65 años con ERCA. Describir las características socio-demográficas, clínicas y funcionales en los mayores con nefropatía avanzada. Comparar la capacidad predictiva de los instrumentos de valoración de fragilidad en la evolución clínica de estos pacientes y conocer los factores predictores de mortalidad durante el seguimiento de 2 años.

**RESULTADOS:** Edad media de los participantes 78,8 (DE 7,1) años; 38% mujeres. Tiempo medio de seguimiento 2,1 (DE 0,2) años, durante el cual iniciaron TRS el 35% y fallecieron el 24%. La prevalencia de fragilidad fue 44,7% y de prefragilidad 44,7% también. La condición de fragilidad se asoció con la edad  $\geq 80$  años ( $p= 0,004$ ), el sexo femenino ( $p= 0,061$ ), el índice de Barthel  $\leq 90$  puntos ( $p < 0,001$ ), la discapacidad para ABVD ( $p < 0,001$ ), el riesgo o estado de malnutrición (MNA  $< 11$  puntos) ( $p= 0,014$ ), el deterioro cognitivo (MoCA test  $< 24$  puntos) ( $p= 0,054$ ), el mayor número de enfermedades crónicas ( $p= 0,002$ ), el rendimiento bajo en el test SPPB ( $p < 0,001$ ) y la menor velocidad de la marcha ( $\leq 0,8$  m/s) ( $p= 0,060$ ).

Los pacientes frágiles tuvieron mayor riesgo ajustado de mortalidad (HR 5,4; IC 95%: 1,859-15,866), de ingreso hospitalario por causa médica (OR 3,4; IC 95%: 1,247-9,534), y de un mayor número de ingresos hospitalarios (OR 3,1; IC 95%: 0,351-1,573), fundamentalmente por causa infecciosa ( $p= 0,039$ ) y sangrado ( $p= 0,015$ ).

El análisis de la fragilidad y el inicio de TRS en función de la edad, mostró que en los pacientes  $< 80$  años, el riesgo de inicio de TRS fue menor en los no frágiles (OR 0,04; IC 95% 0,004-0,398) frente a los frágiles; a diferencia de los pacientes  $\geq 80$  años, en quienes el riesgo de inicio de TRS fue mayor para los no frágiles (OR 24,73; IC 95%: 2,514-243,221) respecto a los frágiles.

El análisis de los instrumentos de valoración de la fragilidad y su capacidad predictiva en la estimación del riesgo de muerte, mostró para los criterios de Fried un índice estadístico c de 0,699 (IC 95% 0,602 – 0,795), para el SPPB un índice de 0,726 (IC 95% 0,636 – 0,817), y para la velocidad de la marcha un índice de 0,527 (IC 95% 0,477

– 0,576). La comparación de la capacidad predictiva de los Criterios de Fried y el SPPB no mostró diferencias significativas ( $p=0,510$ ).

Respecto a los factores asociados con la mortalidad global a dos años, se obtuvo que los parámetros clínicos asociados con un mayor riesgo de muerte fueron: la edad  $\geq 80$  años ( $p= 0,015$ ), la comorbilidad CIRS-G  $>2,5$  puntos ( $p= 0,017$ ), la fragilidad ( $p= 0,001$ ) y la polifarmacia excesiva ( $p= 0,071$ ). A partir de dichos parámetros, se obtuvieron nueve modelos predictivos de mortalidad, siendo el modelo 4 (comorbilidad + fragilidad), y 9 (comorbilidad + fragilidad + polifarmacia excesiva), los que presentaron los índices AIC y BIC más bajos. La comparación del estadístico c para ambos grupos no mostró diferencias significativas ( $p=0,346$ ).

**CONCLUSIONES:** La fragilidad es altamente prevalente en los mayores de 65 años con ERCA sin tratamiento renal sustitutivo y se asocia de manera independiente con un notable incremento del riesgo de mortalidad y de hospitalización, así como con el mayor número de ingresos hospitalarios. Por tal motivo, su evaluación podría guiar decisiones clínicas importantes y ser una herramienta útil en la estratificación del riesgo de estos pacientes. Respecto al TRS, la edad podría actuar como variable modificadora del efecto y ser un factor determinante en el inicio de diálisis, retrasando su inicio en los pacientes más mayores y frágiles.

El uso de instrumentos para la evaluación de la fragilidad en el ámbito clínico, especialmente el SPPB, podría ser de gran utilidad en la estimación del riesgo de muerte en los pacientes mayores con nefropatía avanzada. Así también, la utilización de un modelo predictivo de mortalidad, basado en la cuantificación de la comorbilidad y la evaluación de la fragilidad, proporciona una herramienta apropiada para estimar la supervivencia e identificar los sujetos de mayor riesgo.

Futuros estudios deberán realizarse para determinar cuáles son las estrategias más apropiadas que permitan optimizar las medidas dirigidas a disminuir el riesgo de eventos adversos, mejorar la calidad de vida y orientar el manejo de estos pacientes hacia la búsqueda del envejecimiento exitoso.

## RESUMEN EN INGLÉS

## 12. RESUMEN EN INGLÉS:

### “FRAILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE”

**INTRODUCTION:** In recent years, the concept of frailty as a “state of pre-disability” has been widely accepted by those involved in elderly care. Its importance, lies not only in its high prevalence rate, more common in 25% of the population 85 years of age or older. It is considered a geriatric syndrome, capable of identifying people at risk of serious adverse health outcomes related with unsuccessful ageing and with detrimental of quality of life.

The study of renal function is relevant in patients with major comorbidities. Studies have shown a significant association between chronic kidney disease and the development of adverse clinical outcomes such as heart disease, heart failure, end-stage renal disease, increased susceptibility to infections, and greater functional and cognitive impairment.

When considering renal replacement therapy (RRT), compared with patients in other age groups, due to the high comorbidity rate and lower life expectancy, elderly patients among the advanced stages of chronic kidney disease make up a population with the greatest difficulty in management. However, older people can reverse frailty and improve functionality. Therefore, the study of frailty in patients with chronic kidney disease is of particular interest.

**OBJECTIVES:** *Main Objective:* To determine the predictive ability of frailty condition –according to Fried's criteria- to predict risk for the onset of adverse outcomes in older patients with ACKD (mortality, hospital admission, onset of RRT).

*Secondary objectives:* To estimate the prevalence of frailty in patients older than 65 years with advanced chronic kidney disease (ACKD). Describe the socio-demographic, clinical and functional characteristics in the elderly with advanced nephropathy. To

compare the ability of the *frailty assessment tools* in predicting clinical outcomes, and to determine the predictive factors of mortality during the 2-year follow-up.

**RESULTS:** The mean age of the participants was 78,8 (SD 7,1) years; 38% were women. Mean follow-up was 2,1 (SD 0,2) years, during which 35% started RRT and 24% died. The estimated prevalence of frailty was 44.7% and 44.7% of pre-frailty as well. The condition of frailty was associated with age  $\geq 80$  years ( $p = 0.004$ ), female sex ( $p = 0.061$ ), Barthel index  $\leq 90$  points ( $p < 0.001$ ), disability for ABVD ( $p < 0.001$ ), the risk or state of malnutrition (MNA  $< 11$  points) ( $p = 0.014$ ), cognitive impairment (MoCA test  $< 24$  points) ( $p = 0.054$ ), the highest number of chronic diseases ( $p = 0.002$ ), low performance in the SPPB test ( $p < 0.001$ ) and the slowest gait speed ( $\leq 0.8$  m / s) ( $p = 0.060$ ).

Frail patients had an increased adjusted risk of death (HR 5.4; 95% CI: 1,859-15,866), hospital admission for medical reasons (OR 3.4; 95% CI: 1,247-9,534), and an increased number of hospital admissions (OR 3.1; 95% CI: 0.351-1.573), mainly due to infectious disease ( $p = 0.039$ ) and bleeding ( $p = 0.015$ ).

The analysis of frailty and onset of RRT according to age, showed for patients  $< 80$  years, the risk of initiation of RRT was lower for non-frail (OR 0.04; 95% CI 0.004-0.398) than for frail patients. In contrast, for patients  $\geq 80$  years the risk of onset of RRT was higher for non-frail (OR 24.73; 95% CI: 2.514-243.221) compared to frail patients.

The analysis of frailty assessment tools and their predictive ability for estimating the risk of death, showed a c-statistic index score of 0.699 for Fried criteria (95% CI 0.602 - 0.795), for SPPB test 0.726 (95% CI 0.636 - 0.817), and for gait speed 0.527 (95% CI 0.477 - 0.576). The comparison of the predictive ability of Fried Criteria and SPPB test did not show significant differences ( $p = 0.510$ ).

Regarding the factors associated with global mortality at 2-year follow-up, clinical parameters associated with higher risk of death were: age  $\geq 80$  years ( $p = 0.015$ ), CIRS-G comorbidity  $> 2.5$  points ( $p = 0.017$ ), frailty ( $p = 0.001$ ) and excessive polypharmacy ( $p = 0.071$ ). From these parameters, nine predictive models of mortality were obtained, being model 4 (comorbidity + frailty), and 9 (comorbidity + frailty + excessive

polypharmacy), which presented the lowest AIC and BIC indices. Comparison of the c statistic for both groups did not show significant differences ( $p = 0.346$ ).

**CONCLUSIONS:** Frailty is highly prevalent in patients over 65 years with ACKD without renal replacement therapy, and strongly and independently associated with an increased risk of mortality rate and hospitalization. It may, therefore, be useful for risk stratification. Regarding RRT, age could affect the onset of dialysis, delaying this procedure in the oldest and most frail patients.

Among the different tools for assessing frailty in the clinical setting, the SPPB test could be useful for estimating the risk of death in elderly patients with advanced nephropathy. Likewise, the use of predictive mortality models, based on the quantification of comorbidity and the assessment of frailty, provides an appropriate tool for estimating survival and identifying subjects at higher risk.

More Research into the most appropriate interventions for reducing the risk of adverse events, improving the quality of life, and guiding the management of these patients towards successful aging is needed.