

**Pontificia Universidad Javeriana**

**Facultad de Medicina**

**Especialización en Geriatría**



**Sarcopenia y Fragilidad en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: una revisión sistemática**

**Autor principal:**

Sandra Castelblanco

**Co-Autor:**

Miguel Germán Borda

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar para el título de Médico Geriatra**

**Tutores:**

**Rodrigo Alberto Heredia Ramírez**

**Carlos Andrés Celis-Preciado**

**Especialización en Geriatría**

**Bogotá, 2018**

**Sarcopenia y Fragilidad en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: una revisión sistemática**

**APROBADO**

---

**Carlos Andrés Celis Preciado**  
Internista -Neumólogo  
Hospital Universitario San Ignacio  
Pontificia Universidad Javeriana

---

**Rodrigo Alberto Heredia Ramírez**  
Geriatra  
Hospital Universitario San Ignacio  
Pontificia Universidad Javeriana

**JURADO 1:**

**JURADO 2:**

---

**Carlos Alberto Cano Gutiérrez**  
Director de Postgrado de Geriatria  
Pontificia Universidad Javeriana

---

**Diego Andrés Chavarro Carvajal**  
Coordinador de Postgrado de Geriatria  
Pontificia Universidad Javeriana

**AUTOR: Sandra Milena Castelblanco Toro**

**Sarcopenia y Fragilidad en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: una revisión sistemática**

**Autor: Sandra Milena Castelblanco Toro**

---

**Carlos Gómez, MD.**

**Decano Académico de la Facultad de Medicina**

---

**Juan Guillermo Cataño Cataño MD.**

**Director de Postgrados de la Facultad de Medicina**

## Tabla de Contenido

<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
ABSTRACT .....	7
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
Marco Teórico.....	8
Sarcopenia.....	8
Fragilidad.....	11
Relación entre Fragilidad, Sarcopenia y EPOC.....	15
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
Tipo de estudio.....	18
Pregunta de Investigación .....	18
Objetivo.....	19
General.....	19
Específicos .....	19
Registro de protocolo.....	19
Criterios de Inclusión.....	19
Tipos de Estudios.....	19
Criterios de exclusión .....	20
Criterios de inclusión.....	20
Tipos de medidas de resultados.....	21
Fuentes de Información .....	21
Métodos de búsqueda para la identificación de estudios .....	21
Estrategia de búsqueda.....	21
Selección de estudios .....	21
Extracción y gestión de datos.....	22
Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos.....	22
Síntesis de datos.....	22
Medidas de Efecto.....	24
Evaluación de la heterogeneidad .....	24
Evaluación de sesgos de informes.....	24
Análisis de subgrupos de investigación .....	24
Métodos estadísticos .....	24

<b>RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>Fragilidad y EPOC.....</b>	<b>25</b>
Descripción de los Estudios .....	25
Análisis de calidad .....	27
Prevalencia de Fragilidad en la EPOC .....	29
Criterios diagnósticos de Fragilidad en EPOC.....	32
Relación entre Fragilidad y EPOC: Estudios longitudinales .....	34
Función pulmonar .....	35
Síntomas .....	36
Exacerbaciones .....	36
Calidad de vida .....	37
Comorbilidades .....	37
Capacidad funcional y Ejercicio .....	38
Mortalidad.....	39
<b>Sarcopenia y EPOC.....</b>	<b>40</b>
Descripción de los Estudios .....	40
Análisis de calidad .....	45
Prevalencia de Sarcopenia en la EPOC .....	48
Criterios diagnósticos de Sarcopenia en EPOC.....	51
Relación entre Sarcopenia y EPOC .....	53
Función pulmonar en la EPOC y Sarcopenia.....	53
Síntomas .....	54
Composición corporal .....	56
Capacidad funcional y Ejercicio .....	56
Calidad de vida .....	56
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>58</b>
Sarcopenia .....	58
Fragilidad .....	60
Interacción entre Sarcopenia, Fragilidad y EPOC .....	63
Limitaciones del estudio.....	65
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>

## RESUMEN

*Introducción:* La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por inflamación de las vías respiratorias, obstrucción del flujo aéreo, hipoxia tisular y producción de sustancias oxidativas (TNF- $\alpha$ , proteasas, y la interleucina 6 (IL-6),) que conducen a pérdida de masa muscular, desnutrición y pérdida de la capacidad de realizar actividad física. Por lo que se ha visto asociada a condiciones como sarcopenia y/o fragilidad, constituyendo entidades de gran importancia por ser altamente prevalentes, potencialmente reversibles y sencillos de evaluar en la práctica clínica; además están asociados eventos negativos tales como mayor morbilidad, discapacidad, peor severidad de la enfermedad, disminuyen de la calidad de vida y aumentan mortalidad en sujetos con EPOC.

*Objetivo:* Evaluar la interacción entre la EPOC, la fragilidad y la sarcopenia, así como explorar las relaciones de estas condiciones y los determinantes clínicos importantes en la EPOC.

*Materiales y métodos:* Se realizó una revisión sistemática según el protocolo PRISMA (1) de la evidencia disponible en las bases de datos Cochrane, PUBMED, EMBASE, Epistemonikos, EBSCO, ClinicalTrials.gov y LILACS incluyendo todos los años disponibles hasta enero 2018, se seleccionaron estudios transversales, de cohorte, casos y controles y estudios clínicos controlados. La calidad de los estudios se evaluó con la escala Newcastle Ottawa por dos evaluadores de forma independiente cada estudio y los datos se analizaron en el programa Stata versión 14.

*Resultados:* Se encontraron 520 artículos que relacionan la fragilidad y el EPOC y 466 artículos que relacionaron la sarcopenia con EPOC. Fueron seleccionados posterior a evaluación de calidad y la aplicación de criterios de inclusión y exclusión 12 y 16 artículos respectivamente. La prevalencia de fragilidad en EPOC es de 6.6% a 76%, siendo la EPOC un factor determinante para el desarrollo de fragilidad [OR 4,023 IC95% (2,53-6,36) P= 0,001]. La sarcopenia se presenta entre el 5,3% y 55% en los sujetos con EPOC. Clínicamente aquellos con EPOC que presentaban fragilidad y sarcopenia tenían mayor severidad de la disnea, peor capacidad de ejercicio y peor calidad de vida. La función pulmonar el VEF<sub>1</sub> era menor. Además, se encontró asociación entre fragilidad y mayor número de exacerbaciones y mortalidad. Se determinó que la rehabilitación física y la nutrición mejora la calidad de vida, el control sintomático.

*Conclusiones:* La sarcopenia y fragilidad son alta mente prevalentes en los sujetos con EPOC, y son marcadores de severidad. Aquellos con EPOC tienen 4 veces más riesgo de desarrollar fragilidad, y aquellos que tienen fragilidad y sarcopenia tienen peores puntajes en la evaluación de la disnea, disminución del desempeño físico y peores índices de calidad de vida.

**Palabras clave:** Fragilidad, Sarcopenia, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Calidad de vida, Mortalidad.

## **ABSTRACT:**

*Introduction:* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by long-term breathing problems and poor airflow, tissue hypoxia and production of oxidative substances (TNF- $\alpha$ , proteases, and interleukin 6 (IL-6). This causes loss of muscle mass, malnutrition and ability to perform physical activity. This has been associated with conditions such as sarcopenia and frailty; constituting entities of great importance because they are highly prevalent, potentially reversible and simple to evaluate in clinical practice. In addition, negative events such as morbidity, disability and severity of the disease decrease quality of life and increases mortality in subjects with COPD are associated.

*Objective:* To evaluate the interaction among COPD, frailty and sarcopenia; as well as explore the relationship of these conditions and the important clinical determinants in COPD.

*Materials and methods:* A systematic revision was conducted according to the PRISMA protocol (1) of the available database on the Cochrane, PUBMED, EMBASE, Epistemonikos, EBSCO, ClinicalTrials.gov and LILACS previous years and current year until January 2018.

Cross-sectional, cohort, case and control studies and controlled clinical studies were selected. The quality of the studies was assessed with the Newcastle Ottawa scale by two evaluators independently. Each study and the dates were analyzed on the Stata version 14 program.

*Results:* 520 articles were found that relate frailty and COPD and 466 articles that related sarcopenia with COPD. They were selected after quality assessment and the application of inclusion and exclusion criteria 12 and 16 articles respectively.

The prevalence of frailty in COPD is 6.6% to 76%, with COPD being a determining factor for the development of frailty [OR 4.023 95% CI (2.53-6.36) P = 0.001].

Sarcopenia occurs between 5.3% and 55% in subjects with COPD. Clinically, those with COPD who presented fragility and sarcopenia had major severity of dyspnea, poor exercise capacity and poor quality of life. Lung function FEV1 was lower. In addition, an association was found between frailty and a major number of exacerbations and mortality. It was determined that physical rehabilitation and nutrition improves quality of life and symptomatic control.

*Conclusions:* Sarcopenia and frailty are highly prevalent in subjects with COPD and are markers of severity. Those with COPD have a 4 times higher risk of developing frailty, and those with frailty and sarcopenia have lower scores in the assessment of dyspnea, decreased physical performance and poor quality of life indexes.

**Key words:** Fragility, Sarcopenia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Quality of life, Mortality.

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección respiratoria frecuente que se asocia con mortalidad y morbilidad significativa (2), siendo la cuarta causa de muerte en el mundo (3). El principal factor de riesgo para la EPOC es la inhalación de agentes como el tabaco o el humo de biomasa, pero también se ha informado que los polvos y humos ocupacionales y la exposición a la contaminación atmosférica son factores de riesgo independientes (4). La inhalación de estos agentes está asociada con la inflamación de las vías respiratorias, que se presenta como bronquiolitis y enfisema (5). Estos cambios estructurales causan deterioro del flujo espiratorio y provocan hiperinsuflación en reposo y ejercicio(6), y se relacionan con la aparición de síntomas progresivos, como disnea, tos y producción de esputo (5)(6).

La historia natural de la EPOC se caracteriza por exacerbaciones o episodios de deterioro de la función clínica y pulmonar asociados con un aumento de las vías respiratorias y la inflamación sistémica(7). Las exacerbaciones agudas son ahora el principal resultado evaluado en ensayos clínicos ya que se asocian con un aumento de la mortalidad respiratoria y cardiovascular, una disminución a largo plazo de la función pulmonar y una peor calidad de vida (8), efectos que son mayores en los pacientes que tienen un fenotipo exacerbador frecuente (9).

Por lo tanto, la terapia farmacológica y no farmacológica para la EPOC tiene como objetivo mejorar la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, aliviando los síntomas y evitando las exacerbaciones(10).

La disfunción del músculo esquelético es una manifestación bien conocida de la EPOC con cambios que incluyen debilidad del cuádriceps, atrofia y adelgazamiento de la fibra muscular tipo 2, cada uno de los cuales ofrece información pronóstica independiente de la función pulmonar(11)(12)(13)(14). Un mecanismo a través del cual la disfunción del músculo esquelético puede contribuir a un resultado deficiente es la instauración de los denominados "trastornos geriátricos" relacionados con la edad, sobre todo sarcopenia y fragilidad (15)(16)(17)(18).

Un síndrome geriátrico es un término utilizado para describir afecciones comunes que se producen como resultado de deficiencias en múltiples sistemas fisiológicos, que conducen a vulnerabilidad, reservas deficientes, morbilidad y mortalidad significativas(19)(20)(21)

## **MARCO TEÓRICO**

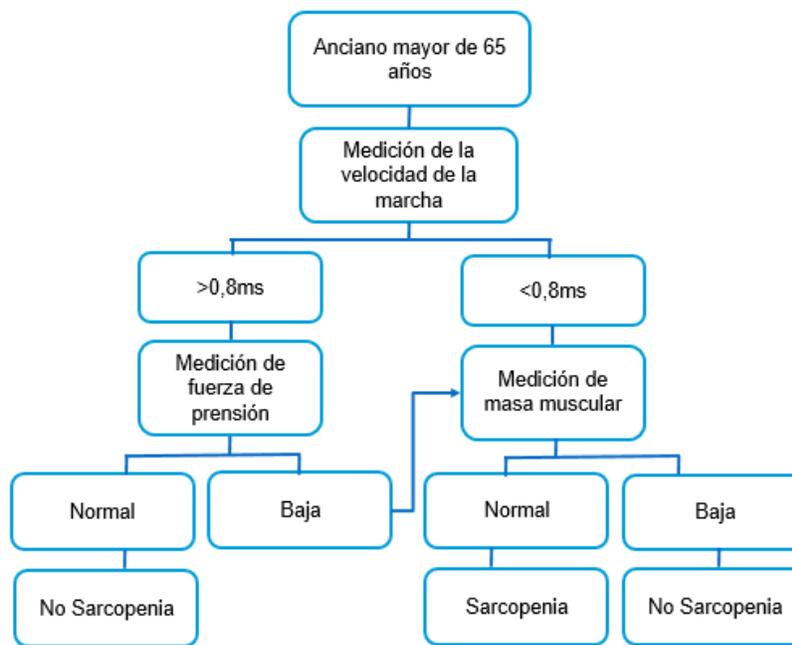
### *Sarcopenia*

El término sarcopenia fue acuñado por primera vez por Rosenberg y cols. en 1989 como una pérdida progresiva de la masa muscular esquelética con el envejecimiento (22); aunque se han propuesto varias definiciones, el algoritmo para sarcopenia publicado por el Grupo de Trabajo Europeo sobre

Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) en 2010 adicionó a los criterios diagnósticos la presencia de baja velocidad de la marcha o baja fuerza de agarre. (23) (Figura 1) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Diagnóstico de Sarcopenia. (24)

<b>Diagnóstico de Sarcopenia: Criterio 1 + (Criterio 2 ó 3)</b>
1. Baja masa muscular.
2. Baja fuerza muscular.
3. Bajo rendimiento físico.



**Figura 1.** Algoritmo para el diagnóstico de sarcopenia publicado por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP).(23)

Según los informes, la prevalencia de sarcopenia es de hasta el 29% para los adultos mayores que viven en la comunidad y hasta el 33% para las personas que viven en instituciones de cuidados a largo plazo, con asociación a morbilidad, mortalidad y altos costos financieros por discapacidad física, caídas, fracturas, mala calidad de vida, depresión y hospitalizaciones (25).

Como ahora existe un acuerdo generalizado de la definición de sarcopenia como una combinación de baja masa muscular y pérdida de la función muscular y herramientas como el código ICD (ICD-10-M62.84) reconoce la sarcopenia como una enfermedad que se debe informar por separado (24).

Dados los múltiples métodos y herramientas de evaluación, consensos como EWGSOP o The AsiaWorking Group for Sarcopenia (AWGS) intentaron estandarizar las herramientas para la evaluación de la composición corporal, el desempeño físico y la masa muscular. En la tabla 2 se exponen los principales modelos de medición de sarcopenia y los dominios evaluados.

**Tabla 2:** Modelos de medición de sarcopenia y los dominios evaluados

	<b>Aplicable en entornos de investigación</b>	<b>Aplicable en entornos clínicos especializados</b>	<b>Aplicable en la configuración de atención primaria</b>
<i>Evaluación de la masa muscular</i>			
Absorciometría de rayos X de energía dual (DXA)	+++	+++	+
Medidas Antropométricas	+	++	++
Tomografía	+++	++	+
Resonancia Magnética	+++	++	+
Impedancia bioeléctrica (BIA)	++	++	+
<i>Evaluación de la fuerza muscular</i>			
Fuerza de la empuñadura	+++	+++	+++
Fuerza muscular del miembro inferior	+++	++	+
Prueba de encontrar la silla repetida	+	+	++
<i>Evaluación del rendimiento físico</i>			
Velocidad de marcha	+++	+++	+++
Prueba Time Up and Go	++	+	+
Prueba de equilibrio	+	+	+
Prueba de caminata de 6 minutos	++	+	+
Prueba de caminata de 400 m	++	+	+
Prueba de escalera climática	++	+	+
Prueba SPPB	+++	++	+

La investigación actual sobre el tratamiento de la sarcopenia se centra en el ejercicio, intervenciones nutricionales y medidas para mejorar la calidad y la cantidad de músculo esquelético en las personas mayores. Algunos estudios demostraron que el entrenamiento de resistencia combinado con suplementos nutricionales puede mejorar la función muscular (24)(26)(27).

## Fragilidad

La fragilidad es una condición geriátrica que se asocia a la discapacidad y la comorbilidad, que representan una mayor vulnerabilidad a los factores de estrés, resultantes de una acumulación de déficits fisiológicos en múltiples sistemas interrelacionados, asociados a efectos adversos clínicamente importantes en el adulto mayor: declinación funcional, institucionalización, caídas, fracturas y mortalidad(27)(28). A diferencia de la comorbilidad que se centra en las condiciones médicas, la fragilidad se centra en las deficiencias independientemente de las condiciones. Los marcadores de fragilidad podrían incluir deficiencias en movilidad, fuerza, equilibrio, cognición, nutrición, resistencia, estado de ánimo y actividad física.(29) Se han desarrollado múltiples modelos y aproximaciones diagnósticas de fragilidad, que difieren según los dominios evaluados y las herramientas para medirlos. En la tabla 3 se muestran las definiciones de fragilidad más citadas.

**Tabla 3** Definiciones de fragilidad según modelos más aceptados

Fried (30)	Gobbens (31)	Campbell (32)
3 o más elementos: pérdida de peso inexplicable, debilidad muscular, reporte de cansancio o agotamiento físico, baja resistencia al esfuerzo físico (lenta velocidad de marcha) y el bajo nivel de actividad física	"Estado dinámico que afecta a un individuo que experimenta pérdidas en uno o más dominios del funcionamiento humano (físico, psicológico y social), que es causada por la influencia de una serie de variables y que aumenta el riesgo de resultados adversos"	Condición que resulta de la reducción en la capacidad de reserva fisiológica por compromiso multisistémico, que se caracteriza por inestabilidad clínica y fisiológica, y conlleva mayor probabilidad de presentar dependencia funcional o de incrementar la pre-existente

Dos modelos predominantes han surgido para la medición de la fragilidad. El modelo de fenotipo define la fragilidad como un elemento distintivo síndrome clínico que incluye dominios conceptuales como fuerza, actividad, emaciación y movilidad. El modelo de déficit acumulativo define la fragilidad al enumerar el número de factores relacionados con la edad y las circunstancias asociadas tales como comorbilidad, estado nutricional, social, mental, entre otros(33).

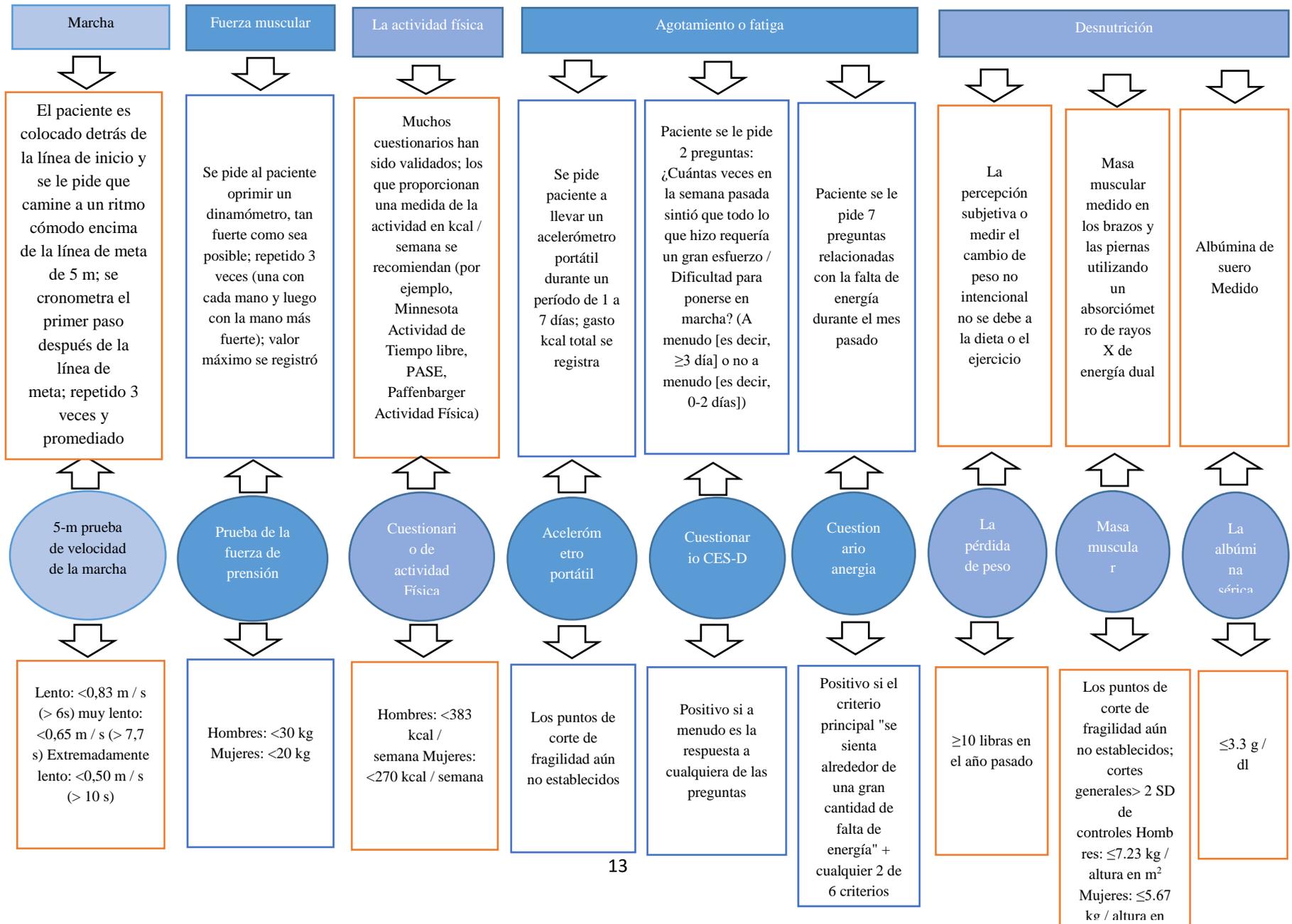
Una revisión sistemática reciente encontró un total de 67 instrumentos de evaluación de fragilidad diferentes, siendo el fenotipo de Fried el más utilizado y citado, seguido por el índice de fragilidad de Rockwood (IF) (34)

La definición clásica de fenotipo de fragilidad de Fried y cols. requiere la presencia de tres o más de estos cinco criterios: lentitud en la velocidad de la marcha, disminución de la fuerza de agarre, pérdida de peso, baja actividad física auto informada y agotamiento; también aborda el diagnóstico de prefragilidad con presencia de 1 o 2 de los criterios ya nombrados.(30) (35)

En la Figura 2 se detallan los instrumentos y las herramientas de evaluación de cada variable descrita actualmente en la caracterización de la fragilidad según Fried y cols. (30)

**Figura 2:** Dominios evaluados en herramientas para el diagnóstico de fragilidad según Fried y cols.

## Dominios evaluados en herramientas para el diagnóstico de fragilidad



Rockwood y Mitniski propusieron un modelo basado en la acumulación aritmética de déficits que ocurren con el envejecimiento mediante la evaluación del estado de salud, la edad, la funcionalidad, el compromiso afectivo, cognitivo y social. Dentro del concepto se habla que la fragilidad constituye un estado dinámico que afecta a un individuo que experimenta pérdidas en uno o más dominios del funcionamiento humano (físico, psicológico y social), que es causada por la influencia de una serie de variables y que aumenta el riesgo de resultados adversos (33)(34).

Estos dos instrumentos son evidentemente muy diferentes en sus construcciones, pero también en sus objetivos; el fenotipo de fragilidad está más centrado en el cribado del dominio físico de la fragilidad, mientras que el modelo de acumulación de déficit se deriva de los resultados de una evaluación geriátrica integral (15)(36)(16,34).

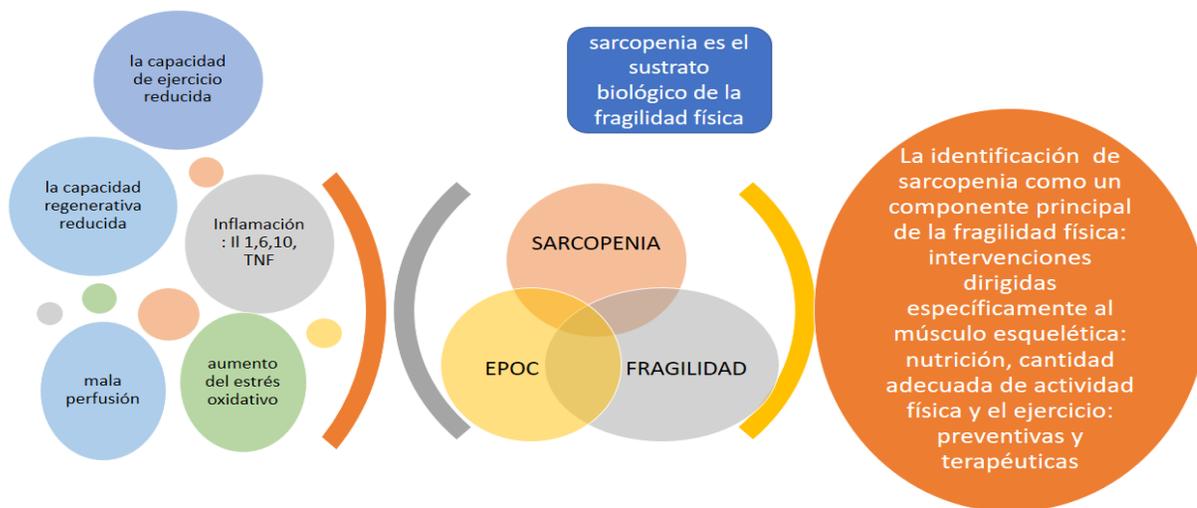
Sin embargo, existen otras herramientas adicionales, que buscan identificar de manera más sencilla y en distintos escenarios a los adultos mayores como frágiles. En Edmonton (Alberta, Canadá) se desarrolló una escala denominada Escala de fragilidad de Edmonton (EFS), con indicación de aplicación diferentes ámbitos: unidades de agudos, hospital de día, consulta externa y atención ambulatorio(37). Requiere menos de 5 minutos para su aplicación y evalúa 10 dominios: movilidad valorado con el *Timed get up and go test*, el estado cognitivo valorado con *la prueba del reloj*, el estado de ánimo, la independencia funcional, el uso de medicamentos, el soporte social, la nutrición, la autopercepción de salud, la continencia, la carga de la enfermedad y la calidad de vida. Su puntuación máxima es 17 (representando el mayor grado de fragilidad).(38) (39)(40)

La prevalencia de la fragilidad física relacionada con el envejecimiento se presenta en un 5% en las personas que viven en la comunidad con edades comprendidas entre los 65 y los 75 años, y aumenta hasta el 25% en las personas que tienen 85 años de edad o más (41); un análisis agrupado de nueve estudios con un total de 1373 pacientes de hogares de ancianos informó una prevalencia de fragilidad del 52,3% (IC del 95%: 37,9% -66,5%)(42). En América Latina, la fragilidad es muy común entre las personas mayores, con una revisión de 29 estudios y 43,083 individuos informando una prevalencia del 19.6% (IC 95% 15.4-24.3%) (38).

Acordar una definición operativa para la fragilidad también ha sido controvertido, y en la actual Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD), la fragilidad se enumera simplemente como una condición de "discapacidad física relacionada con la edad" (ICD-10-R54) (43). Existe evidencia sustancial de que la fragilidad revela un gran poder para predecir resultados clínicos adversos, no solo en la población general mayor o en pacientes en salas geriátricas, sino también en pacientes con afecciones médicas específicas, como enfermedades cardíacas, hepáticas y renales, así como diabetes mellitus, osteoartritis, pacientes con trauma, pacientes sometidos a cirugía y pacientes críticamente enfermos. De este modo, la fragilidad en sí misma se asocia con una amplia gama de diferentes resultados clínicos adversos que incluyen alta mortalidad en los ancianos(40).

### Relación entre Fragilidad, Sarcopenia y EPOC

Si bien la fragilidad y la sarcopenia se superponen y tienen un sustrato biológico común, alrededor de un tercio de las personas con sarcopenia no tienen fragilidad, y de manera similar, todas las personas frágiles no tienen sarcopenia(40)(44). Aunque ambas afecciones se consideran convencionalmente secundarias al envejecimiento, las enfermedades crónicas, como la EPOC, pueden acelerar su aparición (45)(46). (Figura 3)



**Figura 3:** Compromiso sistémico secundario a EPOC, que lleva al desarrollo de sarcopenia y fragilidad

De acuerdo con un modelo conceptual propuesto recientemente, se dice que la sarcopenia es el sustrato biológico de la fragilidad física y algunos se refieren a la sarcopenia y la fragilidad como dos caras de la misma moneda (46)(47)(48). El músculo esquelético juega un papel protagónico en la fragilidad ya que, no solo es crucial para la fuerza y la movilidad, sino que también es una de las principales fuentes de producción de energía mitocondrial y el principal reservorio de aminoácidos en el cuerpo (49)(50).

En una situación que genere estrés fisiológico, como podría ser una exacerbación aguda de la EPOC, el paciente sarcopénico no puede movilizar aminoácidos proporcionales al aumento de 400% de la demanda requerida para sintetizar proteínas para la curación de heridas, la función inmune y los reactantes de fase aguda.(6)(18)(49) La combinación de insuficiencia anabólica y factores estresantes catabólicos se ve agravada por el reposo en cama y la malnutrición, lo que crea un escenario que promueve la pérdida rápida de músculo y culmina en un profundo desacondicionamiento con recuperación prolongada y múltiples complicaciones; incluso una pequeña pérdida de 5% de masa muscular puede tener un impacto devastador y duradero para el paciente frágil(48)(50).

Las enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento, como las enfermedades pulmonares, cardiovasculares y diabetes, comprometen el equilibrio metabólico, el rendimiento cardiovascular y la función pulmonar, lo que conduce a una mayor vulnerabilidad del organismo cuando se expone a factores de estrés de baja intensidad. Este escenario representa la manifestación fenotípica de la fragilidad. La presencia de fragilidad condiciona negativamente la progresión y el resultado de las enfermedades crónicas en pacientes mayores (46)(48).

La inflamación aparece como un determinante común para las enfermedades crónicas, la sarcopenia y la fragilidad. Así, las enfermedades crónicas impactan la masa y la función del músculo esquelético que conduce a la sarcopenia, la cual está estrechamente relacionada con el bajo rendimiento físico y fragilidad. En este contexto, la capacidad regenerativa reducida debido a la función ineficiente de la célula satélite, la inadecuada perfusión, el aumento del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial e inflamación, conlleva a alteraciones fisiológicas del músculo esquelético relacionadas con el envejecimiento en la sarcopenia asociada al fenotipo de fragilidad. Las enfermedades crónicas también comparten un impacto en la regulación hormonal, principalmente en los niveles de testosterona, que son clave para la fisiología muscular y se relacionan con el bajo rendimiento físico, malnutrición y vulnerabilidad frente a situaciones de estrés(47)(48).

A nivel clínico, las manifestaciones de fragilidad y sarcopenia, como la velocidad de marcha lenta, el equilibrio alterado y la debilidad, también se pueden medir de una manera objetiva con escalas de evaluación específicas, como la Batería de rendimiento físico corto (SPPB) y la velocidad de la marcha.(44) Este conjunto de manifestaciones biológicas y clínicas, y el rendimiento funcional son similares a la ruta de diagnóstico que generalmente se realiza para otras afecciones degenerativas comunes relacionadas con la edad, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la EPOC y la enfermedad arterial periférica. Esto eventualmente implica que las personas mayores con fragilidad y sarcopenia pueden identificarse fácilmente como sujetos con daño de órganos diana (es decir, baja masa muscular), fenotipo clínico específico y alteración del rendimiento físico(47) (51).

La identificación de la sarcopenia como un componente principal de la fragilidad física indica que las intervenciones dirigidas específicamente al músculo esquelético, como la nutrición, la cantidad adecuada de actividad física y el ejercicio, así como las intervenciones farmacológicas, pueden ofrecer ventajas preventivas y terapéuticas(47) (52)

Un ensayo controlado aleatorizado reciente realizado en dos hospitales comunitarios en 289 adultos mayores mostró que un programa integrado de atención de 6 meses con ejercicio, nutrición e intervenciones psicológicas mejoró la fragilidad y el estado de sarcopenia entre los ancianos que viven en la comunidad, con una capacitación de alta intensidad que produjo mayores mejoras(53);

estas intervenciones son parte de la rehabilitación pulmonar y la atención integrada recomendada en la EPOC (54)

En el campo de las enfermedades pulmonares, la investigación en sarcopenia y fragilidad es un área novedosa(55). Las revisiones sistemáticas han demostrado que fumar está relacionado con el desarrollo de sarcopenia (56) y fragilidad (57) y hay evidencia de que la presencia de sarcopenia es un contribuyente significativo a la morbilidad en pacientes con cáncer de pulmón y trasplante pulmonar (58) y que los adultos frágiles que se enferman críticamente son más propensos a desarrollar una enfermedad crítica crónica o una discapacidad grave y tienen tasas de mortalidad intrahospitalaria y de mortalidad a largo plazo más elevadas(53).

### **JUSTIFICACIÓN:**

La sarcopenia y la fragilidad son los nuevos gigantes geriátricos y su prevalencia es sustancial en la mayoría de los entornos geriátricos(18)(44). En las personas mayores, la sarcopenia y la fragilidad han demostrado ser herramientas útiles para la estratificación del riesgo, el pronóstico y las intervenciones directas dirigidas a prevenir el deterioro funcional hacia aquellos con mayor riesgo, ya que ambos se asocian sistemáticamente con resultados desfavorables importantes (46)

Las revisiones sistemáticas han demostrado que la sarcopenia en sujetos mayores que viven en la comunidad se correlaciona con un bajo estado nutricional(59), deterioro cognitivo(60), mala calidad de vida relacionada con la salud(25) y mayor mortalidad(61); en las enfermedades crónicas, constituyéndose en un predictor independiente de resultados en pacientes con trasplante hepático y podría utilizarse para la evaluación de riesgos (61), el diagnóstico de cáncer se asocia con una peor supervivencia en pacientes con tumores sólidos (62) e identificados antes la cirugía se asocia con una alteración de la supervivencia general en tumores malignos gastrointestinales y hepatopancreáticos (61).

La presencia de fragilidad en personas mayores que viven en la comunidad se ha relacionado con parámetros inflamatorios más altos y, en particular, PCR e IL-6 (63), estado nutricional deficiente (64), mala calidad de vida (65) depresión (66) (67), mayor riesgo de hospitalización (57)(68) o internación en un hogar de ancianos (37)(68), y es un predictor significativo de futuras caídas(42), fracturas (69), pérdida de la capacidad de realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria que llevan a discapacidad(70), enfermedad de Alzheimer y otras demencia (71), mortalidad cardiovascular (72) y mortalidad global(73); en pacientes sometidos a intervención quirúrgica, la fragilidad se asocia con peores resultados con respecto a la mortalidad y el retorno a la independencia(74) y mayor probabilidad de experimentar morbilidad, deterioro funcional y MACCE (eventos cardíacos y cerebrovasculares adversos mayores) después de la cirugía cardíaca (75). En las enfermedades crónicas, las revisiones sistemáticas han informado que la fragilidad es frecuente

en pacientes con enfermedad renal crónica(76)(77), insuficiencia cardíaca(78), pacientes con cáncer (79) y VIH (55) y se asocia con altas tasas de co-infección, morbilidad y mayor riesgo de hospitalización y / o mortalidad (76)(80).

En la EPOC, estos síndromes se han evaluado recientemente, pero no existe una revisión sistemática publicada hasta la fecha sobre la sarcopenia o la fragilidad en la EPOC (18)(81).Sin embargo, los primeros hallazgos despertaron interés en el campo, en particular los relacionados con la prevalencia, la predicción de riesgos, la información para elegir el tratamiento adecuado y la planificación de la atención, por ejemplo, en relación con el trasplante de pulmón (58).

Como área de investigación, la sarcopenia / fragilidad en la EPOC permitirá a nuestro grupo interdisciplinario (geriatría y neumología) comprender la incidencia e impacto de estos síndromes geriátricos en pacientes con EPOC para proponer áreas potenciales para futuras investigaciones(18) (81)(82).

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio:**

Revisión sistemática de la literatura con metaanálisis

### **Pregunta de investigación:**

¿Qué relación hay entre fragilidad o sarcopenia en las personas con EPOC y sus determinantes clínicos?

### Pregunta de PICOT

P: pacientes con diagnóstico de EPOC (todos los grados de gravedad)

I: evaluación estructurada de sarcopenia o fragilidad (todas las definiciones)

C: ninguno o sujetos sin sarcopenia o fragilidad

O: prevalencia de sarcopenia y fragilidad en la EPOC, relaciones con resultados importantes (función pulmonar, síntomas, calidad de vida, exacerbaciones, mortalidad, comorbilidades, otros)

T: ninguno

## **Objetivos**

### *General:*

Esta revisión tiene como objetivo evaluar la relación entre la EPOC y la fragilidad, y la EPOC y la sarcopenia, explorando las asociaciones entre estos síndromes y los determinantes clínicos importantes en la enfermedad pulmonar, tales como síntomas, calidad de vida, capacidad de ejercicio, actividad física, exacerbaciones, mortalidad, función pulmonar.

### *Específicos:*

- Determinar la prevalencia de sarcopenia y fragilidad en pacientes con EPOC
- Describir las características clínicas de los pacientes con EPOC que presentan sarcopenia o fragilidad.
- Identificar las escalas utilizadas para evaluar fragilidad y sarcopenia en pacientes con EPOC
- Determinar la relación entre los síntomas de la EPOC con la fragilidad y la sarcopenia
- Establecer la relación entre parámetros de función pulmonar y la sarcopenia o la fragilidad en sujetos con EPOC.
- Evaluar la relación entre las exacerbaciones de la EPOC con la fragilidad y la sarcopenia.
- Explorar la relación de fragilidad y sarcopenia con mortalidad en EPOC.
- Determinar la relación entre fragilidad y sarcopenia en la Calidad de vida en sujetos con EPOC.

El desarrollo del protocolo se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA-P 2015 (Artículos de informes preferidos de Revisión sistemática y Protocolos de metaanálisis 2015) (1).

## **Registro de protocolo**

El protocolo de esta revisión está registrado en la base de datos PROSPERO (número de registro CRD42016046833).

Presentado a comité de investigación el 23 de Marzo de 2017 aprobado por dicho comité y registrado en el acta No 04/2017

## **Criterios de inclusión de los estudios**

-Tipos de estudios:

- Se incluyeron los ensayos controlados aleatorios (ECA) y estudios longitudinales de cohortes o casos y controles, y los estudios observacionales de cohortes o cohorte transversal.

- Criterios de exclusión

- Artículos que no investigaron los objetivos de la revisión
- Artículos que no eran originales (por ejemplo, editorial, reseña o resumen del congreso)
- Estudio que no o proporcionaron una definición explícita de fragilidad, sarcopenia y EPOC
- Si la población era frágil o sarcopénica solo se evaluó solo con un solo síntoma o medida (por ejemplo, velocidad de la marcha, fuerza de prensión, composición corporal)

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos estudios que evaluaran participantes con:

- Diagnóstico confirmado de EPOC utilizando métodos confiables y validados (es decir, GOLD 2010: antecedentes de tabaquismo de  $\geq 10$  paquetes-año y una relación post broncodilatador  $VEF_1$  post broncodilatador / capacidad vital forzada (CVF)  $< 70\%$ , ATS, CIE 10, CIE-9).
- Evaluación de la fragilidad y sarcopenia utilizando criterios definidos sistemáticamente.
- Estudios diseñados primariamente para evaluar las variables clínicas y de función pulmonar de la EPOC y su la relación de fragilidad y sarcopenia
- Mayores de 40 años

-Tipos de medidas de resultado

Desenlaces primarios

¥ Prevalencia de sarcopenia y fragilidad en pacientes con EPOC.

¥ Asociación entre fragilidad o sarcopenia

Resultados secundarios

¥ Instrumentos utilizados para evaluar la sarcopenia y la fragilidad en la EPOC.

¥ Asociación de la sarcopenia y la fragilidad en resultados clínicamente importantes: síntomas (disnea), capacidad de ejercicio (prueba de caminata en 6 minutos, prueba de

caminata en 4 metros), calidad de vida (es decir, SGRQ, S-36, EuroQL), exacerbaciones y mortalidad.

## **Fuentes de Información**

### **Métodos de búsqueda para la identificación de estudios**

Se identificaron los ensayos de las búsquedas en las siguientes bases de datos, sin restricción de idioma o tipo de publicación:

- Cochrane Airways Group Register of Trials (todos los años disponibles hasta septiembre 2018)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library) (todas las publicaciones disponibles)
- MEDLINE PUBMED(Ovid) (desde 1950 hasta enero 2018)
- EMBASE (Ovid) (desde 1974 hasta enero 2018)
- Epistemonikos (todos los años disponibles hasta enero 2018)
- EBSCO (todos los años disponibles hasta enero 2018)
- ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>) (todos los años disponibles hasta enero 2018)
- LILACS (todos los años disponibles hasta enero 2018)

Se comprobaron las listas de referencias de todos los estudios primarios y se revisaron los artículos para obtener referencias adicionales.

Todos los estudios que calificaron se evaluaron por la representatividad de la muestra del estudio, la homogeneidad de los pacientes con respecto al riesgo pronóstico, la compleción del seguimiento y la fiabilidad y validez de los criterios de fragilidad y sarcopenia utilizados.

### **Estrategia de búsqueda**

Se buscaron todos los registros usando términos de búsqueda basados en 'sarcopenia' (muscle, sarco\*, wasting), fragilidad (frailty', frail\*, geriatric syndrome) y Enfermedad pulmonar obstructive crónica ('chronic obstructive pulmonary disease, COPD, emphysema, chronic bronchitis, pulm\* disease, respir\*), modificado según el vocabulario específico de cada base de datos.

### **Selección de estudios**

Dos autores (MB/ SC para la sarcopenia y SC/ RH para la fragilidad) seleccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes para incluir todos los posibles estudios, recuperaron el texto

completo, seleccionaron independientemente el texto completo e identificaron estudios para inclusión o exclusión.

Los desacuerdos se solucionaron involucrando a una tercera persona (CC).

El proceso de selección se registró según el diagrama de flujo Ítems de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA).

### **Extracción y gestión de datos**

Se utilizó un formulario de recopilación de datos para las características del estudio y los datos de resultado. Dos autores del grupo (MB/ CC para la sarcopenia y SC / CC / RH para la fragilidad) extrajeron las características del estudio de los estudios incluidos:

1. Métodos: diseño del estudio, duración total del estudio, detalles de cualquier período de "seguimiento", número de centros de estudio y ubicación, entorno de estudio, retiros y fecha de estudio.
2. Participantes: número inscrito, edad media, rango de edad, sexo, criterios diagnósticos de EPOC, herramientas diagnósticas de fragilidad, herramientas diagnósticas de sarcopenia, función pulmonar basal, IMC.
3. Intervenciones: criterios de sarcopenia o fragilidad.
4. Resultados: resultados primarios y secundarios y puntos de tiempo informados.
5. Otros: financiación para el juicio y conflictos de interés de los autores de los estudios

Se resolvieron los desacuerdos involucrando a una tercera persona (MU-Z).

Se comprobó que los datos se ingresaron correctamente al comparar los datos presentados en la revisión sistemática con los informes del estudio.

### **Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos**

Para los estudios controlados aleatoriamente, dos revisores (CC y RH) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo utilizando los criterios descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Se evaluó el riesgo de sesgo según los siguientes dominios:

1. Generación de secuencia aleatoria
2. Ocultamiento de la asignación

3. Cegamiento de participantes y evaluadores
4. Cegamiento de la evaluación de resultados
5. Datos de resultado incompletos
6. Informe de resultado selectivo
7. Otro sesgo

Para los estudios no aleatorizados, dos revisores (CC y RH) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo utilizando los criterios descritos en la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) de Ottawa. Se evaluó el riesgo de sesgo según los siguientes dominios:

1. Selección: representatividad de la cohorte expuesta, determinación de la exposición, demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al inicio del estudio.
2. Comparabilidad: sobre la base del diseño o análisis
3. Resultado: evaluación del resultado, suficiente y adecuación del seguimiento

Para cada dominio, se realizó un juicio de bajo, incierto o alto riesgo de sesgo. Los estudios se evaluaron como de bajo riesgo general de sesgo si todos los dominios individuales se consideraron de bajo riesgo; los estudios se consideraron con un alto riesgo de sesgo general si se consideraba que un dominio individual era de alto riesgo; los estudios se consideraron como un riesgo general incierto de sesgo en todos los demás casos.

En ambos casos, se resolvió cualquier desacuerdo mediante discusión. Se evaluaron cada posible fuente de sesgo como alta, baja o poco clara y proporcionaremos una cita del informe del estudio junto con una explicación en una tabla de "Riesgo de sesgo". Al considerar los efectos del tratamiento, se tomó en cuenta el riesgo de sesgo para los estudios que contribuyen a ese resultado.

## **Síntesis de datos**

### Medidas de efecto

Se analizaron los datos dicotómicos como odds ratios (OR). Para datos continuos, se utilizaron las diferencias de medias (MD) o las diferencias de medias estandarizadas (SMD). Donde se informaba se empleó el cambio desde la línea de base. Cuando no se informó el cambio con respecto al valor inicial, se utilizaron los resultados ajustados o el puntaje final.

No se llevó a cabo un metaanálisis dada la heterogeneidad de los datos encontrados, en tanto a la prevalencia, los tratamientos, los participantes y la pregunta clínica subyacente, pues no fueron lo

suficientemente similares para que la puesta en común tuviera sentido. Por lo que se realizó una síntesis narrativa.

### **Evaluación de la heterogeneidad**

Se utilizaron la estadística  $I^2$  para medir la heterogeneidad entre los ensayos en cada análisis. Se identificó una heterogeneidad sustancial, se informó y se exploró las posibles causas mediante un análisis de subgrupos previamente especificado.

Se anticipó la posibilidad de diferentes puntos de corte para los dominios de sarcopenia y fragilidad y que los dominios incluidos que no estaban estandarizados en todos los estudios incluidos. Por lo tanto, se extrajeron datos sobre los puntos de corte para todos los estándares de referencia y los dominios incluidos para la sarcopenia y la fragilidad, según informaron los autores del estudio.

### **Evaluación de sesgos de informes**

Dado que no se logró agrupar más de 5 ensayos en el análisis, no se realizó una evaluación formal cuantitativa de sesgo de publicación.

### **Análisis de subgrupos e investigación**

Se llevaron a cabo los siguientes análisis de subgrupos:

Modelo 1: Fragilidad evaluada los criterios de Fried y cols en pacientes con EPOC

Modelo 2: Fragilidad evaluada por los criterios de Edmonton y cols. En pacientes con EPOC

Modelo 3: Sarcopenia evaluada con cualquier herramienta en pacientes con EPOC

Se llevó a cabo el análisis de asociación y riesgo para fragilidad y EPOC o sarcopenia y sus factores asociados.

### **Métodos estadísticos**

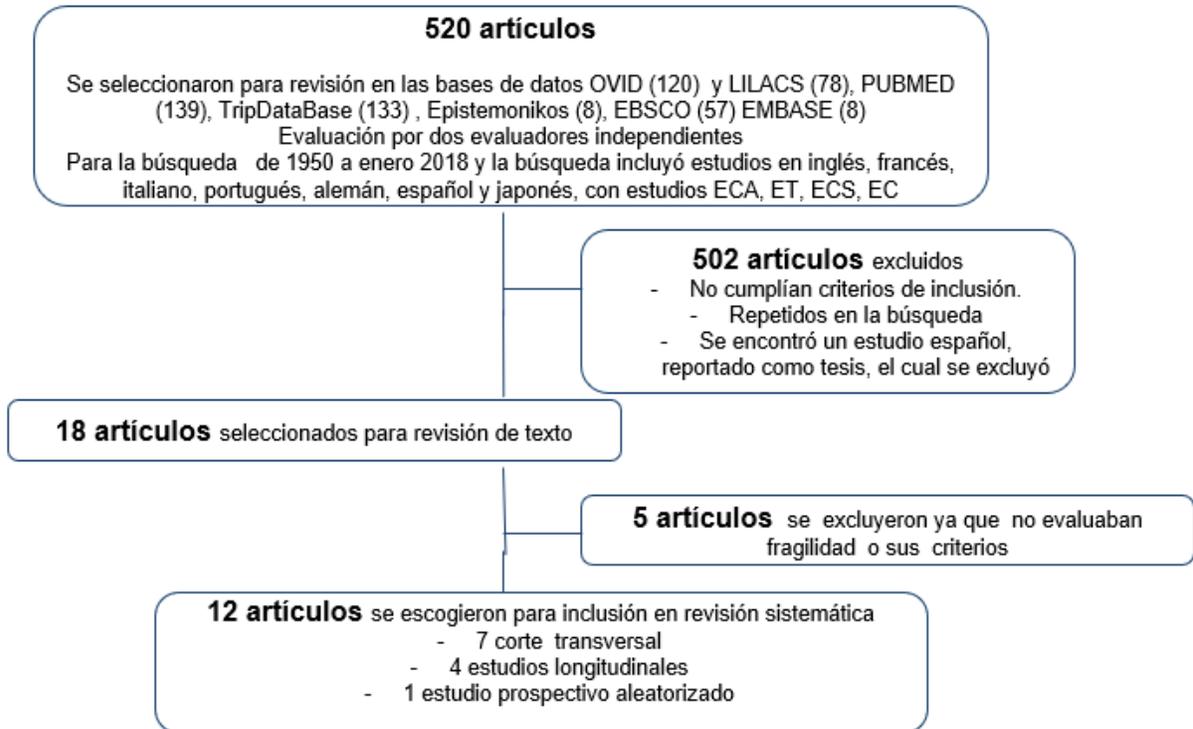
Se empleó el programa Stata versión 14, para todos los análisis estadísticos, se realizó el cálculo de  $I^2$  y la medida Q para medir la heterogeneidad de los datos, de acuerdo a los métodos ya descritos. El significado se estableció en  $p < 0.05$  para todos los análisis. Aplicamos los efectos aleatorios bivariados en modelo para estimar métodos de efectos fijos para estimar Odds Ratio y su correspondiente intervalo de confianza de 95%.

## RESULTADOS

### Fragilidad en EPOC

#### Descripción de los estudios

Identificamos 12 estudios que cumplieran con nuestros criterios de selección, 7 de corte transversal, 4 estudios longitudinales y 1 estudio prospectivo aleatorizado (Figura 4)



**Figura 4:** Diagrama de flujo búsqueda y selección de los estudios

Los estudios seleccionados fueron llevados a cabo en Italia(83), Holanda(84), Reino Unido(85)(86), Japón(87), Estados Unidos(88), España(89)(90)(91)(92), Tailandia(93) y Polonia(28). Incluyeron 3.912 pacientes de los cuales 2.109 (53,9%) eran hombres y la el cálculo de medias combinadas arrojó que la edad promedio de la población en los estudios incluidos fue de 71,10 años DE 7,98 años [70,23-71,27], y el IMC promedio fue de 28,07 (DE 4,71) [IC (26,61- 29,528)]. En la tabla 4 se enlistan las características de los estudios seleccionados.

**Tabla 4:** Características de los estudios seleccionados.

Características de Estudios							
Autor (año)	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hombres n (%)	Edad (años±DE)	Criterios diagnósticos de EPOC	Línea de Base VEF <sub>1</sub> %(Litros)	Herramienta de medición
Gianluigi Galizia y cols; (2010)	ECT	1288	554 (43%)	74,2±6,3	GOLD	No evaluado	Sistema de estadificación de fragilidad (FSS)
Soo Kyung Park, y cols; (2013)	ECT	211	108 (51,2%)	70,65 ± 8,43	ATS	No evaluado	Modelo de fragilidad de Gobbens et al
Valenza, Marie Carmen (2015)	ECT	212	167 (78,7%)	71,5 ± 8,98	ATS	No evaluado	Índice de fragilidad modificado por Fried
Izabella Uchmanowicz (2016)	ECT	102	64 (62,75%)	63,2 ± 6,5	ATS	49% ±16,3 (1,36 L)	El indicador de fragilidad de Tilburg (TFI)
Gale, Nichola (2017)	ECT	520	270 (51,9%)	66,1 + 7,6	GOLD	60% + 19	Evaluación geriátrica integral (CGA) y un índice de fragilidad (FI-CGA)
Kusunose Masaaki (2017)	ECT	79	52	74,8 ±6,3	GOLD	69,3%± 20,4 (1,72 +- 0,56 L)	La lista de Kihon
Limpawattana Panita (2017)	ECT	121	112 (92%)	71,6 ± 9	GOLD	NA	Escala FRAIL
Lies Lahousse (2015)	ECP	402	229 (56,96%)	74,7 ± 5,6	GOLD	79,6%	Modelo de fenotipo de Fried
Maddocks, Matthew (2016)	ECP	816	484 (59,3%)	69,8 ± 9,7	GOLD	48,9%	Modelo de fenotipo de Fried
Francesc Medina-Mirapeix (2016)	ECP	103	96 (93,2%)	71 ± 9,1	GOLD	52,2%±15,2	La Escala Reportada de Fragilidad de Edmonton (REFS)
Roberto Bernabeu-Mora (2017)	ECP	103	96 (93,2%)	71,0 ± 9,1	GOLD	52,2% ±15,2	La Escala Reportada de Fragilidad de Edmonton (REFS)
Torres-Sánchez Irene (2016)	ECA	58	44 (72,1%)	69,75	ATS	Grupo de intervención 42,35% ±10,6 Grupo Control 39,2 ± 12,06	Índice Breve de Fragilidad

Abreviaciones: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, the criteria of the American Thoracic Society (ATS), Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio prospectivo aleatorizado, ensayo clínico simple ciego. (ECA)

### Análisis de calidad

- Estudios transversales:

Se encontraron 7 estudios transversales, de los cuales tras el análisis independiente por dos evaluadores y la realización de un consenso 6 estudios de buena calidad y solo 1 estudio de moderada calidad.

- Estudios de cohorte longitudinal:

De los 4 estudios de cohorte longitudinal encontrados, todos tenían una evaluación de la calidad buena.

### **Tabla 5:** Evaluación de la calidad Estudios de cohorte transversales

- Estudios Clínico Aleatorizado

Tenían una evaluación de la calidad buena.

**Evaluación de la Calidad Estudios transversales**

Autor (año)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Calificación de calidad (buena, regular o mala)		Comentarios adicionales (si es POBRE, por favor indique por qué):
Kusunose (2017)	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	9	9	GOOD
Limpawattana (2017)	SI	SI	NA	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	9	9	GOOD
Uchmanowicz (2016)	SI	SI	NA	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	8	9	GOOD
Valenza (2015)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NO	NO	SI	9	8	GOOD
Park (2013)	SI	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NA	NA	SI	NO	NO	SI	7	7	GOOD
Galicia (2010)	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NA	NO	NO	SI	9	9	GOOD
Gale (2017)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NA	SI	11	10	GOOD

**Evaluación de la Calidad Estudios de Cohorte**

Maddocks (2016)	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	9	9	GOOD
Medina-Mirapeix (2016)	SI	SI	NA	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	9	9	GOOD
Lahousse (2015)	SI	SI	NA	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	8	9	GOOD
Bernabeu-Mora (2017)	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NO	NO	SI	9	8	GOOD

1. ¿Fue la pregunta de investigación u objetivo en este documento claramente establecido? 2. ¿Estaba la población del estudio claramente especificada y definida? 3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%? 4. ¿Todos los sujetos fueron seleccionados o reclutados de poblaciones iguales o similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Los criterios de inclusión y exclusión para el estudio se especificaron previamente y se aplicaron uniformemente a todos los participantes? 5. ¿Estaba justificado el tamaño de muestra, la descripción de la potencia o la varianza y sus efectos? 6. Para los análisis en este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes del (los) resultado (s)? 7. ¿Era el marco de tiempo suficiente para que razonablemente se pudiera esperar una asociación entre la exposición y el resultado si este existía? 8. Para las exposiciones, ¿qué estudio examinó los diferentes niveles de exposición al resultado (por ejemplo, categorías de exposición o medidas como una variable continua)? 9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables e implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio? 10. ¿La (s) exposición (es) se evaluaron más de una vez? 11. ¿Las medidas de resultado están claramente definidas, son válidas, confiables y se implementan sistemáticamente en todos los participantes del estudio? 12. ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes? 13. ¿La pérdida durante el seguimiento después del inicio del estudio fue del 20% o menos? 14. ¿Se midieron las variables de confusión potenciales y se ajustaron estadísticamente por su impacto en la relación entre la (s) exposición (es) y los resultados?

**Tabla 6:** Evaluación de calidad estudio Clínico controlado:

Autor (año)	¿Fue la población del estudio aleatorizado?		¿Se describe el método de aleatorización y este método es adecuado?		¿El estudio se describe como doble ciego?		¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?		¿Se describen las pérdidas y los retiros?	
	SI	No	SI	No	SI	No	SI	No	SI	No
Torres-Sánchez Irene (2016)	SI		SI			No		NO	SI	

#### Prevalencia de Fragilidad en la EPOC

La prevalencia de fragilidad encontrada en los estudios seleccionados fue de 6,6% a 76%, siendo un amplio rango, teniendo en cuenta la diversidad de las características de la población estudiada y de las herramientas utilizadas para la medición de fragilidad. En los estudios longitudinales (84)(85)(89)(90) el rango de prevalencia vario de 10,2% a 53,5%. (Tabla 7)

**Tabla 7:** Prevalencia de fragilidad reportada en estudios de transversales y longitudinales en personas con EPOC frágiles, prefrágiles y sin fragilidad.

Autor (año)	Tipo de estudio	PREVALENCIA DE FRAGILIDAD			
		EPOC CON FRAGILIDAD	EPOC SIN FRAGILIDAD	PREFRAGILES CON EPOC	P
Gianluigi Galizia y cols; (2010)	ECT	49,90%	NR	NR	0,062
Soo Kyung Park, y cols; (2013)	ECT	58,7%	NR	NR	NR
Valenza, Marie Carmen (2015)	ECT	63,7%	NR	NR	P<0,001
Izabella Uchmanowicz (2016)	ECT	75,50%	24,50%	NR	NR
Kusunose Masaaki (2017)	ECT	21,50%	48,10%	30,45%	<0,05

Limpawattana Panita (2017)	ECT	6,6%	52%	41,30%	NR
Gale, Nichola (2017)	ECT	76%	NR	NR	NR
Lies Lahousse (2015)	ECP	10,2 %	38,6%	51,20%	P<0,001
Maddocks, Matthew (2016)	ECP	25,60%	10,00%	64,30%	P<0,001
Francesc Medina-Mirapeix (2016)	ECP	55,30%	26,20%	18,40%	NR
Roberto Bernabeu-Mora (2017)	ECP	55,30%	44,70%	NR	P<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio prospectivo aleatorizado, ensayo clínico simple ciego. (ECA)					

La asociación entre la fragilidad y el EPOC, se estudió inicialmente en el estudio de Galizia y cols, en el cual se evidenció que la prevalencia de fragilidad es 13% mayor en comparación a la población frágil sin EPOC (48,9% y 36,8% respectivamente), tomando en cuenta que la población evaluada tenía edad de entre 68 a 77,5 años lo que sugiere que la EPOC es un factor determinante para el desarrollo de fragilidad. (83)

Park y cols, reportó la fragilidad en la población con EPOC en un 58,7%, asociada a variables como la severidad de la gravedad de la enfermedad y la fatiga, que generan inactividad física, deterioro de la fuerza muscular y pérdida de la independencia, lo que finalmente lleva al desarrollo de fragilidad.(88)

Los estudios que mayor prevalencia de fragilidad y EPOC reportaron fueron los estudios transversales de Uchmanowicz y cols(28). y Gale y cols.(86) llevados a cabo en Polonia y Reino Unido. El primero (28) incluyó 102 pacientes de  $63,2 \pm 6,5$  años, y evaluaron fragilidad con el modelo de Tilburg frailty indicator (TFI) y EPOC según los criterios de ATS, clasificando los pacientes según la severidad de la enfermedad según grados de GOLD 2015(94), con una mayor proporción de pacientes en severidad grado II (37%) y III (52%), concluyendo que los pacientes de edad avanzada con EPOC grave son más propensos a la fragilidad. Así mismo, en el estudio de Gale y cols.(86) la prevalencia de fragilidad en pacientes con EPOC fue de 76% en comparación con 13% en pacientes sanos, en una población de  $66,1 + 7$  años, con EPOC diagnosticado por los criterios GOLD y fragilidad evaluada según el modelo The comprehensive geriatric assessment (CGA) and a Frailty Index (FI-CGA), documentando que los pacientes frágiles eran los más jóvenes, tenían peor función pulmonar medida por  $VEF_1$ , tenían mayor índice de masa corporal, lenta velocidad de la marcha, presentaban mayor número de exacerbaciones, múltiples comorbilidades, síntomas severos medidos por la escala CAT y peor calidad de vida evaluada por la escala SGRQ, todos  $P < 0,05$ (86).

El estudio de cohorte realizado por Lies Larhousse y cols.(84), encontró que la prevalencia de fragilidad en pacientes de 69 a 80 años con EPOC fue de 10,2%, en comparación con 38,6% en personas con EPOC no frágiles, ajustados por edad, sexo, tabaquismo, uso de corticosteroides y comorbilidades los participantes con EPOC tuvieron una prevalencia de fragilidad más del doble (OR 2,2, IC del 95%: 1,34-3,54,  $p = 0,002$ ) y en el seguimiento a 16 años la prevalencia de la fragilidad aumentó significativamente (OR 2,4, IC 95%: 1,52-3,86,  $p < ,001$ ) en los participantes con EPOC, con determinantes dados por la limitación grave del flujo de aire, disnea y las exacerbaciones frecuentes. Maddocks y cols,(85) por su parte documentó la prevalencia de fragilidad en EPOC 25,6% en una población inglesa (IC 95% 22,7 a 28,7). La presentación de fragilidad aumentó con la edad, la severidad de la EPOC medido por GOLD, el puntaje de la escala mMRC para la severidad de la disnea y la carga de comorbilidad ajustada por edad  $P \leq 0,01$ . Se realizó una intervención en rehabilitación pulmonar e identificaron que los pacientes frágiles tenían el doble de probabilidades de no completar el programa [OR ajustado 2,20; IC95%(1,39 - 3,46)  $P = 0,001$ ], a menudo debido a

una exacerbación y / o ingreso hospitalario; Y los resultados posteriores a la rehabilitación favorecieron a los pacientes frágiles, con menores puntajes en la escala mMRC, el rendimiento del ejercicio, el nivel de actividad física y el estado de salud ( $P < 0,001$ ). Después de la rehabilitación el 61,3% pacientes previamente frágiles, no cumplían con los criterios del caso para la fragilidad(85).

La pre-fragilidad fue caracterizada en 2 estudios transversales(87)(93), desarrollados en Japón y Tailandia. Ambos fueron publicados en 2017 y evaluaron EPOC con los criterios GOLD. Reportaron la prevalencia de pre-fragilidad en 30,45% y 41,3% respectivamente en poblaciones con grupos etarios similares. En ambos se documentó diferencias significativas con respecto a las personas frágiles en variables como  $VEF_1$  (% pred) y la disnea, con peores puntajes en las escalas evaluadas en los pacientes con EPOC.

#### Criterios Diagnósticos de EPOC y fragilidad:

Los criterios diagnósticos utilizados para la definición del paciente de EPOC fueron según The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines (94) y The criteria of the American Thoracic Society (ATS) (95). Se encontraron 7 y 4 estudios que los evaluaban respectivamente; solo un estudio (83) incluyó participantes con diagnóstico de EPOC en historias electrónicas o que habían recibido tratamiento específico para EPOC. Todos los estudios tenían como criterio principal para el diagnóstico de EPOC los hallazgos restrictivos en la espirometría validados según cada herramienta y la sintomatología asociada.

Los modelos y los dominios utilizados para definir la fragilidad variaron según el estudio, por lo que para el análisis de asociación se agruparon los estudios longitudinales por modelo de evaluación de fragilidad, tomando como referencia los criterios de Fried y cols.(the Fried phenotype model)(96) y los criterios de Edmonton (The Reported Edmonton Frail Scale).(97) (Tabla 8).

**Tabla 8:** Descripción de modelos de evaluación de fragilidad y sus dominios.

<b>DOMINIO</b>	Pérdida de peso o alteración nutricional	Cansancio o fatiga	Fuerza de prensión	velocidad de la marcha o movilidad	Actividad Física	independencia funcional	continencia	Percepción de salud	Estado de ánimo o emocional	Estado mental o cognición	calidad de vida	Alteraciones sensoriales	uso de medicamentos o comorbilidades	apoyo social	Ambiente
<b>HERRAMIENTA</b>															
The Fried phenotype model	x	x	x	x											
Frailty index modified by Fried	x	x	x	x											
Fried's approach VACS index score:	x	x	x	x											
Frail Scale	x	x		x	x								x		
Gobbens Frailty's model	x		x	x	x	x			x	x		x		x	
The Kihon Checklist	x	x			x			x	x	x				x	
Frailty Staging System (FSS)	x					x	x	x		x	x	x		x	x
The Tilburg frailty indicator (TFI)	x					x		x		x	x			x	x
The reported Edmonton Frail Scale (REFS)	x					x	x	x	x	x			x	x	
The Brief Frailty Index:	x					x			x	x				x	

### Relación entre Fragilidad y EPOC: Estudios longitudinales

Se llevó a cabo el análisis de asociación de fragilidad y EPOC, utilizando los estudios longitudinales de cohortes encontrados en la revisión (84), (85), (89) y (90). Se recopilaron los OR reportados por estos estudios. Dado que se evaluaron utilizando diferente modelo de fragilidad se agruparon en dos modelos: En el modelo 1 se evaluaron los estudios que diagnosticaron fragilidad utilizando los criterios de Fried y cols(96), encontrando una asociación entre el desarrollo de Fragilidad en personas con EPOC de 2,29 [OR 2,29 IC95% (1,17-4,49), P 0,0035]. En el modelo 2 se evaluaron los estudios que diagnosticaron fragilidad utilizando el modelo de Edmonton(97), encontrando una relación en el desarrollo de fragilidad en personas con EPOC de 6,58 [OR 6,58 IC 95%(3,50-12,35) P 0,007]. Se realizó, además, un análisis de riesgo unificado encontrando una asociación de 4,023 [OR 4,023 IC95% (2,53-6,36) P 0,001].

Los estudios incluidos en el modelo 1 se llevaron a cabo en Holanda (84) y Reino unido (85), incluyeron población anciana con un promedio de edad de  $72,25 \pm 7,65$  años, con proporción similar en sexo y raza. En el estudio de Matthew Maddocks y cols(85). la población tenía un VEF<sub>1</sub> de base de 46,3% en la población con EPOC y fragilidad, en comparación 79,6% que reportada en el estudio de Lies Lahousse y cols(84). Ambos estudios reportaban altas tasas de comorbilidades asociadas y solo en el estudio de Maddocks y cols(85). se realizó una intervención en rehabilitación. Con una prevalencia de 10,2% en el estudio de Lahousse y cols.(84) y 25,6% en el estudio Maddocks y cols(85). En el análisis de estos se determinó que las personas con EPOC tenían 2,29 veces más riesgo de desarrollar Fragilidad.

En el modelo 2 que evalúa fragilidad según el modelo de Edmonton y cols.(97) los estudios se llevaron a cabo en población española(89)(90). Ambas poblaciones evaluadas tenían en promedio  $71 \pm 9,1$  años, para el diagnóstico de EPOC se utilizaron los criterios GOLD, el 92,3% de ambas poblaciones eran hombres y el VEF<sub>1</sub> fue similar, con una prevalencia de fragilidad en pacientes con EPOC de 53,3%. Al realizar el análisis se determinó que las personas con EPOC tenían 6,58 veces más riesgo de desarrollar fragilidad si eran evaluadas según el modelo de Edmonton y cols(97).

**Tabla 9:** Asociación entre fragilidad y EPOC

Modelo	Estudio	Variable estudiada	OR	IC Menor	IC Mayor
1	Maddocks, Matthew (2016) Multivariado	Fragilidad EPOC	2,195	1,392	3,463
1	Lies Lahousse (2015)	Fragilidad EPOC	2,4	1,52	3,86
		<b>OR Combinado</b>	2,29	1,17	4,49
2	Francesc Medina-Mirapeix (2016) Univariado	Fragilidad EPOC	5,75	1,75	18,86
2	Francesc Medina-Mirapeix (2016) Predictores	Fragilidad EPOC	3,97	0,13	13,92
2	Roberto Bernabeu-Mora (2017)	Fragilidad EPOC	7,2	13,92	24
		<b>OR Combinado</b>	6,58	3,50	12,35
		<b>OR unificado</b> [P 0,001].	4,023	2,53	6,36

### Función Pulmonar

La media combinada de VEF<sub>1</sub> en todos los estudios seleccionados fue de 42,3% [(DE 16,08) IC (42,0-42,61)] en pacientes con EPOC y fragilidad. Sin embargo, la asociación entre fragilidad y el compromiso en la función pulmonar solo se ha estudiado en 4 estudios encontrados: dos estudios transversales(87)(86) y dos estudios longitudinales de cohorte(85)(90). En los 4 estudios se evidenció que la función pulmonar medida por VEF<sub>1</sub>, es menor en los pacientes frágiles con EPOC, respecto a aquellos que no son frágiles.

El estudio de Masaak Kusunose y cols. comparó la medida del VEF<sub>1</sub> en pacientes frágiles con EPOC y aquellos no frágiles en poblaciones de características similares en edad, comorbilidades, tratamiento y tiempo de evolución del EPOC, encontrándose diferencia en el VEF<sub>1</sub> del 12% en ambos grupos(87). En el estudio de Gale y cols, se evidencio una diferencia estadísticamente significativa de la medida del VEF<sub>1</sub> en paciente frágiles con EPOC y no frágiles en una población de 66,1 años con un VEF<sub>1</sub> de 53% ± 18 vs 60% ± 19 respectivamente (P=<0,001).

En el estudio Maddocks y cols, posterior a la intervención en rehabilitación pulmonar por 8 semanas de ejercicio ambulatorio de 20 sesiones supervisadas comprendieron 1 hora de ejercicio y 45 min de educación multidisciplinario, no encontró mejoría en VEF<sub>1</sub>% [OR 0,995 IC95%(0,987 – 1,002), P= 0,15(85)]. Por otro lado, Roberto Benabeu y cols. comparó las variables determinantes para reingreso en paciente con EPOC frágiles y determinó que el VEF<sub>1</sub> no es un factor predictor de reingreso hospitalario P 0,950(90).

## Síntomas

Se documentó que el síntoma predominantemente evaluado fue la disnea, con las escalas: CAT, D-12, *Dyspnea of effort* %, mMRC score y *CRQ dyspnea score*. En tres estudios transversales (83)(86) (87) se presentaban peores puntajes en las escalas de medición de disnea en aquellos con Fragilidad y EPOC, lo que puede generar una asociación entre la condición de fragilidad y la severidad de la disnea en la EPOC. La escala CAT fue reportada en dos estudios (87) y (86) mostró que la severidad de la disnea es un factor determinante en fragilidad y calidad de vida.

En el estudio de Maddocks y cols, posterior al programa de rehabilitación se observaron mejoras significativas en los pacientes frágiles con EPOC en disnea medida por MRC con disminución de 1,4 puntos con respecto a la medida basal [-1,4 puntos (-1,1 a -1,78 P <0,001)] , fuerza de agarre medida por dinamometría con aumento de 1,6 kg de fuerza [1,6 (1,0 a 2,3) P <0,001]] ,en la prueba de caminata (the incremental shuttle walk test ISWT) se incrementó el recorrido en 145,9 metros [(108,6 metros a 183,2 metros)P <0,001], y en la escala CAT ocurrió disminución de 7,3 puntos en la escala [-7,3 puntos (-9,7 a -4,8. P <0,001)]. Por otro lado, también evaluaron el compromiso afectivo asociado el EPOC, demostrando que los pacientes frágiles con EPOC presentaban mayores puntajes en la escala HARP de depresión, en comparación con los no frágiles (8,2+/- 4,0 vs 4,1 +/- 2,7 P<0,001).(85)

Solo el estudio de Galizia y cols.(83) describió el compromiso a nivel cognitivo en los pacientes con fragilidad y EPOC, documentando un puntaje menor de Minimental MMSE en personas frágiles con EPOC, en comparación con personas no frágiles 22,3 +/- 5,43 y 27,1±2,9 respectivamente (P <0,001). Así mismo realizaron evaluación del estado afectivo de los pacientes con EPOC, identificando mayor puntaje en la escala de depresión geriátrica (GDS) con 15,9 +/- 5,73 puntos en pacientes con frágiles con EPOC, en comparación con 10,3±5,7 puntos en pacientes no frágiles (P<0,001).(83)

Solo el estudio de Roberto Bernabeu y cols, reportó las variables asociadas a reingreso hospitalario a 90 días, e identificó que la fragilidad severa siguió siendo un factor de riesgo independiente para la readmisión de 90 días (OR 5,19; IC 95%: 1,26-21,50). La edad, el número de hospitalizaciones por exacerbaciones en el año anterior y la duración de la estadía también fueron significativas. (90)

## Exacerbaciones:

El estudio de cohorte de Maddocks y cols.(85) reportó la asociación de la presentación de exacerbaciones con la presencia de fragilidad en EPOC, identificando un aumento en un 11% de los episodios de exacerbación en paciente con EPOC frágiles vs no frágiles (45%- 34,1%, P<0,001) en

una población evaluada ambulatoriamente, sin comorbilidades cardiovasculares, con disnea leve de base.(85) Por su parte Lahousse y cols. encontró que los participantes con exacerbaciones frecuentes de EPOC presentaban un aumento de 4,4 veces el riesgo de ser frágiles en comparación con los participantes sin EPOC (OR 4,4, 95% IC: 1,41-14,04, p <0,011).(84)

Calidad de vida:

La calidad de vida es uno de los determinantes importantes evaluados como factor pronóstico en las enfermedades crónicas. En la búsqueda realizada tres artículos (87), (86) y (91) evaluaron calidad de vida en el contexto de pacientes con EPOC frágiles. Kusunose Masaaki y cols(87) y Gale, Nichola y cols.(86) evaluaron calidad de vida utilizando la escala de St George´s Cuestionnaire (SGRQ), que consiste en un cuestionario que evalúa el compromiso que generan los síntomas del EPOC, su severidad y el compromiso funcional que genera la EPOC con una puntuación de 0 a 100, con peor significancia en mayor puntaje. Se encontró una diferencia de 32,1 puntos y 24 puntos respectivamente al comparar el puntaje en los pacientes con EPOC frágiles y no frágiles (P: < 0,005 y <0,001 respectivamente). (Tabla 10)

**Tabla 10:** Calidad de vida medida con la escala St. George en estudios con pacientes con EPOC frágiles y no frágiles

Autor (año)	Tipo de estudio	ESCALAS	CALIDAD DE VIDA		
			EPOC CON FRAGILIDAD	EPOC SIN FRAGILIDAD	P
Kusunose Masaaki (2017)	ECT	Cuestionario St George´s (SGRQ)	45,9 +/- 19,0	13,8 +/- 10,1	< 0,005
Gale, Nichola (2017)	ECT	Cuestionario St George´s (SGRQ)	69 (57–78)	45 (31–58)	<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT)					

Por otro lado, el único estudio clínico controlado encontrado (91) documentó un puntaje de SGRQ  $52,47 \pm 7,41$  en el grupo de intervención y  $55,78 \pm 9,56$  en el grupo control previo a la intervención (P = 0,368), pero no evaluó esta variable posterior a la intervención por lo que no se pudo determinar si el ejercicio genera cambios a nivel de la calidad de vida. (91)

Comorbilidades:

Dado que la prevalencia de fragilidad se ha visto asociada al proceso de envejecimiento y al compromiso sistémico generado por las enfermedades crónicas, la presencia de múltiples comorbilidades se ha visto asociada al desarrollo de fragilidad en la población general(98). En la búsqueda realizada se seleccionaron 3 estudios que incluían la evaluación de las comorbilidades

como determinantes en el desarrollo de fragilidad en personas con EPOC(83)(85)(90). Como se puede ver en la tabla 11 los índices de comorbilidades en aquellos frágiles tenían mayor puntuación.

**Tabla 11:** Evaluación de las comorbilidades en estudios de población con EPOC frágil y sin fragilidad.

Autor (año)	Tipo de estudio	ESCALAS	COMORBILIDADES		
			EPOC CON FRAGILIDAD	EPOC SIN FRAGILIDAD	P
Gianluigi Galizia y cols; (2010)	ECT	Índice de Charlson	3,33 +/- 1,86	2,0±1,3	<0,001
Maddocks, Matthew (2016)	ECP	Índice de Charlson	4,4 (1,6)	4,4 (1,6)	0,57
Roberto Bernabeu-Mora (2017)	ECP	Índice de Comorbilidades	1,96 +/- 1,23	1,3 +/-2,1	P<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP)					

#### Capacidad funcional y Ejercicio

Valenza y cols.(92) evaluaron los niveles de actividad física en las personas con EPOC exacerbado, estable y un grupo sano, medida mediante la escala de actividad física Baecke modificada que incluye elementos sobre actividades del hogar, deportes y actividades de tiempo libre, como reflejo del estilo de vida sedentario, que fue validada en español en pacientes con EPOC. Concluyeron que la actividad física baja fue un predictor de fragilidad en los pacientes con EPOC, en especial durante las exacerbaciones, generando diferentes puntos de corte en la escala de Baecke. Además, determinaron que un puntaje menor de 3,54 puntos en pacientes con exacerbación de EPOC o menor de 3,88 puntos en pacientes con EPOC estable, en comparación con pacientes sanos con puntaje menor de 3,5 tenían significancia estadística para el diagnóstico de fragilidad (P=0,005). Así mismo, reportó que la disminución de la movilidad, la baja velocidad de la marcha, y actividad física limitada contribuyen a una alta prevalencia de la fragilidad en la EPOC, la cual fue del 63%(92).

En la tabla 12 se puede apreciar dos estudios transversales (86),(85) que evaluaron la velocidad de la marcha medida en pacientes frágiles con EPOC y no frágiles, por medio de la prueba de la caminata en 6 minutos y *The incremental shuttle walk test* (ISWT). Se pudo concluir que las personas frágiles con EPOC tenían menor capacidad de la marcha en distancia recorrida con respecto a aquellos no frágiles, con datos estadísticamente significativos. (Tabla 12).

**Tabla 12:** Velocidad de la marcha como medida de actividad física en estudios de pacientes con EPOC frágiles y no frágiles.

Autor (año)	Tipo de estudio	ESCALAS	ACTIVIDAD FISICA		
			EPOC CON FRAGILIDAD	EPOC SIN FRAGILIDAD	P
Gale, Nichola (2017)	ECT	6MWD (m)	2, 44 + 1,13	366 + 113	<0,001
Maddocks, Matthew (2016)	ECP	ISWT (m)	89,5m	168,3m	<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP)					

Torres Sanchez y cols. realizaron un estudio clínico controlado que analizó el efecto de una intervención del ejercicio usando un pedal de ejercicio en pacientes con fragilidad y EPOC en una población hospitalizada y encontró que posterior a la intervención los pacientes presentaban una mejoría en la capacidad de la marcha, medida por el monitoreo de la actividad mientras estaban despiertos los participantes con la banda *Sense Wear Arm (BodyMedia, Inc. Pittsburgh, EE. UU.)*, los sujetos realizaron el seguimiento durante 24 horas en el número de pasos recorridos. En el grupo frágil con EPOC de la intervención el número de pasos caminados aumento 1162,5 pasos ( $p < 0,05$ ). (91)

#### Mortalidad

En el estudio de Soo Yung Park y cols, la probabilidad ajustada por edad para la mortalidad demostró ser 4,8 para las mujeres y 6,9 para los hombres en un grupo frágil en comparación con el grupo no frágil, en el contexto de EPOC con multimorbilidad.(88)

Por su parte, Gian Luca Galizia y cols, realizaron un seguimiento durante 12 años de personas frágiles con y sin EPOC, con mortalidad del 48,1% en sujetos sin EPOC en comparación con 60,7% en sujetos con EPOC ( $p < 0,001$ ). El análisis multivariado mostró que tanto el EPOC [HR = 1,34; IC 95%( 1,02-1,81);  $p = 0,042$ ] y la fragilidad (HR = 1,69 IC 95% (1,42-2,00);  $p < 0,001$ ) fueron predictores de mortalidad a largo plazo. La fragilidad aumentó el riesgo de mortalidad a largo plazo en pacientes con EPOC en un 80% (HR = 1,80; IC del 95% = 1,28-2,53;  $P < 0,001$ ). (83)

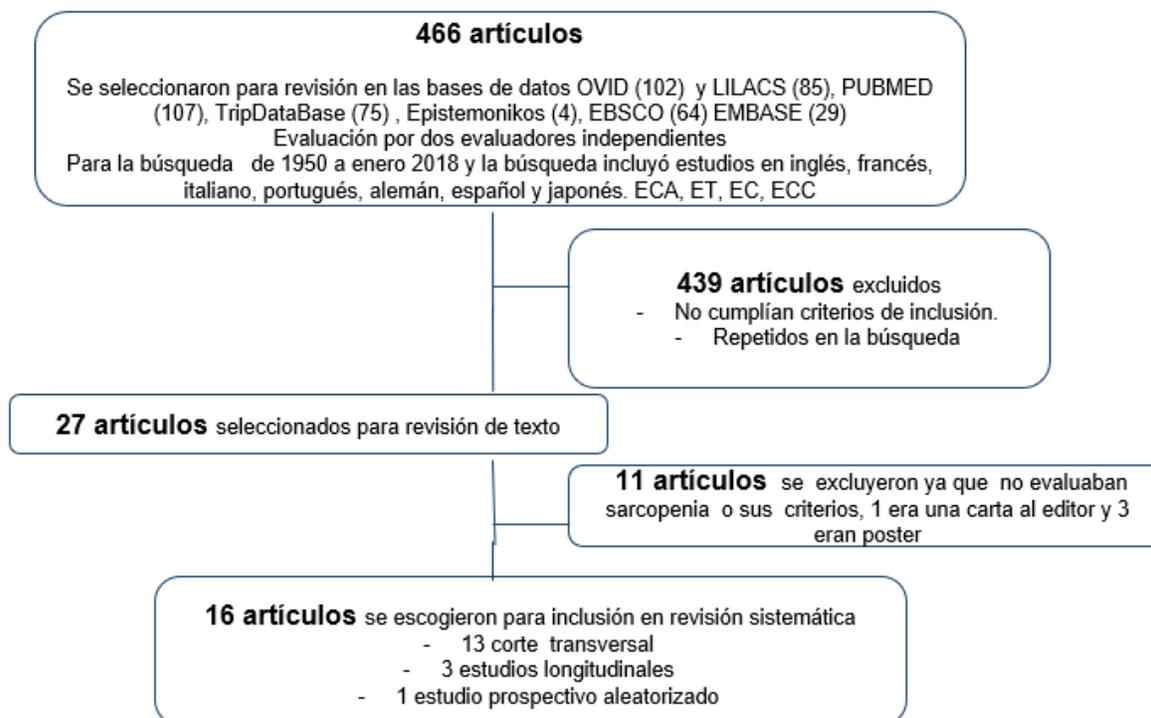
Lahousse y cols, documentaron que en aquellos sujetos frágiles la mortalidad fue del 11,0% en comparación con aquellos no frágiles (3,8%) y participantes frágiles con EPOC tenían una supervivencia significativamente peor en comparación con los participantes sanos (sin EPOC, sin

fragilidad) [HR 2,73, IC del 95%:( 1,07- 6,94), p = 0,035; ajustado por edad, sexo, tabaquismo y comorbilidad], además, encontraron que los determinantes más importantes de la mortalidad en los pacientes con EPOC eran fragilidad, el VEF<sub>1</sub>% predicho y las comorbilidades, [HR 4,03, IC del 95%:(1,22-13,30), P= 0,022 en comparación con el no frágil], [HR 0,97, IC 95%:( 0,95-1,00), P = 0,024] y [HR 1,93, IC 95%:( 0,88-4,24),P = 0,101] respectivamente. (84)

## Sarcopenia Y EPOC

### Descripción de los Estudios:

Se seleccionaron 16 estudios que cumplían con nuestros criterios de selección Los estudios seleccionados fueron llevados a cabo en Corea (99)(100)(17)(101)(60), Países Bajos (102)(103)(104)(105), Italia(106)(107), Brasil (108)(109), Reino Unido (110), Tailandia (111) y Rumania (112). La figura 5 muestra las características de la búsqueda realizada (Figura 5).



**Figura 5:** Diagrama de flujo búsqueda y selección de los estudios de sarcopenia y EPOC

Se incluyeron 7.873 pacientes, de los cuales 5.215 eran hombres (66,2%) y la edad promedio fue de 68,33 +/- 7,95. Se realizó un el cálculo de medidas fijas arrojo que la edad de la población en los estudios incluidos fue 62,89 años DE 7,523 años [ IC95% (60,01-65,77) P=0,46]. El índice de masa corporal fue evaluado como medida fija en 15 de los estudios seleccionados que compararon pacientes con EPOC con y sin sarcopenia, correspondiendo a 21,438 kg/m<sup>2</sup> DE 3,437 (IC95% 19,71-23,15 P= 0,76) y 25,44 kg/m<sup>2</sup> DE 4,56 (IC 95%24,24-26,65 P=0,37) respectivamente, evidenciando que el estado nutricional de los pacientes con EPOC sarcopénicos es peor que aquellos sin sarcopenia. Las características de los estudios encontrados se muestran en la tabla 13.

**Tabla 13:** Características de los estudios seleccionados de sarcopenia y EPOC.

Características de Estudios seleccionados											
Autor (año)	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hombres (%)	Edad (años ±DE)	Criterios diagnósticos de EOC	Línea de Base VEF <sub>1</sub> (ml-%)	Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Criterios de Sarcopenia	Herramientas de Evaluación	Medición de la composición corporal	Otros
Koo H-K. (2014)	ECT	574	574 (100%)	67,2 ± 1,1	Criterios GOLD	76,2 ± 1,3	24,9 ± 0,3	NR	SMI (ASM/weight (Kg)*100) ASM	DEXA	Instrumento EuroQOL (EQ-5D). Cuestionario Respiratorio de San Jorge (SGRQ) Escala MMRC (caminar, bañarse y actividades diarias)
Gologanu (2014)	ECT	36	33 (91,6%)	65,6 ± 7,5	Antecedentes de exacerbaciones de la EPOC fueron grabados desde archivos médicos	5,7 ± 14,5	27,5 ± 6,1	NR	IMC FFMI, ASMI 6MWD tests	BIA	Escala CAT
Van de Bool (2015)	ECT	505	288 (57%)	62,83 ± 6,6	Criterios GOLD.	51 ± 12,36	25,63 ± 5,24	NR	ASMI FFMI, 6MWD test	DEXA	NA
Chung (2015)	ECT	1039	760 (73,14%)	64,5 +/- 9,5	Criterios GOLD	76,4% ± 16,65	2,4 ± 3	NR	ASM/Ht <sup>2</sup> BM	DEXA	NR
Lemos (2015)	ECT	91	41 (45,05%)	67,4 ± 8	Criterios GOLD	NR	22,2 ± 4,9	Newman et al	ALM SMI	DEXA	NR
Hwang JA (2016)	ECT	777	777 (100%)	63,9 ± 10,6	Criterios GOLD	76.3 ± 15,9 (2,43 ± 0,62)	23,4 ± 2,8	NR	ASMI FMI	DEXA	NR

Van de Bool (2016)	ECT	94	57 (58,4 %)	68 ± 7,5	Criterios GOLD.	42,1 (33,0 - 49,3)	23,5 (20,6 - 25,7)	EWGSOP :	ASMI, FFMI, 6MWD test	DEXA	NR
Lee (2016)	ECT	858	226 (79,0 %)	67,37 ± 8,13	Criterios GOLD.	74,15% ± 17,45 (2,09L ± 0,64)	21,40 ± 2,27	AWGS	ASMI, BMI	DEXA	Instrumento EuroQOL (EQ-5D). EQ-5D r
Blasioa, Francesca (2017)	ECT	263	185 (70,3 %)	69,8 ± 8,0	Criterios GOLD	30,9 % ± 12,5A	21,4 ± 3,3	EWGSOP	BMI, FFM, SM, 4MGS FFMI	BIA	NA
Kwang Byun, Min, (2017)	ECT	80	67 (83,8 %)	68,4± 8,9	Criterios GOLD.	58±13,9	21,1±1,7	EWGSOP	SMMI, HGS 6 MWD, FMI FFMI	BIA	Consejo de investigación médica modificado [mMRC], índice BODE, cuestionario de evaluación de la EPOC (CAT)
Limpawattana, Panita (2017)	ECT	121	112(92,6%)	70 ± 9	Criterios GOLD.	NR	NR	AWGS	FFMI, BMI, ASMI HGS 6-MWD	DEXA	Escala Modified Medical Research Council (MMRC)
Lemos, Tatiana (2018)	ECT	121	52 (42,9 %)	67,9 ± 8.	Criterios GOLD.	NR	26,5 ± 6,2	Fundación para el Instituto Nacional de Salud (FNIH)	BMI, RSMI, ALM, BMI, (ALM/BMI) 4MGS	DEXA	Escala modificada de disnea del Consejo de Investigación Médica (mMRC) escala, prueba de evaluación de EPOC (CAT) y 6- prueba de caminata mínima, índice BODE
Jones (2015)	ECC	622	354 (56,91 %)	77 ± 8,5	Criterios GOLD.	42,57% ± 18,12	20,02 ± 4,725	EWGSOP	SMI, HGS 4MGS	BIA	La prueba de caminata incremental (ISWT) Cuestionario de San Jorge (SGRQ), el índice de pronóstico compuesto iBODE (índice de masa corporal, obstrucción del flujo de aire, disnea y ejercicio, capacidad del índice de Charlson)

Cebron Lipovec (2016)	ECP	112	78 (66 %)	66 ± 8	Criterios GOLD.	38 ± 14	25 ± 5	NR	ASMI	DEXA	Prueba caminata de 6 minutos(6MWT) según el protocolo estandarizado. Calidad de vida (QoL) fue determinado a través del Cuestionario Respiratorio de San Jorge (SGRQ)
Joppa (2016)	ECP	2548	1586 (62,2 %)	63,5 ± 8,05	Criterios GOLD.	59,15 ± 15,8	25,7 ± 4,5	NR	FFMI FMI	BIA	Parámetros de espirometría forzada postbroncodilatador y la distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) - el Cuestionario Respiratorio de San Jorge (SGRQ)
Dal Negro (2010)	ECA	32	25 (78%)	75±7	No reporta	0,87 L ± 0,18	20,2 ± 1,6	NR	FFM	IBCA	The dyspnea score (MRC scale, cognitive function (Mini Mental State Examination; MMSE), health status (Cuestionario St. George's Respiratory; SGRQ)

Abreviados: GOLD: Iniciativa Global para las Guías de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, FFM: masa libre de grasa ,IMC: índice de masa muscular esquelética, FFMI: índice de masa libre de grasa, FMI: índice de masa grasa, ASMI: índice de masa muscular esquelética apendicular , 6MWD pruebas: 6 minutos a pie distancia, 4MGS: la velocidad de 4 metros de paso, ASM: Masa muscular esquelética apendicular, ASM / Ht2: Masa muscular esquelética dividida por la altura al cuadrado, ALM: altura de ajuste y la masa magra apendicular, RSMI : índice relativo de masa muscular esquelética, SMI: índice de músculo esquelético, SM: masa muscular esquelética, HGS: fuerza de la empuñadura se midió mediante dinamómetro, DXA: absorciometría de rayos X de energía dual, BIA: impedancia bioeléctrica, FNIH: Fundación para el Instituto Nacional of Health, EWGSOP: Grupo Europeo de Trabajo Internacional sobre Sarcopenia en Personas Mayores, AWGS: The AsiaWorking Group for Sarcopenia, IBCA: análisis impedentiométrico de la composición corporal, Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio prospectivo aleatorizado, ensayo clínico simple ciego. (ECA), Estudio de Casos y Controles

Análisis de la Calidad de los estudios seleccionados

- Estudios transversales: 12 estudios cumplieron criterios para buena calidad
- Estudios de cohorte transversal: 2 estudios presentaban buena calidad tras la evaluación

**Tabla 14:** Evaluación de la calidad estudios transversales y longitudinales de cohorte.

Autor (año)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Calificación de calidad (buena, regular o mala)	
Hwang JA (2016)	SI	NA	SI	NO	SI	NA	NA	SI	BUENO	BUENO						
Koo H-K. (2014)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NA	NA	SI	NO	SI	NA	NA	SI	BUENO	BUENO
Van de Bool (2016)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	BUENO	BUENO
Gologanu (2014)	SI	SI	NO	SI	NO	NA	NA	NA	SI	NA	SI	NA	NO	SI	REGULAR	REGULAR
Chung (2015)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NA	NA	SI	NO	SI	NO	NA	SI	BUENO	BUENO
Lemos (2015)	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NA	NA	SI	NO	SI	NO	SI	SI	BUENO	BUENO
Van de Bool (2015)	SI	SI	NA	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NA	SI	SI	REGULAR	REGUAR
Lee (2016)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	BUENO	BUENO
Blasioa (2017)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NA	SI	SI	BUENO	BUENO
Kwang (2017)	SI	SI	SI	SI	NA	SI	NA	SI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	BUENO	BUENO

Limpawattana (2017)	SI	BUENO	BUENO													
Lemos, (2018)	SI	SI	NA	SI	NA	NA	SI	BUENO	BUENO							

**Evaluación de la Calidad Estudios de Cohorte Longitudinales**

Jones 2015	SI	BUENA	BUENA														
Cebon (2016)	SI	NO	SI	SI	SI	BUENA	BUENA										
Joppa (2016)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NA	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	BUENA	BUENA

1. ¿Fue la pregunta de investigación u objetivo en este documento claramente establecido? 2. ¿Estaba la población del estudio claramente especificada y definida? 3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%? 4. ¿Todos los sujetos fueron seleccionados o reclutados de poblaciones iguales o similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Los criterios de inclusión y exclusión para el estudio se especificaron previamente y se aplicaron uniformemente a todos los participantes? 5. ¿Estaba justificado el tamaño de muestra, la descripción de la potencia o la varianza y sus efectos? 6. Para los análisis en este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes del (los) resultado (s)? 7. ¿Era el marco de tiempo suficiente para que razonablemente se pudiera esperar una asociación entre la exposición y el resultado si este existía? 8. Para las exposiciones, ¿qué estudio examinó los diferentes niveles de exposición al resultado (por ejemplo, categorías de exposición o medidas como una variable continua)? 9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) fueron claramente definidas, válidas, confiables e implementadas de manera consistente en todos los participantes del estudio? 10. ¿La (s) exposición (es) se evaluaron más de una vez? 11. ¿Las medidas de resultado están claramente definidas, son válidas, confiables y se implementan sistemáticamente en todos los participantes del estudio? 12. ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes? 13. ¿La pérdida durante el seguimiento después del inicio del estudio fue del 20% o menos? 14. ¿Se midieron las variables de confusión potenciales y se ajustaron estadísticamente por su impacto en la relación entre la (s) exposición (es) y los resultados?

- Estudio de casos y controles: un único estudio presento una evaluación de calidad buena

**Tabla 15:** Evaluación de la calidad de estudio de casos y controles

<b>Autor (año)</b>	<b>1. ¿Fue la pregunta de investigación u objetivo en este documento claramente planteada?</b>	<b>2. ¿Estaba la población del estudio claramente especificada y definida?</b>	<b>3. ¿Los autores incluyen una justificación en el tamaño de muestra?</b>	<b>4. ¿Todos los sujetos fueron seleccionados o reclutados de poblaciones iguales o similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Los criterios de inclusión y exclusión para estar en el estudio se especificaron previamente y se aplicaron uniformemente a todos los participantes?</b>	<b>5. ¿Las definiciones, los criterios de inclusión y exclusión, los algoritmos o los procesos utilizados para identificar o seleccionar casos y controles son válidos, confiables y se implementaron sistemáticamente en todos los participantes del estudio?</b>	<b>6. ¿Los casos estaban claramente definidos y diferenciados de los controles?</b>	<b>7. Si se seleccionó menos del 100 por ciento de los casos y / o controles elegibles para el estudio, ¿se seleccionaron aleatoriamente los casos y / o controles entre los elegibles?</b>	<b>8. Fueron descritos los controles?</b>
Jones 2015	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

<b>Autor (año)</b>	<b>9. Fueron capaces de confirmar que la exposición/riesgo ocurrió después del desarrollo de la condición o evento en los casos?</b>	<b>10. ¿Las medidas de exposición / riesgo están claramente definidas, son válidas, confiables y se implementan consistentemente (incluido el mismo período de tiempo) en todos los participantes del estudio?</b>	<b>11. ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes?</b>	<b>12. Fueron las variables de confusión ajustadas en el análisis estadístico?</b>	<b>Calificación de calidad (buena, regular o mala)</b>	
					<b>Calificador # 1 iniciales:</b>	<b>Calificador # 2 iniciales:</b>

Jones 2015	SI	SI	SI	SI	BUENA	BUENA
---------------	----	----	----	----	-------	-------

- Estudio de clínico aleatorizado: 1 estudio clínico aleatorizado presento una evaluación de la calidad buena

**Tabla 16:** Evaluación de la calidad estudio clínico controlado

Herramienta de evaluación de calidad para ensayos clínicos										
Autor (año)	¿Fue la población del estudio aleatorizado?		¿Se describe el método de aleatorización y este método es adecuado?		¿El estudio se describe como doble ciego?		¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?		¿Se describen las pérdidas y los retiros?	
	SI	No	SI	No	SI	No	SI	No	SI	No
Dal Negro (2010)	x		x		X			x		x

### Prevalencia de Sarcopenia en EPOC

En nuestro estudio, se documentó una prevalencia de sarcopenia en participantes con EPOC que varía del 5,3 al 55% en 14 de los 16 estudios seleccionados, con una alta variabilidad de datos influenciados por la heterogeneidad de las características de los estudios y de las poblaciones evaluadas. (Tabla 14)

**Tabla 14:** Prevalencia de fragilidad reportada por estudios seleccionados

Autor y Año	Tipo de estudio	PREVALENCIA DE EPOC CON SARCOPENIA	P
Hwang JA (2016)	ECT	5,3%	< ,001
Koo H-K. (2014)	ECT	29,3%	NR

van de Bool (2016)	ECT	31,1 %	< ,001
Van de Bool (2015)	ECT	31,1%	<0 ,01
Gologanu (2014)	ECT	8,3%	<0,001
Chung (2015)	ECT	40%.	NR
Lemos (2015)	ECT	39,6%	<0 ,001
Lee, Dong-Won (2016)	ECT	33%	NR
Blasioa, Francesca (2017)	ECT	24,0%	NR
Kwang Byun, Min, (2017)	ECT	25%	NR
Limpawattana, Panita (2017)	ECT	24%	NR
Lemos, Tatiana (2018)	ECT	12,4%	NR
Joppa (2016)	ECP	24%	< 0,001
Cebzon Lipovec (2016)	ECT	55%	NR
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio prospectivo aleatorizado			

Koo H-K y cols. quienes realizaron un estudio transversal utilizando la corte realizada en el estudio Korean National Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES)(113) con datos recolectados del 2009 and 2011, en el que identificaron que la prevalencia era de 29,3% en 574 pacientes hombres, de 64 ± 4 años con diagnóstico de EPOC, de los cuales 40,2% eran exfumadores y 240 (41,8%) eran fumadores actuales, en el que la mayor parte de los entrevistados fueron clasificados según GOLD en estadio 1 o 2 expresado en proporciones (EPOC GOLD 1: 46,3%, GOLD 2: 48,6%, y GOLD 3-4: 5,1%). Así mismo la prevalencia de sarcopenia en cada grupo GOLD fue 22,7%, 35,4% y 30,9%, siendo mayor en el GOLD 2.(99)

Se encontraron 3 estudios transversales que analizaron la población evaluada en la corte de Korean National Health and Nutritional Examination Survey (KNHANES) en el periodo de 2008 a 2011,(100) (17), (101)en pacientes ambulatorio, que reportan prevaletías diferentes. Chung y cols. incluyeron en su análisis 1039 pacientes con EPOC (760 hombres y 279 mujeres), de los cuales el 32,8% de los hombres y el 12,2% de las mujeres tenían sarcopenia, para una prevalencia total de 40% en la población analizada(100). Por su parte Hwang y cols. realizaron el análisis tomando 777

hombres con EPOC, documentando una prevalencia de sarcopenia significativamente más alta en participantes con EPOC en comparación con aquellos con función pulmonar normal (5,3% vs 1,8%  $P < 0,001$ )(17). A su vez, el estudio de Lee y cols. incluyó 858 pacientes (hombres 79% y mujeres 21%), con un rango de edad más amplio que los estudios previos ( $67,37 \pm 8,13$ ), documentando una prevalencia de sarcopenia de 33%(101). La diferencia de los resultados de estos estudios radica en que a pesar de que los pacientes fueron tomados de la misma corte, los criterios para la medición y el diagnóstico de sarcopenia fueron diferentes entre cada estudio.

En contraste, Kwang y cols.(60) realizaron un estudio transversal también en población coreana, en The Gangnam Severance Hospital, con 80 pacientes con EPOC estable en un rango de 42 a 88 años, siendo la población predominantemente masculina (83,8%), con una prevalencia de sarcopenia de 25%, encontrando que los pacientes con sarcopenia fueron significativamente más viejos, tenían valores de IMC más bajos y tuvieron un mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular(60).

En Latinoamérica los datos de los dos estudios de Lemos (108) y (109), que tomaron población de Brasil. En el estudio de 2015 se reporta una prevalencia de 39,6%( $P < 0,001$ ) en una población de 91 pacientes que se encuentran mayoritariamente en estadios GOLD 3 y 4, con historia de larga data de consumo de cigarrillos ( $P=0,464$ )(108). El estudio publicado el 2018 la población incluida en el estudio (121 pacientes) correspondían a estadios GOLD 2,3 y 4 reportando una prevalencia de 12,4%(109). Estas grandes diferencias se explican debido a que las poblaciones evaluadas tienen características diferentes y utilizan diferentes medidas para la evaluación de sarcopenia.

Joppa y cols reporto una prevalencia de 24% en su estudio de cohorte longitudinal, que incluyo 2.548 participantes con EPOC del estudio ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints). Durante la evaluación inicial concluyeron que los pacientes con EPOC tenían 1,5 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia [OR 1,5, IC 95% (1,1-2,1),  $P < 0,009$ ], en comparación con los controles después ajustes por edad, sexo, IMC y tabaquismo. En el seguimiento la prevalencia de sarcopenia permaneció aumentada en pacientes con EPOC en comparación con los controles (10% frente a 4%,  $p < 0,001$ ), así en el seguimiento los pacientes con EPOC tuvieron 3,2 veces más probabilidades de desarrollar sarcopenia posterior a los ajustes por edad, sexo, IMC, y consumo de cigarrillo (OR 3,2, IC 95% (1,8-5,9),  $P < 0,001$ )(105).

#### Criterios Diagnósticos EPOC y sarcopenia:

Los criterios diagnósticos utilizados para la definición del paciente de EPOC fueron según las guías GOLD en 14 estudios, a excepción del estudio de Gologanu y cols,(112) que selecciono pacientes con diagnóstico de EPOC y exacerbaciones registrado en la historia médica, y el estudio de Dal Negro y cols.(107) que no reportaron como definieron el diagnóstico de EPOC. Todos los estudios tenían como criterio principal para el diagnóstico de EPOC los hallazgos restrictivos en la espirometría validados según GOLD.

Los modelos y los dominios utilizados para definir la sarcopenia fueron diferentes según el estudio, por lo que no fue posible realizar el análisis de asociación dada la heterogeneidad de los datos. Las herramientas y dominios utilizados en los estudios para el diagnóstico de fragilidad se pueden ver en la tabla 15.

**Tabla 15:** Herramientas de evaluación de sarcopenia, criterios diagnósticos y métodos de evaluación.

Autor (año)	Criterios de Sarcopenia	Medición de la composición corporal	ASMI	SM	SMI	FMI	FFMI	BMI	RSMI	ASM	ALM	(6MW D)	(4MG S)	HGS
Koo H-K. (2014)	NR	DEXA			X					X				
Gologanu (2014)	NR	BIA					X	X		X		X		
Chung (2015)	NR	DEXA						X		X				
Lemos, Tatiana (2018)	FNIH	DEXA						X	X		X		X	
Lemos (2015)	Newman et al	DEXA			X						X			
Jones (2015)	EWGSOP	BIA			X								X	X
Blasio, Francesca (2017)	EWGSOP	BIA		X			X	X					X	
Kwang Byun, Min, (2017)	EWGSOP	BIA			X	X	X					X		X
Van de Bool (2016)	EWGSOP	DEXA	X									X		
Lee (2016)	AWGS	DEXA	X					X						
Limpawattana, Panita (2017)	AWGS	DEXA	X		X		X	X				X		X
Hwang JA (2016)	NR	DEXA	X			X								
Van de Bool (2015)	NR	DEXA	X				X					X		
Cebon Lipovec (2016)	NR	DEXA and BIA	X											
Joppa (2016)	NR	BIA				X	X							
Dal Negro (2010)	NR	IBCA				X								

Abreviaciones: IMC índice de masa corporal, FFMI: índice de masa libre de grasa, FMI: índice de masa grasa, ASMI: índice de masa muscular esquelética, pruebas 6MWD: distancia de caminata de 6 minutos, 4MGS: velocidad de marcha de 4 metros, ASM : Masa apendicular del músculo esquelético, ASM / Ht<sup>2</sup>: masa del músculo esquelético apendicular dividida por la altura al cuadrado, ALM: altura de ajuste y masa magra apendicular, RSMI: índice de masa muscular del músculo relativo, SMI: índice del músculo esquelético, SM: masa del músculo esquelética, HGS : La fuerza de la empuñadura se midió mediante dinamómetro, DXA: absorciometría de rayos X de energía dual, BIA: impedancia bioeléctrica, FNIH: Fundación para el Instituto Nacional de Salud, EWGSOP: Grupo de Trabajo Europeo Internacional sobre Sarcopenia en criterios de Personas Mayores, AWGS: The AsiaWorking Grupo para sarcopenia, IBCA: análisis de composición corporal impedenciométrica

### Relación de Sarcopenia y EPOC:

No se realizó análisis estadístico de correlación de riesgo entre sarcopenia y EPOC, dado que los estudios seleccionados tenían características, datos reportados y variables evaluadas diversas, por lo que no se logró combinar los datos dada por heterogeneidad clínica.

### Función pulmonar en EPOC y sarcopenia

La prevalencia de sarcopenia se asocia a la limitación del flujo aéreo en los participantes con EPOC. (17) Se documentó la asociación entre el compromiso del VEF<sub>1</sub> en pacientes con EPOC sarcopénicos en comparación de los no sarcopénicos en 8 estudios(101),(60),(102),(103), (104),(105) ,(106), (112), con un VEF<sub>1</sub> combinado de 45,88% IC95%(45,57 a 46,19) P=0,024, en comparación con aquellos con EPOC sin sarcopenia VEF<sub>1</sub> de 56,24% IC 95%(55,93- 56,53).

En el estudio de Van de Bool y col.(103) Publicado en 2016 en el que la mayoría de los pacientes con EPOC tenían una función pulmonar de moderada a grave (6,4% GOLD I, 36,2% en GOLD II, 48,9% en GOLD III y 8,5% en GOLD IV), la limitación del flujo aéreo fue más pronunciada en pacientes con EPOC y sarcopenia comparado con pacientes no sarcopénicos con EPOC (VEF<sub>1</sub> 42,1% predicho vs VEF<sub>1</sub> 57,3% pronosticado). Lo que se ve influenciado por los hallazgos en la fibra muscular tipo I, dado que la proporción de éstas era significativamente menor en pacientes sarcopénicos con EPOC que en los no sarcopénicos (P = 0,048). En la publicación del mismo autor del 2015 la prevalencia reportada fue similar (VEF<sub>1</sub> 43% en EPOC sarcopénicos vs VEF<sub>1</sub> 63,5% en EPOC sin sarcopenia) teniendo en cuenta la que población evaluada fue mayor (505 pacientes con EPOC).(102)

El estudio transversal de Lee y cols. se encontró que VEF<sub>1</sub> (%) presentaba niveles más bajos en el grupo de sarcopenia en comparación con el grupo sin sarcopenia (p <0,001), sin embargo de todos los estudios que contemplaron el VEF<sub>1</sub> como variable para evaluar función pulmonar era el que mayores resultados tenía (74,15% ± 17,45 vs 78,68 % ± 15,17 P= < 0,001), debido a que tomaron la población de la corte KNHANES, incluyendo un rango etario amplio, con mayores proporciones correspondientes a peso normal o sobrepeso, con mejores puntajes de calidad de vida, que realizaban mayor porcentaje de actividad física y con estados de severidad de EPOC leve estable, respecto a los demás estudios que analizaron la misma corte, a pesar de que en pacientes sarcopénicos con EPOC las variables ya descritas tenían mediciones menores que en los pacientes sin sarcopenia(101).

Respecto a la severidad de la enfermedad los resultados son controversiales. El estudio de Kwang y cols. en el que se evaluó la severidad del EPOC según los criterios GOLD 2011 y el estudio de Lemos y cols 2015 que evaluó la severidad por GOLD 2015 no encontraron asociación entre la prevalencia de sarcopenia y la gravedad de la EPOC estadísticamente significativa [1,26

IC95%(0,43–3,67)P=0,676] (60) y (GOLD estadio I 26,7%, GOLD estadio II 31,8%, GOLD estadio III 41,2% y GOLD estadio IV 55% (p = 0,305))(108). Estos resultados se encuentran en contraste con los resultados de los estudios de Limpawatana y cols y Blasio y cols. Por una parte, el estudio de Limpawatana y cols, realizado en 121 participantes la mayoría hombres, en un rango etario de 47 a 92 años, con diagnóstico de EPOC estable la sarcopenia se presentó en el 24% de los pacientes; encontraron en el análisis univariado que aquellos con EPOC moderado ( $VEF_1$  79%50%) tenían 3,3 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia [OR3,3 IC95%(0,9, 12,2) P=0,07] y en EPOC severo ( $VEF_1$  < 49%) tenían 5,7 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia [OR 5,7 IC95%(1,3, 25,3)P=<0,05](111). En el estudio de Blasio y cols quienes documentaron que la prevalencia de sarcopenia en una población italiana de  $69,8 \pm 8,0$  con EPOC estable tendió a aumentar según la severidad de la enfermedad medida por GOLD (7,2%, 20,8% y 45,6% en GOLD I-II, III y IV, respectivamente), con resultados estadísticamente significativos (p <0,05) (106).

### Síntomas

En los pacientes con EPOC, los síntomas más prevalentes son tos, disnea y fatiga(94). En nuestro estudio, el síntoma evaluado fue disnea, medido con modified Medical Research Council (mMRC) (60)(105) , The BODE index (60) (108) (110) y EPOC Assessment Test (CAT) questionnaire. (60)(110) (112).

Dos estudios transversales analizaron la asociación entre la puntuación de la escala CAT y la presencia de sarcopenia en EPOC en comparación con aquellos sin sarcopenia (23,3 vs 18,2 y 15 vs 14 P=0,67) mostrando que a pesar de las diferencias de las características de la población la puntuación es mayor en aquellos con sarcopenia.(60)(112) Así mismo Golonanu y cols. compararon el promedio de los puntajes de la escala CAT en pacientes con agotamiento muscular, no mostró diferencias significativas ( $18,6 \pm 10$  vs  $17,7 \pm 4,6$ , P= 0,897)(112). Por otro lado, el estudio de Jones y cols., un estudio de cohorte transversal, mostro que la disnea evaluada por la escala CAT tenía mayores puntajes en los pacientes sarcopénicos con diferencias estadísticamente significativas ( $24 \pm 9$  vs  $19 \pm 7$  P= <0, 001) y posterior a la intervención de rehabilitación pulmonar de 8 semanas el puntaje disminuyo en promedio 4,7 puntos [OR -4,7 IC95% (-6,9 a -2,3) P=0,236] (110).

**Tabla 16:** Evaluación de la disnea en pacientes con EPOC con y sin sarcopenia

Autor (año)	Tipo de Estudio	ESCALAS	SINTOMAS		
			EPOC CON SARCOPENIA	EPOC SIN SARCOPENIA	P
Gologanu (2014)	ECT	Escala CAT	23,3	18,2	NR
Kwang Byun, Min, (2017)	ECT	Escala CAT	15 (7–22)	14 (8,75–21,25)	0,678
Jones (2015)	ECC	Escala CAT	24 ±9	19 ± 7	<0,001
Kwang Byun, Min, (2017)	ECT	puntaje mMRC	0,95±0,86	0,62±0,71	0,044
Joppa (2016)	ECP	puntaje mMRC	1,72 (1,09)	1,57 (1,03)	<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio Casos y Controles (ECC)					

En el estudio de Limpawatana y col., en una población con EPOC estable, se identificó que los altos puntajes en la escala de MMRC constituían un riesgo de 1,9 veces más de desarrollar sarcopenia en pacientes con EPOC [OR 1,9 IC 95%(1,3, a 2,8) P= <0,05](111). Por su parte Jones y cols, posterior a la rehabilitación pulmonar por 8 semanas encontraron una disminución del puntaje en esta escala de 0,7 puntos con respecto a la evaluación inicial, pero sin significancia estadística [OR -0,7 IC95% (-1,0 a -0,3) P= 0,495].(110)

El índice de BODE(114), fue evaluado por 3 estudios. En el estudio de Jones y cols., los resultados muestran que la puntuación iBODE fue más baja en el cuartil con el mejor pronóstico (iBODE 0-2: 5,5% (2,4% a 10,5%)) y más alto en cuartil con el peor pronóstico (iBODE 7-10: 24,7% (18,1% a 32,3%)) (P =<0,001) en aquellos con sarcopenia y EPOC. Por su parte, Lemos y cols. en el estudio del 2015, la proporción de pacientes diagnosticados con sarcopenia por densitometría según los cuartiles de la masa corporal evaluó el índice de BODE según cuartiles en un grupo menos severo (cuartiles 1 y 2) y un grupo más severo (cuartiles 3 y 4), en el análisis multivariado, se asoció significativamente con sarcopenia, que era más frecuente entre los pacientes con un peor pronóstico (en el cuartil 3 o 4) [OR 3,89 IC95%(1,21-12,46) P= 0,02](108). También en el estudio de la misma autora de 2018 el análisis univariado mostró que la asociación fue con OR 3,50 mostrando que la presencia de sarcopenia se asocia con un peor pronóstico de la enfermedad [OR 3,5, 95% CI (1,06–11,56), P =0,035].(109)

Kwang y cols., en el análisis multivariado se identificaron como determinantes significativos para la presencia de sarcopenia en pacientes con EPOC estable la edad avanzada [OR 1,19, IC 95% (1,03-1,36)], IMC bajo [OR 0,52, IC del 95%:( 0,35-0,78)], presencia de enfermedad cardiovascular previa [OR 4,66, IC 95% (1,01-18,31)] y niveles más altos de TNF $\alpha$  [OR 1,99, IC 95% (1,04-3,81)].(60)

#### Composición corporal:

En tanto al compromiso corporal y el estado nutricional, el estudio Van del Bool 2015 mostró que el fenotipo sarcopénico fue altamente prevalente en todas las categorías de IMC: 100% en bajo peso, 96,9% en peso normal, 87,6% en exceso de peso y 53,7% en pacientes obesos. Estas proporciones fueron comparables para ambos sexos, excepto en aquellos con sobrepeso (82,0% en hombres versus 96,4% en mujeres,  $p < 0,05$ )(102). Así mismo, Kwang y cols. encontró una correlación con en IMC bajo [OR 0,52, 95% CI 0,35–0,78]  $P = 0,001$ )(60). Teniendo en cuenta dichos hallazgos Dal Negro y cols. realizaron un estudio clínico aleatorizado utilizando suplementos orales de aminoácidos esenciales (AAE) para mejorar la composición corporal, el metabolismo muscular y el estado físico de los pacientes con EPOC y sarcopenia, encontrando que al seguimiento a 12 semanas los pacientes presentaban aumento de peso en 6 Kg ( $p = 0,002$ ), mejoría en IMC 4+/- 7 puntos y la actividad física aumentaba en un 80% ( $p = 0,01$ ).(107)

#### Capacidad funcional y de actividad física

La actividad física evaluada con la velocidad de la marcha fue evaluada en 6 estudios, con resultados que evidencian que independientemente de la herramienta de medición, la velocidad de la marcha fue menor en aquellos pacientes con EPOC y sarcopenia (tabla 17)

**Tabla 17:** Evaluación de la velocidad de la marcha como determinante del compromiso funcional en pacientes con EPOC con y sin sarcopenia.

Autor (año)	Tipo de estudio	ESCALAS	FUNCIONALES		
			EPOC CON SARCOPENIA	EPOC SIN SARCOPENIA	P
Gologanu (2014)	ECT	6MWD (metros)	388,6	274	
Gologanu (2014)	ECT	6MWD (% Predicho)	69% $\pm$ 19,9	86,6 % $\pm$ 12,3	0,006
Kwang Byun, Min, (2017)	ECT	6MWD (metros)	350,8 $\pm$ 78	389,3 $\pm$ 66,9	0,042
Cebzon Lipovec (2016)	ECP	6MWT (metros)	316 $\pm$ 113	357 $\pm$ 92	0,046
Joppa (2016)	ECP	6MWT (metros)	372 (125)	380 (114)	<0,001
Blasioa, Francesca (2017)	ECT	4MGS (metros)	0,87 $\pm$ 0,41	0,88 $\pm$ 0,41	NR
Jones (2015)	ECC	4MGS (metros)	0,77 (0,22)	1,07 (0,16)	<0,001
Jones (2015)	ECC	ISWT (metros)	157 (118)	309 (153)	<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio de Casos y Controles					

En el estudio de Cebron y cols. se concluyó que el rendimiento físico y la calidad de vida reportada fue significativamente más bajo en pacientes sarcopénicos en comparación con los participantes no sarcopénicos, medido por la velocidad de la marcha, con una diferencia significativa en aquellos con sarcopenia y los no sarcopénicos (316 +/- 113 vs 357 +/- 92 P=0,046)(104).

En el estudio de Jones y cols. los pacientes sarcopénicos tenían una velocidad de la marcha más lenta, con una diferencia de 1 m/s (P=<0, 001) asociado a una diferencia casi 2 veces en el número de pasos medidos por ISWT (m); Además, posterior a la intervención de rehabilitación por 8 semanas en el grupo de los pacientes con EPOC y sarcopenia, quienes evaluaron sarcopenia con los criterios EWGSOP, las variables como fuerza de empuñadura y 4MGS mejoraron en una media de 2,08 kg y 0,12 m / s, respectivamente (P=<0,001) y 43 pacientes (28%) ya no cumplían con los criterios de para la sarcopenia EWGSOP.(110)

#### Calidad de vida

En 4 estudios se evaluó la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de EPOC con y sin sarcopenia (101)(104)(105)(110). (Tabla 18) En el estudio Lee y cols. el índice EQ-5D en el grupo de sarcopenia fue menor que la del grupo sin sarcopenia (p = 0,049), pero en EQ-VAS, no hubo diferencias significativas.

**Tabla 18:** Calidad de vida en sarcopenia en pacientes con EPOC.

Autor (año)	Tipo de estudio	Escala	Punto de corte	CALIDAD DE VIDA		
				EPOC CON SARCOPENIA	EPOC SIN SARCOPENIA	P
Lee (2016)	ECT	Escala EQ-VAS	0-100	75,51 ± 59,94	73,51 ± 19,02	0,998
Lee (2016)	ECT	Índice EQ-5D	0-100	0,89 ± 0,16	0,91 ± 0,15	0,049
Jones (2015)	ECC	SGRQ total	Puntuaciones de 0 a 100 más altas en el SGRQ indican un estado de salud más severamente deteriorado.	57,1 (17,5)	47,3 (16,1)	<0,001
Cebron Lipovec (2016)	ECP	SGRQ total		43 ± 13	36 ± 13	0,012
Joppa (2016)	ECP	SGRQ total		51,2 (20,8)	48,1 (20,4)	<0,001
Estudio de cohorte transversal (ECT), Estudio de cohorte prospectivo (ECP), Estudio de Casos y Controles (ECC)						

Koo y cols. observaron en pacientes con EPOC una correlación negativa entre la calidad de vida y sarcopenia (EQ-5D index sarcopénicos 0,77 +/-0,02 vs no sarcopénicos 0,9 +/-0,01 ,P=0,001)(99). Sin embargo, en los estudios de cohorte longitudinal (105), (110) y(104) posterior a la realización de

intervenciones como rehabilitación pulmonar, actividad física no hubo diferencia estadísticamente significativa en la evaluación de SGRQ [OR 1,1 IC95%(-1,1 A 3,2) P=0,334](99).

## **DISCUSIÓN**

Esta revisión sistemática buscó establecer la evidencia disponible que sustente la relación de fragilidad y sarcopenia en población con EPOC, así encontramos que los pacientes con diagnóstico de EPOC tenían 4,023 veces más riesgo de desarrollar fragilidad (P 0,001) y presentaban mayor prevalencia de sarcopenia cuando se encontraban en estadios moderados a severos de la enfermedad (grupo GOLD I 22,7%, GOLD II-III 35,4% y GOLD IV 30,9%)(99). La presente revisión sistemática encontró una relación directa entre el desarrollo de sarcopenia y fragilidad en los sujetos con EPOC, así como se consideran como factores independientes para mayor severidad de la EPOC, peores puntajes en la evaluación de la disnea, disminución del desempeño físico y peores índices de calidad de vida. Por su parte, la sarcopenia en sujetos con EPOC se asoció a peores puntajes en composición corporal y menor índice de masa muscular, también menor índice de masa corporal y peor pronóstico medido por el índice de BODE. Por otra parte, la fragilidad se asoció a mayor riesgo de exacerbaciones del EPOC, peor estado cognitivo y riesgo de depresión mayor(85)(84)(86)(87). Sin embargo, la interpretación de los hallazgos está limitada por las diferentes definiciones y criterios utilizados para diagnosticar fragilidad y sarcopenia, por las diferentes herramientas de diagnóstico para el diagnóstico de EPOC, y por el hecho de que la mayoría de los estudios evaluó solo la asociación de corte transversal entre la EPOC y la sarcopenia o la fragilidad.

### Sarcopenia

La prevalencia de sarcopenia en sujetos con EPOC encontrada fue del 5,3 al 55% en 14 de los 16 estudios seleccionados, con una alta variabilidad de datos influenciados por la heterogeneidad de las características de los estudios y de las poblaciones evaluadas, sin embargo, la prevalencia en la mayoría de los estudios se reportó en un rango de 24%-40%, lo que es concordante con los datos más recientes de la prevalencia de sarcopenia en la población general, que reportan que es de hasta el 29% para los adultos mayores que viven en la comunidad y hasta el 33% para las personas que viven en instituciones de cuidados a largo plazo, con asociación a morbilidad, mortalidad y altos costos financieros por discapacidad física, caídas, fracturas, mala calidad de vida, depresión y hospitalizaciones(25).

En Latinoamérica la prevalencia de sarcopenia en EPOC fue estudiada en dos estudios realizados en Brazil, reportan una prevalencia de 39,6% y 12,4% ( $P < 0.001$ ) en una población de personas con EPOC mayoritariamente en estadios GOLD 3 y 4. (108) y (109). En comparación con un estudio del mismo país(115) que reportó la prevalencia de sarcopenia del 18% en la población mayor de 65 años ambulatoria.

En cuanto a las herramientas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de sarcopenia en sujetos con EPOC se encontraron 3 modelos de medición, así mismo se encontraron 12 herramientas diferentes que miden básicamente 4 dominios: composición corporal, masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico. Los criterios para el diagnóstico de EPOC fueron en su mayoría por los criterios GOLD, así como la severidad evaluada.

Analizando los estudios, los datos y la prevalencia ponderada de sarcopenia en EPOC, no fue posible establecer la asociación de riesgo de sarcopenia en EPOC debido a la heterogeneidad de las características de los estudios. Sin embargo, el estudio de Joppa y cols. concluyó que los pacientes con EPOC tenían 1,5 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia, y en el seguimiento los pacientes con EPOC tuvieron 3.2 veces más probabilidades de desarrollar sarcopenia posterior a los ajustes por edad, sexo, IMC, y consumo de cigarrillo. (105) Dada la ausencia de datos suficientes se considera una posibilidad de continuidad de investigación dicha evaluación.

En el análisis de los datos, se identificaron como determinantes significativos para la presencia de sarcopenia en pacientes con EPOC estable la edad avanzada, la presencia de múltiples comorbilidades, en especial la enfermedad cardiovascular, la presencia de malnutrición, ser hombre y la severidad de la disnea(60). Del mismo modo, la limitación del flujo aéreo medida por  $VEF_1$  fue más pronunciada en pacientes con EPOC y sarcopenia comparado con pacientes no sarcopénicos con EPOC, lo que se explica por el compromiso sistémico que se produce la EPOC sobre la fibra muscular tipo I, y la fuerza muscular(109). Además, se documentó que en las personas con EPOC la masa muscular baja impacta negativamente generando capacidad de ejercicio reducida, rendimiento funcional bajo, menor actividad física y peor percepción del estado de salud en comparación con los pacientes sin sarcopenia ( $p < 0,001$ ). (110)

La calidad de vida mostró resultados divergentes, con estudios transversales que mostraron la presencia negativa de correlación entre sarcopenia, EPOC y la calidad de vida. Adema se concluyó que la intervención de rehabilitación en los estudios de cohorte longitudinal (105), (110) y(104) no generó diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de SGRQ. Así mismo, se encontraron datos estadísticamente significativos que relacionen la sarcopenia en EPOC con mortalidad ni con exacerbaciones.

En cuanto a la rehabilitación, en un estudio longitudinal posterior a la intervención de rehabilitación pulmonar de 8 semanas el puntaje de la evaluación de la escala CAT disminuyo en promedio 4.7

puntos, la evaluación de la disnea por mMMR disminuyó 0,7 puntos, la fuerza de empuñadura y la caminata en 4 metros mejoraron, además el 28% de los participantes ya no cumplían con los criterios de para la sarcopenia según EWGSOP(110).

#### Fragilidad:

La prevalencia de fragilidad en pacientes con EPOC encontrada fue de 6,6% a 76%, sin embargo la prevalencia en la mayoría de los estudios estuvo en un rango de 21,5 – 55,3%; en comparación con lo reportado en una revisión sistemática de 21 estudios en la población general de 10% para la "fragilidad física" (definida por criterios de Fried) y 14% para un fenotipo de fragilidad más amplio (41). Por otro lado, en Latinoamérica, el estudio SABE Colombia que registró una prevalencia de fragilidad del 15,2% las personas adultas mayores, siendo las personas frágiles más ancianas y en su mayor proporción mujeres, en comparación con las características poblacionales de los estudios incluidos en nuestro estudio, los cuales eran en su mayoría hombres, más ancianos, con peor estado funcional y con IMC bajo. (116)

El análisis de asociación realizado con los estudios longitudinales seleccionados determinó que el riesgo de desarrollar fragilidad en EPOC varía de 2,29 a 6,58 dependiendo del modelo utilizado. En el modelo que evalúa la fragilidad en pacientes con EPOC utilizando los criterios de Fried y cols. utilizado en dos estudios (84)(85) la prevalencia de fragilidad fue de 10,2% y 25,6%, se determinó que las personas con EPOC tenían 2,29 veces más riesgo de desarrollar fragilidad. En el modelo que evaluó fragilidad en personas con EPOC utilizando los criterios de Edmonton se encontraron dos estudios (89)(90), con una prevalencia de fragilidad en EPOC de 53,3%. Al realizar el análisis se determinó que las personas con EPOC tenían 6,58 veces más riesgo de desarrollar fragilidad en EPOC si eran evaluadas según este modelo. Y se encontró que en general, al consolidar los datos, la EPOC es un factor determinante para el desarrollo de fragilidad [OR 4,023 IC95% (2,53-6,36) P= 0,001 I<sup>2</sup> 100%]. Sin embargo, la interpretación de los hallazgos está limitada dado que los son pocos los estudios que reportan esta asociación, y la diversidad de las poblaciones evaluadas, las herramientas utilizadas para determinar fragilidad y EPOC, y por el hecho de que la mayoría de los estudios evaluó solo la asociación de corte transversal entre la EPOC y la fragilidad. En el análisis se determinó una elevada heterogeneidad calculada con el I<sup>2</sup> de 94% para la evaluación del modelo 1 y un I<sup>2</sup> de 99% para el modelo 2.

Las herramientas utilizadas para la evaluación de fragilidad en sujetos con EPOC fueron 10, los modelos más usados fueron el modelo de Fried y cols.(96), el modelo de Edmonton (97) y The Tiburg Frailty Indicator(31). La pérdida de peso fue el único dominio que tenían en común todas las herramientas, y otros dominios frecuentemente evaluados fueron cansancio o fatiga, apoyo social, fuerza de presión, estado mental o cognición e independencia funcional.

Hasta el 94% de los pacientes con EPOC experimenta disnea, que afecta significativamente su calidad de vida y las actividades de la vida diaria, y conduce a la inactividad. Un estudio encontró que la prevalencia de la fragilidad era más alta entre aquellos con enfermedad pulmonar con espirometría que mostraba patrón obstructivo.(117)

El síntoma más evaluado fue la disnea, y su severidad constituyó un factor importante para el desarrollo de fragilidad y de mortalidad en pacientes con EPOC frágiles. El riesgo de muerte en pacientes con EPOC se valora y cuantifica con el uso del índice multidimensional BODE (114). En los estudios incluidos en la asociación de fragilidad y EPOC no se evidenció dicha medida a pesar de su importancia pronóstica, por lo que en próximos estudios se hace necesario incluir dicha variable como factor pronóstico en la EPOC; En contraste se detectaron 3 estudios de sarcopenia y EPOC que incluyeron la valoración de BODE como factor pronóstico, resultando una asociación estadísticamente significativa entre peores puntajes del índice de BODE y la presencia de sarcopenia en pacientes con EPOC.

En cuanto a las exacerbaciones dos estudios concluyeron que la asociación de la presentación de exacerbaciones con la presencia de fragilidad en EPOC aumentaba en un 11% (85) y los participantes con exacerbaciones frecuentes de EPOC presentaban un aumento de 4.4 veces el riesgo de ser frágiles en comparación con los participantes sin EPOC.(84) Sin embargo, dados que los estudios en este ámbito son pocos, se considera que se deben desarrollar nuevas iniciativas en investigación en este campo.

La calidad de vida fue evaluada predominantemente utilizando la escala SGRQ, con evidencia de bajos puntajes en aquellos sujetos con fragilidad y EPOC, en comparación con aquellos no frágiles. La asociación entre baja calidad de vida está dada en los estudios por mala percepción de salud, disnea, edad y disminución de la capacidad de ejercicio(86) (87). La severidad de la limitación de la función pulmonar medida por VEF<sub>1</sub> no se relacionó con reingresos a hospitalización después de 90 días en pacientes frágiles, sin embargo, en el contexto del EPOC, las mediciones de esta variable tenían menores porcentajes con respecto a pacientes no frágiles. (87)(86)

Encontramos que los determinantes más importantes de la mortalidad en los pacientes con EPOC eran fragilidad, el VEF<sub>1</sub>% predicho bajo, fumar o historia de consumo de cigarrillo, exacerbaciones frecuentes y las comorbilidades, así mismo, la fragilidad puede aumentar el riesgo de mortalidad a largo plazo en pacientes con EPOC hasta en un 23%(88).

La rehabilitación pulmonar es un programa estructurado de ejercicio y educación utilizado en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, más comúnmente EPOC, es una intervención efectiva que mejora los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC, aumenta el volumen inspiratorio y reduce la hiperinflación, además mejora la disnea en el esfuerzo, aumenta la función muscular, aumentando la tolerancia al ejercicio y retrasa la fatiga.(94) Los estudios

longitudinales seleccionados en nuestro estudio mostraron que posterior a la rehabilitación no se presentó mejoría en VEF<sub>1</sub>, sin embargo se observaron mejoras significativas en los pacientes frágiles con EPOC en disnea medida por MRC, fuerza de agarre medida por dinamometría, en la prueba de caminata con mayor número de metros recorridos, disminución del puntaje en la escala CAT. (85)(84) Después de la rehabilitación el 61.3% pacientes previamente frágiles, no cumplían con los criterios del caso para la fragilidad(85). Estos datos son de gran importancia, generando posibles recomendaciones de la implementación de rehabilitación en personas con EPOC, así como nuevas iniciativas de estudios en este campo.

En la búsqueda realizada se encontraron 3 revisiones de la literatura(118)(81) (119), que incluyeron el estudio de fragilidad y EPOC y una revisión de la literatura de sarcopenia, fragilidad y EPOC(18). En dos de ellos (118) y (119) discuten el papel de la rehabilitación como intervención en las personas ambulatorias con EPOC estable y fragilidad. En contraste, el estudio de Gally y cols. resume la evidencia disponible de personas frágiles con EPOC en unidad de cuidado intensivo, concluyendo que la fragilidad es común en sujetos con enfermedad pulmonar en el contexto de enfermedad crítica y se asocia de forma independiente con mal estado funcional, exacerbaciones de la enfermedad pulmonar, discapacidad, mala calidad de vida relacionada con la salud y mortalidad, así mismo planteó que es necesario entender los mecanismos y desarrollar intervenciones dirigidas a la fragilidad en la enfermedad pulmonar y la enfermedad crítica que apunta a preservar la independencia funcional, reducir la discapacidad y mejorar la supervivencia. También se encontró como parte de la búsqueda en la literatura gris una tesis que documentó la asociación de indicadores de fragilidad y cuidado de la salud relacionados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (120), que enuncia la edad, sexo, educación, resistencia, equilibrio, movilidad, afrontamiento y depresión fueron predictores significativos para el desarrollo de fragilidad en sujetos con EPOC, el tiempo de supervivencia promedio para individuos frágiles con EPOC fue de 7,4 años y aquellos con mayor gravedad de la enfermedad EPOC frágiles requerían mayor número de visitas domiciliarias de profesionales de la salud y presentaban mayor mortalidad.

Por otro lado, se encontró una revisión sistemática (121) que compara la presencia de fragilidad en personas con y sin EPOC incluyó 27 estudios que mencionaban la relación de fragilidad y enfermedad pulmonar obstructiva, que reportó que el veintidós por ciento de las personas frágiles tienen EPOC y el veinte por ciento de las personas con EPOC eran frágiles, y las personas con EPOC tuvieron dos veces más probabilidades de desarrollar fragilidad [OR agrupado = 1,97; IC 95% (1,53-2,53) I<sup>2</sup>= 0.0%]. Sin embargo, este estudio incluyó artículos que evaluaron el patrón obstructivo en la función pulmonar, sin discriminar el diagnóstico clínico de otras posibles patologías que pueden genera este patrón en la espirometría, así mismo, incluyó estudios que evaluaron la EPOC entre otras varias características clínicas o el diagnóstico de EPOC solo fue autoinformado o

derivado de registros médicos; además, un estudio que incluía pacientes con VIH, fragilidad y EPOC, y recolecto datos de estudios en los que la EPOC no era el parte de desenlaces u objetivos primarios.

### Interacción entre Sarcopenia, Fragilidad y EPOC

La EPOC es una patología altamente prevalente a nivel global, afectando hasta al 14,3% de los adultos mayores de 40 años, con alta tasas de morbilidad y mortalidad dada la exposición a noxas pulmonares como la polución, factores ocupacionales y el consumo de cigarrillo.(94) Los pacientes frecuentemente desarrollan complicaciones sistémicas tales como osteoporosis, anemia, pérdida progresiva de peso que lleva a desnutrición y disfunción muscular periférica, que se caracteriza por atrofia, debilidad y baja capacidad oxidativa del músculo.(122) La cronicidad de la inflamación sistémica producida en la EPOC desencadenada por la hipoxia tisular y la producción de sustancias pro oxidativas (aumento de producción del TNF- $\alpha$ , proteasas, el factor de transcripción factor nuclear  $\kappa$ B y la interleucina 6 (IL-6),) conducen a pérdida de masa muscular(123).

En la actualidad existe una creciente demanda para la identificación de condiciones relacionadas con la edad y las consecuencias de las enfermedades crónicas como la EPOC, en particular, la sarcopenia, la fragilidad y la discapacidad. La atención especializada ha sido significativa en la sarcopenia(124) y la fragilidad(125) porque ambos son (1) altamente prevalentes en los ancianos, (2) asociados con eventos negativos relacionados con la salud, (3) potencialmente reversibles y (4) relativamente fácil de implementar en la práctica clínica(52). Las vías biológicas que impulsan el desarrollo de sarcopenia y fragilidad incluyen la insuficiencia sistémica crónica, inflamación, pérdida muscular y desregulación neuroendocrina, entre otros. La sarcopenia describe la pérdida de músculo esquelético y la disminución asociada de la función física con evidencia de un marcador de baja masa muscular y un rendimiento muscular / físico reducido(126). La fragilidad es un síndrome caracterizado por vulnerabilidad y un mayor estado de riesgo después de eventos estresantes menores(125). En adultos con enfermedad pulmonar crónica, la fragilidad y la sarcopenia se asocia de forma independiente con las exacerbaciones más frecuentes de enfermedad pulmonar, hospitalización por todas las causas, disminución del estado funcional y mortalidad por todas las causas, por lo que la evaluación de estas condiciones parece proporcionar información pronóstica importante en aquellos con enfermedad pulmonar crónica y en estado crítico.(99)(93).

Solo se encontró un estudio que evaluaba tanto fragilidad como sarcopenia en EPOC en una corte longitudinal(85). Maddocks y cols. evaluaron fragilidad según el modelo de Fried y cols, sarcopenia según los criterios diagnósticos de EWGSOP y EPOC según GOLD. Concluyeron que los pacientes frágiles con EPOC presentaban un SMI (skeletal muscle index) reducido significativamente, pero no había diferencias en el índice de masa corporal al comparar los frágiles con los robustos; así mismo, la función física se encontraba reducida y aquellos frágiles presentaban una mayor prevalencia de sarcopenia (23.9% frente a 9.5% en el grupo de prefragil y 1.2% en el grupo robusto,  $p < 0.001$ ), peor

estado de salud y mayores niveles de ansiedad y depresión en comparación con aquellos no frágiles. Además el 73.1% de los pacientes que eran frágiles presentaban debilidad concurrente del cuádriceps y 25.0% cumplían todos los criterios de sarcopenia(85).

Al analizar los datos de sarcopenia y fragilidad en EPOC de manera conjunta encontrados en nuestro estudio, es posible determinar que la EPOC genera una pérdida muscular progresiva, que se refleja en disminución de la fuerza muscular y pérdida de peso, desarrollando sarcopenia.(100)(111) Lo que a su vez influye negativamente en los desenlaces de los pacientes con EPOC, desencadenando el estado de vulnerabilidad que caracteriza la fragilidad. De los resultados encontrados se puede concluir que la fragilidad se relaciona con la función física reducida (fuerza muscular de los miembros inferiores, capacidad de ejercicio, actividad física), disnea, dependencia, aumento de la ansiedad y la depresión, y peor angustia emocional y estado de salud(85)(99)(87) (18). Estos déficits también se han relacionado con la sarcopenia, que se considera un componente de la fragilidad(110). La fragilidad es un componente multidominio y puede ocurrir con o sin disfunción del músculo esquelético, demostrando la superposición parcial que observamos entre fragilidad y sarcopenia.(52)

#### Fortalezas del estudio:

A pesar de la heterogeneidad de los datos evaluados, se agruparon los estudios según la herramienta diagnóstica de fragilidad, logrando una relación entre fragilidad EPOC. Además, se determinaron resultados importantes en cuanto a factores determinantes en fragilidad, sarcopenia y EPOC, como disnea, actividad física y estado nutricional. Así mismo, se encontraron datos cuantitativos que relacionaron EPOC, sarcopenia y fragilidad. Además, se determinó que las intervenciones en rehabilitación pueden revertir el proceso de fragilidad en las personas con EPOC. Por último, se determinaron vacíos en el conocimiento, que podrán generar nuevas ideas en investigación en el campo sarcopenia y fragilidad en EPOC.

#### Limitaciones del estudio:

La principal limitación que encontramos durante la realización de este estudio fue el número reducido de estudios longitudinales, lo que limitó el análisis cuantitativo y limitó las conclusiones de riesgo y asociación entre fragilidad, sarcopenia y EPOC, así como de otros factores determinantes, por lo que fue necesario realizar un análisis descriptivo de algunos de los desenlaces evaluados.

Los datos encontrados en los estudios, los criterios de evaluación de fragilidad, sarcopenia y EPOC, la multiplicidad de los dominios evaluados, debido a la falta de estandarización de las medidas y la calidad diferente de los estudios incluidos, genera una alta heterogeneidad en los resultados con  $I^2$  elevados. Por este motivo, los resultados de nuestro estudio deben interpretarse con precaución y se necesitan más estudios para aclarar la relación entre la fragilidad y la EPOC, y sus determinantes asociados.

En sarcopenia no se informaron desenlaces como exacerbaciones o mortalidad. En fragilidad no se encontró evidencia que reportara el índice de BODE, a pesar de la importancia de este índice como factor pronóstico y riesgo de mortalidad.

**Tabla 19:** Resumen de resultados

Condición	Prevalencia	Riesgo	Síntomas	VEF <sub>1</sub>	Exacerbaciones	Comorbilidad	Calidad de vida	Capacidad de Ejercicio	Composición corporal	Mortalidad	Rehabilitación
<b>Sarcopenia</b>	5,3 al 55% dependiendo de: edad, severidad de la EPOC escenario de evaluación (hospitalización o ambulatorio) herramienta de evaluación de fragilidad y los criterios de EPOC	No evaluado por no disposición de artículos longitudinal es que permitieran su análisis	mayores puntajes en los pacientes sarcopénicos con diferencias estadísticamente significativas (24 ±9 vs 19 ± 7 P= <0, 001) (110). la escala de MMRC constituían un riesgo de 1,9 veces más de desarrollar sarcopenia en pacientes con EPOC [OR 1,9 IC 95%(1,3, a 2,8) P= <0,05].(110) IBODE se asoció con sarcopenia, más frecuente entre los pacientes con peor pronóstico (en el cuartil 3 o 4) [OR 3,89 IC95%(1,21-12,46) P=0,02](109)	Diferencia del 15% respecto a aquellos no sarcopénicos(102). EPOC moderado (VEF <sub>1</sub> 79%50%) tenían 3,3 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia [OR3,3 IC95%(0,9, 12,2) P=0,07] y en EPOC severo (VEF <sub>1</sub> < 49%) tenían 5,7 veces más riesgo de desarrollar sarcopenia [OR 5,7 IC95%(1,3, 25,3)P= <0,05].(111)	No evaluado por no disposición de artículos longitudinales que permitieran su análisis	No evaluado por no disposición de artículos longitudinales que permitieran su análisis	correlación negativa entre la calidad de vida y sarcopenia (EQ-5D index sarcopénicos 0,77 +/-0,02 vs no sarcopénicos 0,9 +/-0,01,P=0,001)(99) Peor puntajes es escala SGRQ con puntuación de mas de 10 puntos con respecto a no sarcopénicos.( P=0,001)(110)	Lenta velocidad de la marcha, en sarcopenia vs no sarcopénicos (316 +/- 113 vs 357 +/- 92 P=0,046)(104).	IMC bajo [OR 0,52, 95% CI 0,35– 0,78) P= 0,001](60)	No evaluado por no disposición de artículos longitudinales que permitieran su análisis	La disnea (CAT) disminuyó 4,7 puntos [OR -4,7 IC95% (-6,9 a -2,3) P=0,236] (110). mejoría en IMC 4+/- 7 puntos y la actividad física aumentaba en un 80% (p = 0,01)(107) 28% ya no cumplían con los criterios de para la sarcopenia(110)
<b>Fragilidad</b>	6,6% a 76% dependiendo de: edad, severidad de la EPOC escenario de evaluación (hospitalización o ambulatorio) herramienta de evaluación de fragilidad y los criterios diagnósticos de EPOC	Modelo 1 (Fried) [OR 2,29 IC95% (1,17-4,49), P 0,0035]. Modelo 2 (Etmonton) [OR 6,58 IC 95%(3,50- 12,35) P 0,007]. Modelo 3 (combinado) [OR 4,023 IC95% (2,53-6,36) P 0,001].	La escala CAT y mMRC para medición de disnea presentaba peores puntajes(87)(86)	Menor en pacientes frágiles con EPOC vs no frágiles: diferencias (7%(86) al 12%(87)	Aumento 11% de episodios de exacerbación vs no frágiles (45%- 34,1%, P<0,001).(85) En los exacerbadores frecuentes aumenta de 4,4 veces el riesgo de ser frágiles (OR 4,4, 95% IC: 1,41-14,04, p <0,011)(84)	Mayor número de comorbilidades (índice de Charson) en comparación con aquellos sin fragilidad (3,33 +/- 1,86 vs 3,33 +/- 1,86 P=0,001)(83)	Escala de St George's Questionnaire (SGRQ): diferencia de 32,1 puntos y 24 puntos en los pacientes con EPOC frágiles y no frágiles (P: < 0,005 y <0,001 respectivamente).(87)(86)	menor capacidad de la marcha (ISWT y 6MWD) con respecto a aquellos no frágiles (P<0,001)(86) (85)	No fue evaluada en los estudios incluidos	Aumenta 11% en EPOC. (83)Predictor de mortalidad a largo plazo (HR = 1,69 IC 95% (1,42- 2,00); p <0,001) (84)	Disminución de disnea (MRC) 1,4 puntos P <0,001)], La dinamometría aumento 1,6 kg P <0,001. (ISWT) se incrementó en 145,9 metros (P <0,001), la escala CAT disminuyó 7,3 (P <0,001). No se determinó impacto en la calidad de vida(110)

Saz<

## CONCLUSIONES:

- La prevalencia de fragilidad en EPOC fue de 21,5 – 55,3% influenciado por determinantes como la edad, la herramienta diagnóstica utilizada, el ámbito de la evaluación y la severidad de la EPOC
- La prevalencia de sarcopenia fue de 24%-40% influenciado por determinantes como la edad, la herramienta diagnóstica utilizada, el IMC, y la severidad de la EPOC
- El modelo diagnóstico más usado para fragilidad fue el de Fried y cols. seguido de el de Edmonton. El dominio más evaluado en las escalas fue IMC y estado nutricional, también se evaluaron frecuentemente cansancio o fatiga, apoyo social, fuerza de presión, estado mental o cognición e independencia funcional. Sin embargo, se considera que falta unificar la evaluación de los modelos de fragilidad.
- Las escalas utilizadas más frecuentemente para evaluar los síntomas en fragilidad y EPOC fueron CAT, seguida por mMRC, demostrando una asociación entre EPOC, fragilidad y la severidad de la disnea.
- La que evaluó la disnea en sarcopenia y EPOC fue MMRC y se utilizó la escala de i BODE para evaluar el pronóstico, determinando que los sujetos con EPOC y sarcopenia presentan mayor severidad de la disnea y peor pronóstico.
- La función pulmonar en sarcopenia y fragilidad medida por VEF<sub>1</sub> es menor con respecto a aquellos sin dichas condiciones, además está significativamente más alterada en aquellos con EPOC moderado y severo.
- Los sujetos con fragilidad y EPOC presentan un aumento del 11% en el número de exacerbaciones. Sin embargo esta variable no fue contemplada en los estudios de sarcopenia, por lo que constituye una oportunidad de nuevas investigaciones.
- La calidad de vida en las personas con EPOC que presentan sarcopenia o fragilidad es menor, y mejora posterior a la rehabilitación la mejorara.
- Sarcopenia y Fragilidad son factores independientes para mayor severidad de la EPOC, asociados a peores puntajes en la evaluación de la disnea, disminución del desempeño físico y peores índices de calidad de vida.
- La sarcopenia y la fragilidad en el contexto de EPOC se relaciona con función física reducida, capacidad de ejercicio disminuida, disnea, severidad de la EPOC, depresión, peor calidad de vida y mayor mortalidad.
- La rehabilitación pulmonar puede generar la resolución de la sarcopenia en un 28% de los sujetos y de fragilidad en un 61,8%, por lo que todo paciente con EPOC que ingresa a un programa de rehabilitación debe ser evaluado para la presencia de sarcopenia y fragilidad

- Si bien la sarcopenia y la fragilidad se consideran entidades separadas, tiene compromiso común en la EPOC, en los dominios de severidad de la enfermedad, síntomas, exacerbaciones, compromiso de la función pulmonar comorbilidades, capacidad de ejercicio y calidad de vida, por lo que se puede proponer que en EPOC sarcopenia es sustrato de fragilidad.
- Oportunidades en investigación:
  - No se encontró evidencia disponible que reporte la progresión de la sarcopenia a fragilidad, ya que teniendo en cuenta la sarcopenia es un sustrato para la fragilidad se hace necesario ampliar información en este campo.
  - La evaluación pronóstica utilizando la herramienta BODE no se encontró como parte del análisis en fragilidad, por lo que dada la importancia de esta aproximación se considera una oportunidad de investigación.
  - Se requieren mas estudios para determinar la relación de riesgo entre sarcopenia y EPOC, así mismo se requiere estudios que unifiquen la evaluación de fragilidad en EPOC.
  - La evaluación de exacerbaciones en sarcopenia y EPOC no se contemplo en los estudios incluidos, por lo que se considera relevante, dada la importancia de las exacerbaciones en el pronostico de la EPOC.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349(January):1–25.
2. GOLD. Gold 2017. Glob Initiative Chronic Obstr Lung Dis [Internet]. 2017;1–139. Available from: [goldcopd.org](http://goldcopd.org)
3. World Health Organization. Mortality attributable of tobacco: WHO Global Report. WHO Libr Cat Data. 2012;4.
4. Postma DS, Bush A, Van Den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9971):899–909. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60446-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60446-3)
5. Vestbo J. COPD: Definition and phenotypes. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):1–6.
6. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner CF, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* [Internet]. 2015;109(7):785–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.010>
7. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A state of the art review. *BMC Med*. 2009;7:1–6.
8. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* [Internet]. 2014;35(1):157–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2013.11.001>
9. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med*. 2013;11(1):1–10.
10. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: Making progress towards personalised management. *Lancet* [Internet]. 2015;385(9979):1789–98. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60693-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60693-6)
11. Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* [Internet]. 2013;114(9):1222–34. Available from: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/japphysiol.00981.2012>
12. Barreiro E, Gea J. Respiratory and limb muscle dysfunction in COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;12(4):413–26.
13. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debiga e R, et al. An official American thoracic society/european respiratory society statement: Update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):15–62.
14. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, G aldiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Normativa SEPAR sobre disfunción muscular de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2015;51(8):384–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.011>
15. Correa-De-Araujo R, Hadley E. Skeletal muscle function deficit: A new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):591–4.

16. Frontera WR, Rodriguez Zayas A, Rodriguez N. Aging of Human Muscle: Understanding Sarcopenia at the Single Muscle Cell Level. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2012;23(1):201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2011.11.012>
17. Hwang JA, Kim YS, Leem AY, Park MS, Kim SK, Chang J, et al. Clinical Implications of Sarcopenia on Decreased Bone Density in Men With COPD. *Chest* [Internet]. 2017;151(5):1018–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.006>
18. Bone AE, Hepgul N, Kon S, Maddocks M. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease: Lessons from gerontology. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):85–99.
19. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: Clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780–91.
20. Carlson C, Merel SE, Yukawa M. Geriatric Syndromes and Geriatric Assessment for the Generalist. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):263–79.
21. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):896–904.
22. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):337–9.
23. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
24. Beudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* [Internet]. 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>
25. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):48–759.
26. Dhillon RJS, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):17–26.
27. Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: A review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:859–69.
28. Uchmanowicz I, Jankowska-Polanska B, Chabowski M, Uchmanowicz B, Fal AM. The influence of frailty syndrome on acceptance of illness in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* [Internet]. 2016;11(1):2401–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729781%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5047726>
29. Hickson M. Nutritional interventions in sarcopenia: A critical review. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):378–86.
30. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al, Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–56.
31. Gobbens RJJ, Schols JMGA, Van Assen MALM. Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty indicator: A review. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1739–52.
32. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional

- estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* [Internet]. 2015;5(2). Available from: <http://www.jogh.org/documents/issue201502/jogh-05-020415.pdf>
33. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(6):M627-32.
  34. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5):489–95.
  35. Buta BJ, Walston JD, Godino JG, Park M, Kalyani RR, Xue QL, et al. Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;26:53–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.003>
  36. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1-1163.e17.
  37. Kojima G. Frailty as a Predictor of Nursing Home Placement Among Community-Dwelling Older Adults. *J Geriatr Phys Ther* [Internet]. 2018;41(1):42–8. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00139143-201801000-00006>
  38. Da Mata FAF, Pereira PPDS, De Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Silva MT, Pereira MG. Prevalence of frailty in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):1–18.
  39. Ritt M, Gaßmann KG, Sieber CC. Bedeutung von Frailty für die Prädiktion unerwünschter klinischer Outcomes bei verschiedenen Patientengruppen mit spezifischen Erkrankungen. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49(7):567–72.
  40. Keevil VL, Romero-Ortuno R. Ageing well: A review of sarcopenia and frailty. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):337–47.
  41. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: A systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1487–92.
  42. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015;16(12):1027–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.06.018>
  43. Sieber CC. Frailty – From concept to clinical practice. *Exp Gerontol* [Internet]. 2017;87:160–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.004>
  44. Morley JE. Frailty and sarcopenia: The new geriatric giants. *Rev Investig Clin*. 2016;68(2):59–67.
  45. Dodds R, Sayer AA. Sarcopenia and frailty: new challenges for clinical practice. *Clin Med* [Internet]. 2016;16(5):455–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27697810>
  46. Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2016;50:1–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2016.06.001>
  47. Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Bernabei R, et al. Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(3):367–74.

48. Calvani R, Marini F, Cesari M, Tosato M, Picca A, Anker SD, et al. Biomarkers for physical frailty and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):29–34.
49. Reijnierse EM, Trappenburg MC, Blauw GJ, Verlaan S, de van der Schueren MAE, Meskers CGM, et al. Common Ground? The Concordance of Sarcopenia and Frailty Definitions. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(4):371.e7-371.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.01.013>
50. Cesari M, Nobili A, Vitale G. Frailty and sarcopenia: From theory to clinical implementation and public health relevance. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2016;35:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.021>
51. Morley JE. Frailty and sarcopenia in elderly. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128:439–45.
52. Cesari M, Landi F, Vellas B, Bernabei R, Marzetti E. Sarcopenia and physical frailty: Two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(JUL):1–4.
53. Rozenberg D, Wickerson L, Singer LG, Mathur S. Sarcopenia in lung transplantation: A systematic review. *J Hear Lung Transplant*. 2014;33(12):1203–12.
54. Nici L, ZuWallack R. An Official American Thoracic Society Workshop Report: The Integrated Care of the COPD Patient. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2012;9(1):9–18. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1513/pats.201201-014ST>
55. Levett TJ, Cresswell F V., Malik MA, Fisher M, Wright J. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(5):1006–14.
56. Steffl M, Bohannon RW, Petr M, Kohlikova E, Holmerova I. Relation between cigarette smoking and sarcopenia: Meta-analysis. *Physiol Res*. 2015;64(3):419–26.
57. Kojima G. Frailty as a predictor of hospitalisation among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(7):722–9.
58. Collins J, Noble S, Chester J, Coles B, Byrne A. The assessment and impact of sarcopenia in lung cancer: A systematic literature review. *BMJ Open*. 2014;4(1).
59. Guirguis-Blake JM, Senger CA, Webber EM, Mularski RA, Whitlock EP. Screening for chronic obstructive pulmonary disease evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(13):1378–93.
60. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J COPD*. 2017;12:669–75.
61. Levolger S, Van Vugt JLA, De Bruin RWF, IJzermans JNM. Systematic review of sarcopenia in patients operated on for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary malignancies. *Br J Surg*. 2015;102(12):1448–58.
62. Shachar SS, Williams GR, Muss HB, Nishijima TF. Prognostic value of sarcopenia in adults with solid tumours: A meta-analysis and systematic review. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;57:58–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.030>
63. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;31:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
64. Zhou J, Huang P, Liu P, Hao Q, Chen S, Dong B, et al. Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* [Internet]. 2016;94(37):70–6.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.003>

65. Kojima G, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(7):716–21.
66. Buigues C, Padilla-Sánchez C, Garrido JF, Navarro-Martínez R, Ruiz-Ros V, Cauli O. The relationship between depression and frailty syndrome: a systematic review. *Aging Ment Health* [Internet]. 2015;19(9):762–72. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13607863.2014.967174>
67. Vaughan L, Corbin AL, Goveas JS. Depression and frailty in later life: A systematic review. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1947–58.
68. Wang SY, Shamliyan TA, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Not just specific diseases: Systematic review of the association of geriatric syndromes with hospitalization or nursing home admission. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2013;57(1):16–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2013.03.007>
69. Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone* [Internet]. 2016;90:116–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.009>
70. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39(19):1897–908.
71. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Walters K. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(10):881–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.05.013>
72. Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (hand grip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;215:487–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.068>
73. Chang SF, Lin PL. Frail phenotype and mortality prediction: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2015;52(8):1362–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.04.005>
74. Oakland K, Nadler R, Cresswell L, Jackson D, Coughlin PA. Systematic review and meta-analysis of the association between frailty and outcome in surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2016;98(2):80–5.
75. Sepehri A, Beggs T, Hassan A, Rigatto C, Shaw-Daigle C, Tangri N, et al. The impact of frailty on outcomes after cardiac surgery: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014;148(6):3110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.087>
76. 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(1).
77. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2017;68:135–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.10.007>
78. Jha SR, Ha HSK, Hickman LD, Hannu M, Davidson PM, Macdonald PS, et al. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2015;20(5):553–60.

Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10741-015-9493-8>

79. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26(6):1091–101. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdu540>
80. Borda MG, Celis-Preciado CA, Pérez-Zepeda MU, Ríos-Zuluaga JD, Cano-Gutiérrez CA. Sarcopenia en ancianos con antecedente de EPOC/asma: resultados del estudio SABE - Bogotá. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2017;52(6):313–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.07.003>
81. Gally F, Hartney JM, Janssen WJ, Perraud A. Frailty in Pulmonary and Critical Care Medicine Jonathan. October. 2008;9342(303):1–38.
82. Afilalo J. Conceptual Models of Frailty: The Sarcopenia Phenotype. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016;32(9):1051–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.05.017>
83. Galizia G, Cacciatore F, Testa G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A, et al. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(2):118–25.
84. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJA, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, et al. Risk of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5):689–95.
85. Maddocks M, Kon SSC, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Labey A, et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: A prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11):988–95.
86. Gale NS, Albarrati AM, Munnery MM, Hubbard RE, Tal-Singer R, Cockcroft JR, et al. Frailty: A global measure of the multisystem impact of COPD. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2018;147997231775276. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479972317752763>
87. Kusunose M, Oga T, Nakamura S, Hasegawa Y, Nishimura K. Frailty and patient-reported outcomes in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: Are they independent entities? *BMJ Open Respir Res*. 2017;4(1):1–8.
88. Park SK, Richardson CR, Holleman RG, Larson JL. Physical activity in people with COPD, using the National Health and Nutrition Evaluation Survey dataset (2003-2006). *Hear Lung J Acute Crit Care* [Internet]. 2013;42(4):235–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrtlng.2012.07.004>
89. Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, García-Guillamón G, Novella EV, Gacto-Sánchez M, García-Vidal JA. Patterns, trajectories, and predictors of functional decline after hospitalization for acute exacerbations in men with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: A longitudinal study. *PLoS One*. 2016;11(6):1–12.
90. Roberto Bernabeu-Mora, Gloria García-Guillamón, Elisa Valera-Novella, Luz M. GiménezGiménez PE-R and FM-M. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2017;11(10):383–392. Available from: <http://www.sagepub.co.uk/journals>
91. Torres-Sánchez I, Valenza MC, Cabrera-Martos I, López-Torres I, Benítez-Feliponi Á, Conde-Valero A. Effects of an Exercise Intervention in Frail Older Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalized due to an Exacerbation: A Randomized

- Controlled Trial. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2017;14(1):37–42.
92. Valenza MC, Torres-Sanchez I, Cabrera-Martos I, Rodriguez-Torres J, Gonzalez-Jimenez E, Munoz-Casaubon T. Physical Activity as a Predictor of Absence of Frailty in Subjects With Stable COPD and COPD Exacerbation. *Respir Care* [Internet]. 2016;61(2):212–9. Available from: <http://rc.rcjournal.com/cgi/doi/10.4187/respcare.04118>
  93. Limpawattana P, Putraveephong S, Inthasuwan P, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Chindaprasirt J. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2017;12:1193–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28458530><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5402886>
  94. GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive. *Glob Obstr Lung Dis* [Internet]. 2015;<http://www.goldcopd.org>. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf)
  95. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):179–91.
  96. 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(3):146–56.
  97. Darryl B. Rolfson, Sumit R. Majumdar, Ross T. Tsuyuki, Adeel Tahir KR. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526–529.
  98. Boeckxstaens P, Vaes B, Legrand D, Dalleur O, De Sutter A, Degryse JM. The relationship of multimorbidity with disability and frailty in the oldest patients: A cross-sectional analysis of three measures of multimorbidity in the BELFRAIL cohort. *Eur J Gen Pract*. 2015;21(1):39–44.
  99. Koo H-K, Park J-H, Park HK, Jung H, Lee S-S. Conflicting Role of Sarcopenia and Obesity in Male Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e110448. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110448>
  100. Chung JH, Hwang H-J, Han CH, Son BS, Kim DH, Park MS. Association between Sarcopenia and Metabolic Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2008 to 2011. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* [Internet]. 2015;12(1):82–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15412555.2014.908835>
  101. Lee D-W, Choi E-Y. Sarcopenia as an Independent Risk Factor for Decreased BMD in COPD Patients: Korean National Health and Nutrition Examination Surveys IV and V (2008-2011). *PLoS One* [Internet]. 2016;11(10):e0164303. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0164303>
  102. Van De Bool C, Rutten EPA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46(2):336–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00197314>
  103. van de Bool C, Gosker HR, van den Borst B, Op den Kamp CM, Slot IGM, Schols AMWJ. Muscle Quality is More Impaired in Sarcopenic Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(5):415–20. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.12.094>

104. Cebzon Lipovec N, Schols AMWJ, van den Borst B, Beijers RJHCG, Kosten T, Omersa D, et al. Sarcopenia in Advanced COPD Affects Cardiometabolic Risk Reduction by Short-Term High-intensity Pulmonary Rehabilitation. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(9):814–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.05.002>
105. Joppa P, Tkacova R, Franssen FME, Hanson C, Rennard SI, Silverman EK, et al. Sarcopenic Obesity, Functional Outcomes, and Systemic Inflammation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(8):712–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.020>
106. de Blasio F, Di Gregorio A, de Blasio F, Bianco A, Bellofiore B, Scalfi L. Malnutrition and sarcopenia assessment in patients with chronic obstructive pulmonary disease according to international diagnostic criteria, and evaluation of raw BIA variables. *Respir Med*. 2018;134(July 2017):1–5.
107. Dal Negro RW, Aquilani R, Bertacco S, Boschi F, Micheletto C, Tognella S. Comprehensive effects of supplemented essential amino acids in patients with severe COPD and sarcopenia. *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 2016;73(1):25–33. Available from: <http://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/310>
108. Costa TM da RL, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZC. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2015;41(5):415–21. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132015000500415&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132015000500415&lng=en&tlng=en)
109. Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Jonasson TH, Moreira CA, Boguszewski CL, Borba VZC. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Endocrine* [Internet]. 2018; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-018-1533-4>
110. Jones SE, Maddocks M, Kon SSC, Canavan JL, Nolan CM, Clark AL, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* [Internet]. 2015;70(3):213–8. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thoraxjnl-2014-206440>
111. Limpawattana P, Inthasuwana P, Putraveepong S, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Sawanyawisuth K. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: A study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2017;147997231774375. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479972317743759>
112. GOLOGANU D. Body Composition in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. ... *J Med ...* [Internet]. 2014;9(1):25–32. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=18428258&AN=95380687&h=FbL3DAgo7VldzFdnkvjTFZF2KG0yaFzNOBA1Sj%252BBumcqs%252BvOnml5GYQ7KKPLkppZfN6EeSgrBcFfP77VcYgn8A%253D%253D&crl=C>
113. Kweon S, Kim Y, Jang MJ, Kim Y, Kim K, Choi S, et al. Data resource profile: The Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES). *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):69–77.
114. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive

- pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;35(10):1005–12.
115. Almeida dos Santos AD, Pinho CPS, do Nascimento ACS, Costa ACO. Sarcopenia en pacientes ancianos atendidos ambulatoriamente: Prevalencia y factores asociados. *Nutr Hosp*. 2016;33(2):255–62.
  116. Ministerio de Salud y Protección Social., Colciencias. Estudio Nacional de salud, bienestar Y e nvejecimiento SABE Colombia 2015. Resumen Ejecutivo. Minsalud [Internet]. 2015;1–11. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Resumen-Ejecutivo-Encuesta-SABE.pdf>
  117. Gill TM. NIH Public Access. *Am J Med*. 2013;125(1):79–86.
  118. Holland AE, Harrison SL, Brooks D. Multimorbidity, frailty and chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* [Internet]. 2016;13(4):372–82. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1479972316670104>
  119. Attwell L, Vassallo M. Response to Pulmonary Rehabilitation in Older People with Physical Frailty, Sarcopenia and Chronic Lung Disease. *Geriatrics* [Internet]. 2017;2(1):9. Available from: <http://www.mdpi.com/2308-3417/2/1/9>
  120. Meldrum CA. Association of Frailty Indicators and Health Care Related Outcomes in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;
  121. Marengoni A, Vetrano DL, Manes-Gravina E, Bernabei R, Onder G, Palmer K. The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest* [Internet]. 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369218303106>
  122. González-García M, Barrero M, Maldonado D. Exercise Limitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Altitude of Bogota (2640 m): Breathing Pattern and Arterial Gases at Rest and Peak Exercise. *Arch Bronconeumol*. 2004;40(2):54–61.
  123. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med*. 2001;7(2):55–62.
  124. Dam TT, Peters KW, Fragala M, Cawthon PM, Harris TB, McLean R, et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):584–90.
  125. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert MGM, Rockwood K. Frailty in older people summary. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
  126. Cruz-Jentoft AJ, Landi F. Sarcopenia. *Clin Med* [Internet]. 2014;14(2):183–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24715131>