



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Doctorado de la ULPGC

Departamento de Ciencias Clínicas

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN EN
DIÁLISIS DEL ÁREA SUR DE GRAN CANARIA, FACTORES
ASOCIADOS E IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN.**

César Jesús García Cantón.

Las Palmas de Gran Canaria 2021

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

ESCUELA DE DOCTORADO DE LA ULPGC

Departamento de Ciencias Clínicas

PROGRAMA DE DOCTORADO

INVESTIGACIÓN APLICADA A LAS CIENCIAS SANITARIAS POR LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA, UNIVERSIDAD DE LEÓN Y UNIVERSIDADE TRAS-OS-MONTES E ALTO
DOURO (PORTUGAL)

Título de la Tesis.

PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN EN DIÁLISIS DEL ÁREA SUR DE GRAN
CANARIA, FACTORES ASOCIADOS E IMPACTO EN LA EVOLUCIÓN.

Tesis Doctoral presentada por D. César Jesús García Cantón

Dirigida por el Dr. D/D. Juan Francisco Loro Ferrer.

Codirigida por el Dr. D/. Nicanor Vega Díaz.

El Director,

(firma)

El Codirector

(firma)

El Doctorando,

(firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a

de

de 2021

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar en primer lugar mi agradecimiento a los directores de mi tesis doctoral

Dr. D. Juan Francisco Loro Ferrer y Dr. D. Nicanor Vega Díaz por sus directrices y por facilitarme en todo momento la realización de este trabajo.

Mi agradecimiento al Dr. D. Angelo Santana del Pino del Departamento de Matemáticas del la ULPGC por su experto asesoramiento estadístico.

Mi agradecimiento a los que han sido compañeros del servicio de nefrología del hospital Universitario Insular de Gran Canaria durante muchos años:

María Dolores Checa Andrés que me precedió en la jefatura de servicio y que siempre me permitió y facilitó el desarrollo profesional.

A Agustín Toledo González, Pilar Rosique Delmas y Santiago Suria González. Gracias por muchos años de trabajo juntos.

Muchas gracias a los miembros actuales del servicio porque sin su apoyo constante y buen hacer esta tesis no hubiera sido posible, no quiero darles un agradecimiento genérico sino nombrarlos uno a uno:

Muchas gracias Noemi Esparza Martín, María del Mar Lago Alonso, Rita Guerra Rodríguez, Ernesto José Fernández Tagarro, Ana Ramírez Puga, Elvira Bosch Benítez-Parodi, Germán Pérez Suárez, Ingrid Auyanet Saavedra, Fátima Batista García, Noa Díaz Novo, Yaiza Rivero Viera, Ivan Chamorro Buchelli, Saulo Fernández Granados, Selene del Cristo González Nuez, Débora López Martel, Aidana Barrera Herrera y Avinash Chandu Nanwani.

Es un orgullo contar con este gran equipo.

Muchas gracias a Celia López Aperador y Ana Cristina Ródenas Gálvez exresidentes del servicio por su contribución en el trabajo de campo, su colaboración en este estudio ha sido muy importante.

Gracias al personal de los centros de diálisis Avericum y en especial a Gloria Antón Pérez por estar siempre dispuestos a prestar su colaboración.

Gracias al personal de enfermería de la unidad de hemodiálisis y diálisis peritoneal del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria y en especial a Elvira Monzón Jiménez, Félix Alemán Medina, Rosa María García Expósito, Nicandro Reyes González, Sonia Guinea Solórzano y Lucía López Díaz.

Gracias a mi familia por todo el apoyo que siempre me han prestado en todos los momentos de mi vida:

Mi mujer Linda, mis hijos Javier y César, son las personas que más quiero y que me facilitan tomar las cosas con mayor perspectiva. A mis padres y hermanos muchas gracias.

Y por último gracias a todos los pacientes de nefrología del hospital insular porque sin ellos no sería posible ni tendría sentido mi trabajo.

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. El envejecimiento de la población está trayendo como consecuencia un aumento en la prevalencia y en la edad de la población en tratamiento renal sustitutivo. Por ello en los últimos años ha ido creciendo el interés por el estudio de la fragilidad en la población en diálisis. La fragilidad podría definirse como un síndrome o estado de aumento de la vulnerabilidad a situaciones de estrés debido a un descenso de las reservas funcionales biológicas que aumentan el riesgo de evolución desfavorable hacia la discapacidad, hospitalización y fallecimiento. La sarcopenia es una situación de disminución de masa y función muscular con la edad que frecuentemente se asocia al estado de fragilidad. Aunque inicialmente se describió como una situación asociada al envejecimiento, hoy sabemos que hay enfermedades crónicas como la enfermedad renal que provocan un aumento de la fragilidad y su aparición a edades más tempranas. No está bien establecido cuales son las herramientas más adecuadas para detectar la fragilidad en cada situación. En la enfermedad renal crónica se han utilizado más frecuentemente herramientas basadas en pruebas físicas como el fenotipo frágil de Freid, existe menos experiencia con herramientas basadas en escalas multidimensionales como la escala de fragilidad de Edmonton.

OBJETIVO. Nuestro objetivo fue estudiar la prevalencia de fragilidad en la población en diálisis en el área sur de Gran Canaria mediante dos herramientas de detección de la misma y estudiar los factores demográficos, clínicos y analíticos asociados a la fragilidad incluida la masa muscular estimada por bioimpedancia. Por último, establecer el impacto de la fragilidad en factores de mala evolución como la hospitalización, la frecuentación al servicio de urgencias y la supervivencia del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se incluyeron los pacientes prevalentes en tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis y diálisis peritoneal en el área sanitaria sur de Gran Canaria. Se registraron variables demográficas, clínicas y analíticas habituales en la población en diálisis y se realizó una detección de fragilidad mediante la aplicación de dos diferentes herramientas el “Freid Phenotype Frail Index” y la “Edmonton Frailty Scale”. Posteriormente se registró durante el año siguiente todas las visitas al servicio de urgencias hospitalario, todos los episodios de hospitalización y el tiempo hasta la

primera hospitalización para estudiar su asociación con el nivel de fragilidad. Se realizó un seguimiento de 29 meses para estudiar el impacto de la fragilidad en la supervivencia del paciente. En un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio se realizó estudio de composición corporal con bioimpedancia multifrecuencia y bioimpedancia monofrecuencia con el objeto de estudiar la asociación entre los parámetros de masa muscular y los niveles de fragilidad.

RESULTADOS. Se incluyeron 308 pacientes 277 en hemodiálisis y 31 en diálisis peritoneal, media de edad de $61,9 \pm 14$ años, 65,6% hombres, 54,2% diabéticos. Utilizando el FPI 37,7% eran frágiles, 44,5% prefrágiles y 17,9% no frágiles. Utilizando el EFS 27,9% eran frágiles, 17,5% vulnerables y 54,5% no frágiles. Entre los menores de 65 años 14,4% con EFS y 16,3% con FPI eran frágiles. Se observó una escasa concordancia en la clasificación de fragilidad con ambas herramientas. Los principales factores asociados a la fragilidad fueron edad, sexo femenino, índice de comorbilidad de Charlson, diabetes, niveles bajos de albúmina, ácido úrico y CPK. La tasa de hospitalización fue de 818 ingresos por 1000p/año para los frágiles según EFS y 386 ingresos por 1000p/año para no frágil ($P < 0,005$ en análisis multivariante). La tasa de hospitalización fue de 786 ingresos por 1000p/año para los frágiles según FPI y 263 ingresos por 1000p/año para no frágiles ($P < 0,005$ en análisis multivariante). El Hazard Ratio para tiempo hasta el primer ingreso fue 2,01 veces mayor (IC95%:1,28-3,15; $P < 0,005$) en los frágiles con EFS frente a no frágiles, y 2,94 veces mayor (IC95%:1,46-5,91; $P < 0,005$) en los frágiles con FPI frente a no frágiles. La tasa de visitas a urgencias fue significativamente mayor en los frágiles con EFS y con FPI frente a no frágiles: 3086 visitas frente a 1411 por 1000p/año medida la fragilidad con EFS ($P < 0,0001$) y 2773 frente a 1052 visitas por 1000p/año medida la fragilidad con FPI ($P < 0,0005$). La supervivencia mediante una regresión de Cox mostró un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes frágiles frente a no frágiles con EFS HR 2,57 (IC95%:1,54-4,27; $P < 0,001$). A pesar de encontrar una tendencia a mayor riesgo de mortalidad en los pacientes frágiles frente a no frágiles con FPI esta no resultó significativa HR 2,16 (IC95%:0,90-5,20; $P = 0,083$). Cuando se analizaron los parámetros de masa muscular con bioimpedancia parece existir una asociación negativa con la fragilidad, sin embargo, cuando dicha relación se ajustó para edad y sexo se perdía dicha asociación entre ambas.

CONCLUSIONES: Se confirma una alta prevalencia de fragilidad en diálisis, incluso en pacientes menores de 65 años con ambas herramientas de detección. Observamos una baja concordancia en la detección de fragilidad con ambos test. Se encontró una asociación entre variables demográficas, clínicas y analíticas de mal pronóstico con la fragilidad. Se encontró una asociación entre los niveles de fragilidad con marcadores de mala evolución como la tasa de hospitalización y frecuentación de servicios de urgencias. También se objetivó una disminución de la supervivencia en los pacientes frágiles frente a no frágiles detectados con el EFS, mientras que esta diferencia no fue significativa cuando la fragilidad se detectó con FPFI. No pudimos demostrar una asociación entre fragilidad y disminución de masa muscular medida con bioimpedancia eléctrica.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Population ageing is leading to an increase in the prevalence and age of the population undergoing renal replacement therapy. Therefore, there is growing interest in the study of frailty in the dialysis population. Frailty could be defined as a syndrome or state of increased vulnerability to stressful situations due to reduced physiological reserves, which increases the risk of adverse outcomes such as disability, hospitalization and death. Sarcopenia is the loss of mass and muscle function with age that is often associated with frailty. Although frailty was initially a condition associated with ageing, we now know that chronic diseases such as kidney disease lead to increasing frailty and its presentation at earlier ages. There are several frailty measurement tools to evaluate frailty but there is no agreement in the appropriate use of the frailty tools depending on different contexts and purposes. In chronic kidney disease, tools based on physical performance such as Fried Phenotype Frail Index (FPI) have been frequently used, and there is less experience with tools based on multidimensional scales such as Edmonton's Frailty Scale (EFS).

OBJECTIVES. Our objective was to study the prevalence of frailty in the dialysis population in the southern area of Gran Canaria using two detection tools, and to study the demographic, clinical and analytical factors associated with frailty, including muscle mass estimated by bioimpedance. Moreover, our objective was to establish the impact of frailty on factors of poor evolution such as hospitalization, emergency care attendance and patient survival.

MATERIAL AND METHODS. Prevalent patients undergoing renal replacement therapy through hemodialysis and peritoneal dialysis in the southern area of Gran Canaria were included. Demographic, clinical and routine biochemical variables commonly used in the dialysis population were recorded. Frailty detection was performed by applying two different tools, "FPI" and "EFS". Subsequently, during the following year, all visits to the hospital emergency care department, all hospitalization episodes and the time to the first hospitalization were recorded in order to study their association with the level of frailty. A 29-month follow-up was carried out to study the impact of frailty on patient survival. In a subgroup of patients included in the study, a body composition study with

multifrequency and monofrequency electric bioimpedance was carried out in order to study the association between muscle mass parameters and levels of frailty.

RESULTS. 308 patients were included, 277 on hemodialysis and 31 on peritoneal dialysis, mean age 61.9 ± 14 years, 65.6% men, 54.2% diabetic. Using the FPFI, 37.7% were fragile, 44.5% pre-fragile, and 17.9% non-fragile. Using the EFS, 27.9% were fragile, 17.5% vulnerable, and 54.5% non-fragile. Among patients under 65 years of age, 14.4% were frail using EFS and 16.3% were frail using FPFI. We found a lack of concordance between both tools. The main factors associated with frailty were age, female gender, Charlson comorbidity index, diabetes, low levels of albumin, uric acid and creatine phosphokinase. The hospitalization rate was 818 admissions per 1000p/year for frail patients according to EFS and 386 admissions per 1000p/year for non-frail patients ($P < 0.005$ in multivariate analysis). The hospitalization rate was 786 admissions per 1000p/year for the frail according to FPFI and 263 admissions per 1000p/year for the non-frail ($P < 0.005$ in multivariate analysis). Hazard Ratio for time to first admission was 2.01 times higher (95% CI:1.28-3.15; $P < 0.005$) in the fragile with EFS versus the non-fragile, and 2.94 times higher (95% CI:1.46-5.9; $P < 0.005$) in the fragile with FPFI versus the non-fragile. The rate of visits to the emergency care department was significantly higher in frail patients using both EFS and FPFI compared to non-frail patients: 3,086 visits compared to 1,411 visits per 1000p/year using EFS ($P < 0.0001$) and 2,773 compared to 1,052 visits per 1000p/year using FPFI ($P < 0.0005$). Survival using a Cox regression model showed a higher risk of mortality in frail versus non-frail patients with EFS HR 2.57 (95% CI: 1.54-4.27; $P < 0.001$). Despite finding a trend towards a higher risk of mortality in frail versus non-frail patients with FPFI, this was not significant, HR 2.16 (95% CI: 0.90-5.20; $P = 0.083$). When the muscle mass parameters were analyzed with bioimpedance, there seemed to be a negative association with frailty. However, this association disappeared when it was adjusted for age and sex.

CONCLUSIONS: A high prevalence of frailty on the dialysis population is confirmed using both detection tools, even in patients under 65 years of age. We observed a lack of concordance in the detection of frailty with both tests. We found an association between frailty and demographic, clinical and analytical variables of poor prognosis. An association was found between levels of frailty and markers of poor outcome such as

the rate of hospitalization and attendance at emergency services. A decrease in survival was also found in frail versus non-frail patients when frailty was detected with the EFS, while this difference was not significant when detected with FPFI. We were unable to demonstrate an association between frailty and decreased muscle mass measured with electrical bioimpedance.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	8
ABREVIATURAS.....	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS.....	21
INTRODUCCIÓN.....	24
– ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL.....	25
– ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	27
– CONCEPTO DE FRAGILIDAD.....	31
– FRAGILIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	37
– PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	42
– PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN DIÁLISIS.....	44
– FRAGILIDAD Y MALA EVOLUCIÓN EN DIÁLISIS.....	48
– FRAGILIDAD EN DIÁLISIS Y ESTIMACIÓN DE MASA MUSCULAR.....	50
JUSTIFICACIÓN.....	57
HIPÓTESIS.....	59
– HIPÓTESIS GENERAL.....	59
– HIPÓTESIS ESPECÍFICA OPERACIONAL.....	59
OBJETIVOS.....	60
– OBJETIVOS PRINCIPALES.....	60
– OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	60
MATERIAL Y MÉTODOS.....	62
– DISEÑO.....	63
– POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	63
– PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.....	64
– VARIABLES ANALIZADAS.....	66
– ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	69
– ÉTICA.....	71
RESULTADOS.....	72
– PREVALENCIA DE FRAGILIDAD.....	73
– CONCORDANCIA ENTRE FPFI Y EFS.....	79
– ASOCIACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y FACTORES CLINICODEMOGRÁFICOS.....	80

– FRAGILIDAD E INGRESOS HOSPITALARIOS.....	85
– FRAGILIDAD Y VISITAS AL SERVICIOS DE URGENCIAS.....	99
– FRAGILIDAD Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	105
– FRAGILIDAD Y COMPOSICIÓN CORPORAL CON BIOIMPEDANCIA.....	125
DISCUSIÓN.....	134
CONCLUSIONES.....	141
BIBLIOGRAFÍA.....	145
ANEXO I	
FREID PHENOTYPE FRAIL INDEX.....	163
ANEXO II	
EDMONTON FRAILTY SCALE.....	164
ANEXO III	
ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.....	165
ANEXO IV	
FINANCIACIÓN.....	166
ANEXO V	
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	167

ABREVIATURAS.

ACT	Agua corporal total
AEC	Agua extracelular.
AIC	Amplitud intercuartil.
AICe	Agua intracelular.
ASMM	Appendicular Skeletal Muscle Mass.
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia.
BCM	Body Composition Monitor.
BIA	Bioimpedancia eléctrica.
CFS	Clinical Frailty Scale.
CPK	Creatin fosfoquinasa.
CHUIMI	Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil.
DE	Desviación Estándar.
DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual.
DNA	Ácido Desoxirribonucleico.
DP	Diálisis Peritoneal.
EFS	Edmonton Frailty Scale.
ERC	Enfermedad Renal Crónica.
ERCA	Enfermedad Renal Crónica Avanzada.
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People.
FFM	Fat free Mass o masa magra.
FFMI	Fat free Mass Index o índice de masa magra.
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23.
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project.
FPFI	Freid Phenotype Frail Index.
GFR	Glomerular Filtration Rate.
HD	Hemodiálisis.
HR	Hazard Ratio.

IC95%	Intervalo de confianza del 95%.
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1.
IMC	Índice de Masa Corporal.
ITG	Índice de Tejido Graso.
ITM	Índice de Tejido Magro.
KHz	Kilohertzios.
MG	Masa Grasa.
MM	Masa Muscular.
MM1	Masa Magra.
MMEA	Masa Muscular Esquelética Apendicular.
NHANES III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey.
OH	Sobrehidratación.
PEW	Protein Energy Wasting Syndrome.
PTHi	Parathormona intacta.
R	Resistencia.
SM	Masa muscular esquelética.
SMI	Índice de masa muscular esquelética.
TRS	Tratamiento Renal Sustitutivo.
Xc	Reactancia.
Z	Impedancia.

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Pirámides de población en España de 1908 y 2020 elaboradas por Jose Ignacio Conde-Ruiz y Clara I. González a partir de datos de INE y The Human Mortality Database.

..... 25

Figura 2. Pirámides de población de Canarias en los años 2000 y 2020.

..... 26

Figura 3. Prevalencia estimada y número absoluto de hombres y mujeres con ERC en el mundo. Tomado de Mills y cols (12).

..... 28

Figuras 4 y 5. Gráficos procedentes del último informe del Registro Español de Enfermos Renales (REER).

..... 29

Figura 6. Ciclo de la fragilidad tal como lo representaron Fried y Watson en 1998.

..... 32

Figura 7. Representación esquemática de la patofisiología de la fragilidad tomada de Clegg y colaboradores.

..... 33

Figura 8. Modelo conceptual integral de fragilidad tomado de Gobbens y colaboradores.

..... 34

Figura 9. Modelo conceptual de los factores de riesgo y de estrés en la fragilidad. Modificado de Van Der Noorgate N. 2014. EDTA-ERA Congress.

..... 35

Figura 10. Esquema que refleja el efecto del envejecimiento normal y la influencia de enfermedades crónicas en la génesis de la fragilidad. Tomado de Fulop y cols

..... 38

Figura 11. Mecanismos implicados en la patofisiología de la fragilidad física en la ERC. Tomado de Nixon AC y cols.

..... 42

Figura 12. Prevalencia en los estudios incluidos en el meta-análisis de Lee y cols.

..... 48

Figura 13. HR para mortalidad en el meta-análisis de Lee y cols

..... 49

Figura 14. Asociación entre mortalidad y fragilidad en el meta-análisis de Mei y cols

..... 50

Figura 15. EFG BIVA de Akern bioimpedancia vectorial monofrecuencia con el software bodygram+.

..... 53

Figura 16. Bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia. BCM™ Fresius.

..... 54

Figura 17. Etiología de la enfermedad renal crónica.

..... 73

Figura 18. Prevalencia de fragilidad con el A) FPFI y B) EFS.

..... 74

Figura 19. Porcentaje de ítems del FPFI positivos en no frágiles.

..... 75

Figura 20. Porcentaje de ítems del FPFI positivos en prefrágiles.

..... 75

Figura21. Porcentaje de ítems positivos del FPFI en frágiles.

..... 76

Figura 22. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes no frágiles.

.....	76
Figura 23. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes vulnerables.	
.....	77
Figura 24. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes frágiles.	
.....	77
Figura 25. Prevalencia de fragilidad según FPFI por rangos de edad.	
.....	78
Figura 26. Prevalencia de fragilidad según EFS según rangos de edad.	
.....	79
Figura 27. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad con EFS y hospitalización.	
.....	90
Figura 28. HR tiempo hasta primer ingreso según fragilidad EFS.	
.....	91
Figura 29. HR tiempo hasta primer ingreso fragilidad EFS. Análisis multivariante regresión de Cox.	
.....	92
Figura 30. Curvas de supervivencia según fragilidad EFS. Regresión de Cox.	
.....	93
Figura 31. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad por FPFI y hospitalización.	
.....	96
Figura 32. Modelo de riesgos proporcionales de Cox fragilidad FPFI y tiempo hasta hospitalización.	
.....	97
Figura 33. Modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante fragilidad FPFI y hospitalización.	

.....	98
Figura 34. Gráfica tiempo hasta ingreso según fragilidad FPFI modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante.	
.....	99
Figura 35. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad EFS y urgencias.	
.....	101
Figura 36. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad FPFI y urgencias.	
.....	104
Figura 37. Curvas de supervivencia de Kaplan.Meier según nivel de fragilidad EFS.	
.....	106
Figura 38. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según nivel de fragilidad FPFI.	
.....	106
Figura 39. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de edad.	
.....	107
Figura 40. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier diabéticos y no diabéticos.	
.....	107
Figura 41. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según género.	
.....	108
Figura 42. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según índice de comorbilidad de Charlson sin edad.	
.....	108
Figura 43. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de tiempo en TRS.	
.....	109
Figura 44. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según grados de obesidad por IMC.	
.....	109

Figura 45. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de hemoglobina.	110
Figura 46. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de albúmina sérica.	110
Figura 47. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de ácido úrico.	111
Figura 48. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de calcio sérico.	112
Figura 49. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de fósforo sérico.	112
Figura 50. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de PTHi.	113
Figura 51. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de Proteína C Reactiva.	113
Figura 52. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de CPK.	114
Figura 53. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de creatinina sérica.	114
Figura 54. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de potasio sérico.	115
Figura 55. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de colesterol total.	116
Figura 56. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de triglicéridos.	116
Figura 57. Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Supervivencia del paciente según fragilidad EFS sin ajustar.	117
Figura 58. Supervivencia de paciente. Modelo de riesgos proporcionales de Cox, fragilidad por EFS ajustado.	

.....	119
Figura 59. Gráficos de supervivencia regresión de Cox según fragilidad EFS ajustada.	
.....	120
Figura 60. Modelo de riesgos proporcionales de Cox supervivencia del paciente según fragilidad FPFI sin ajustar.	
.....	121
Figura 61. Modelo de regresión de Cox, supervivencia del paciente modelo multivariante con fragilidad FPFI fuera del modelo.	
.....	122
Figura 62. Modelo de riesgos proporcionales de Cox supervivencia del paciente multivariante, forzando la inclusión de fragilidad según FPFI.	
.....	123
Figura 63. Edad según nivel de fragilidad con FPFI.	
.....	124
Figura 64. Correlación y concordancia según gráficos de Bland-Altman. ASMM coeficiente de concordancia: 0,8426; Precisión Pearson P: 0.9097; Bias Correction factor Accuracy: 0,9262. ASMM/talla ² coeficiente de concordancia:0,6792; Precisión Pearson P:0,7930; Correction factor Accuracy:0,8565.	
.....	133

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Datos de los siete estudios incluidos en el meta-análisis de Lee y cols (114).

..... 47

Tabla 2. Falta de concordancia en la detección de fragilidad entre el FPFI y el EFS.

..... 80

Tabla 3. Datos demográficos, clínicos y analíticos de toda la cohorte.

..... 81

Tabla 4. Datos demográficos, clínicos y analíticos según fragilidad con FPFI.

..... 82

Tabla 5. Datos demográficos, clínicos y analíticos según fragilidad con EFS.

..... 83

Tabla 6. Análisis multivariante factores asociados a fragilidad con FPFI.

..... 84

Tabla 7. Análisis multivariante factores asociados a fragilidad con EFS.

..... 85

Tabla 8. Características de los ingresos hospitalarios según fragilidad con EFS.

..... 86

Tabla 9. Ajuste del modelo multivariante.

..... 87

Tabla 10. Ajuste del modelo multivariante 2.

..... 87

Tabla 11. Modelo multivariante tasa de ingresos y fragilidad EFS.

..... 88

Tabla 12. HR tiempo hasta primer ingreso frágil frente a vulnerables.

..... 91

Tabla 13. Características de los ingresos hospitalarios según fragilidad por FPFI.

..... 94

Tabla 14. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad FPFI y hospitalización.

..... 94

Tabla 15. Modelo regresión binomial negativa frágil frente a prefrágil con FPFI y hospitalización.

..... 95

Tabla 16. Modelo multivariante de regresión binomial negativa para fragilidad FPFI y hospitalización.

..... 95

Tabla 17. Modelo de riesgos proporcionales de Cox frágil frente a prefrágil con FPFI y hospitalización.

..... 97

Tabla 18. Modelo de regresión binomial negativa fragilidad EFS y urgencias.

..... 100

Tabla 19. Modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad EFS y urgencias.

..... 100

Tabla 20. Modelo de regresión binomial negativa fragilidad FPFI y urgencias.

..... 102

Tabla 21. Modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad FPFI y urgencias.

..... 103

Tabla 22. Evolución en el tiempo de seguimiento según nivel de fragilidad.

..... 105

Tabla 23. Riesgos proporcionales de Cox sin ajustar frágiles frente a vulnerables.

.....	118
Tabla 24. Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Supervivencia de pacientes frágiles frente a prefrágiles sin ajustar.	
.....	121
Tabla 25. Valores de ITM e ITG medidos con BCM y fragilidad.	
.....	126
Tabla 26. Análisis de la covarianza multivariante interacción de ITM con la fragilidad medida con ambos test.	
.....	127
Tabla 27. Masa muscular esquelética apendicular estimada con BCM y fragilidad.	
.....	128
Tabla 28. Valores de composición muscular con BIVA.	
.....	129
Tabla 29. Valores de masa muscular con BIVA y niveles de fragilidad.	
.....	130
Tabla 30. Valores de masa muscular con BIVA y fragilidad EFS ajustados para edad y sexo.	
.....	131
Tabla 31. Valores de masa muscular con BIVA y fragilidad según FPFI ajustados por edad y sexo.	
.....	132

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL.

Desde finales del siglo pasado y principios del presente una de las principales tendencias demográficas a nivel mundial ha sido el progresivo envejecimiento de la población, motivado principalmente por una caída de la natalidad y un aumento en la esperanza de vida en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Se calcula en 2020 que hay 727 millones de personas de 65 o más años y se estima que esta cifra se duplicará para el año 2050, alcanzando los 1.500 millones¹.

Esta tendencia mundial se ha producido también en España que se encuentra en un proceso de envejecimiento de la población de los más acusados de Europa y que ya ha motivado un cambio importante en la pirámide poblacional, tal como puede observarse en la figura 1².

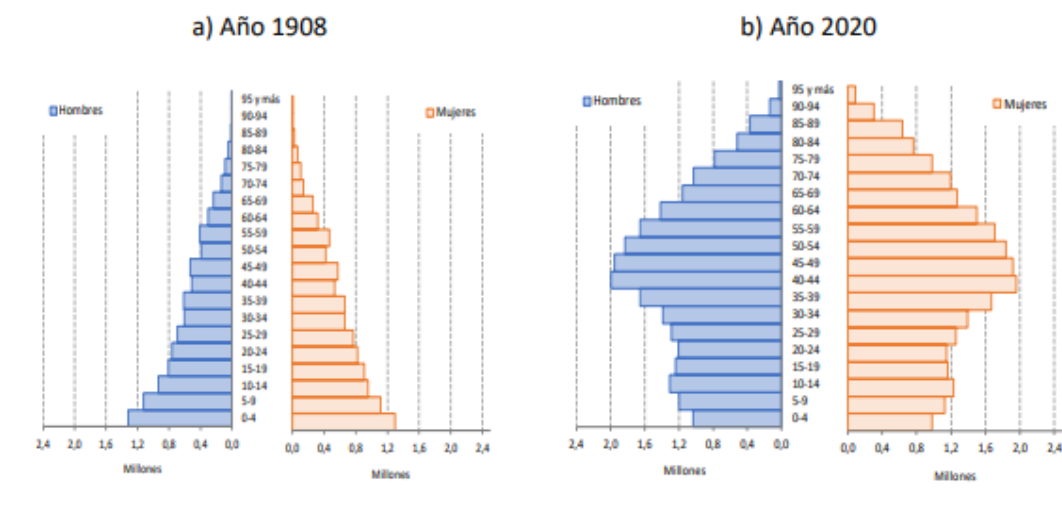


Figura 1. Pirámides de población en España de 1908 y 2020 elaboradas por Jose Ignacio Conde-Ruiz y Clara I. González a partir de datos de INE y The Human Mortality Database.

En Canarias también hemos asistido en este siglo a un progresivo aumento del índice de envejecimiento que ha ido modificando el perfil de nuestra pirámide poblacional tal como se observa en la figura 2³.

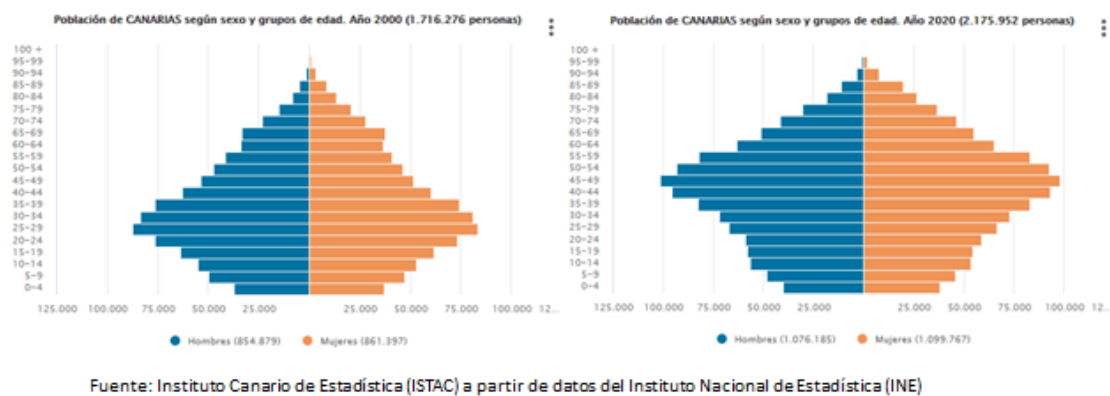


Figura 2. Pirámides de población de Canarias en los años 2000 y 2020.
www.gobiernodecanarias.org/istac/datos-abiertos/galerias/visor/piramides-istac.html

Actualmente este envejecimiento y sus consecuencias es uno de los principales retos a los que se enfrentan las administraciones nacionales y supranacionales. Hacer frente a la carga de enfermedades crónicas y situaciones de dependencia que soporta una población envejecida es un serio problema sanitario y económico^{4,5}. Por ello muchos esfuerzos se deben dirigir a procurar que la mayoría de las personas disfruten de un envejecimiento sano manteniendo el mayor grado posible de autonomía. Es evidente que el envejecimiento es un proceso que ocurre de manera diferente en cada individuo, para diseñar estrategias de prevención que nos ayuden a mantener el estado de salud en las personas ancianas, debemos poder detectar aquellas situaciones de riesgo de

prefragilidad y fragilidad que podrían derivar hacia un paciente geriátrico con alta carga de enfermedad crónica, discapacidad y dependencia⁶⁻⁸.

ENVEJECIMIENTO Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La enfermedad renal crónica (ERC) ha sido reconocida como un problema de salud pública de primer orden. Se estima que aproximadamente un 13,4% de la población padece ERC en el mundo y que más de 1,4 millones de personas reciben tratamiento renal sustitutivo (TRS)⁹. La Organización Mundial de la Salud considera a la ERC una de las amenazas que contribuye al aumento de la morbilidad y mortalidad a nivel mundial^{10,11}.

En los últimos años hemos asistido a un progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de pacientes con enfermedad renal crónica¹². Una de las causas de este incremento es el progresivo envejecimiento de la población¹³.

Es conocido que la prevalencia de ERC aumenta con la edad¹⁴. Por un lado, es sabido que el proceso de envejecimiento conlleva cambios fisiológicos y patológicos en el tejido renal que producen una disminución progresiva del filtrado glomerular, pero probablemente la alta prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad vascular y diabetes tipo 2 juegan un papel importante en el desarrollo de ERC en edades avanzadas¹⁵. En la siguiente figura se representa la prevalencia de ERC grados 3 a 5 en el mundo por rangos de edad.

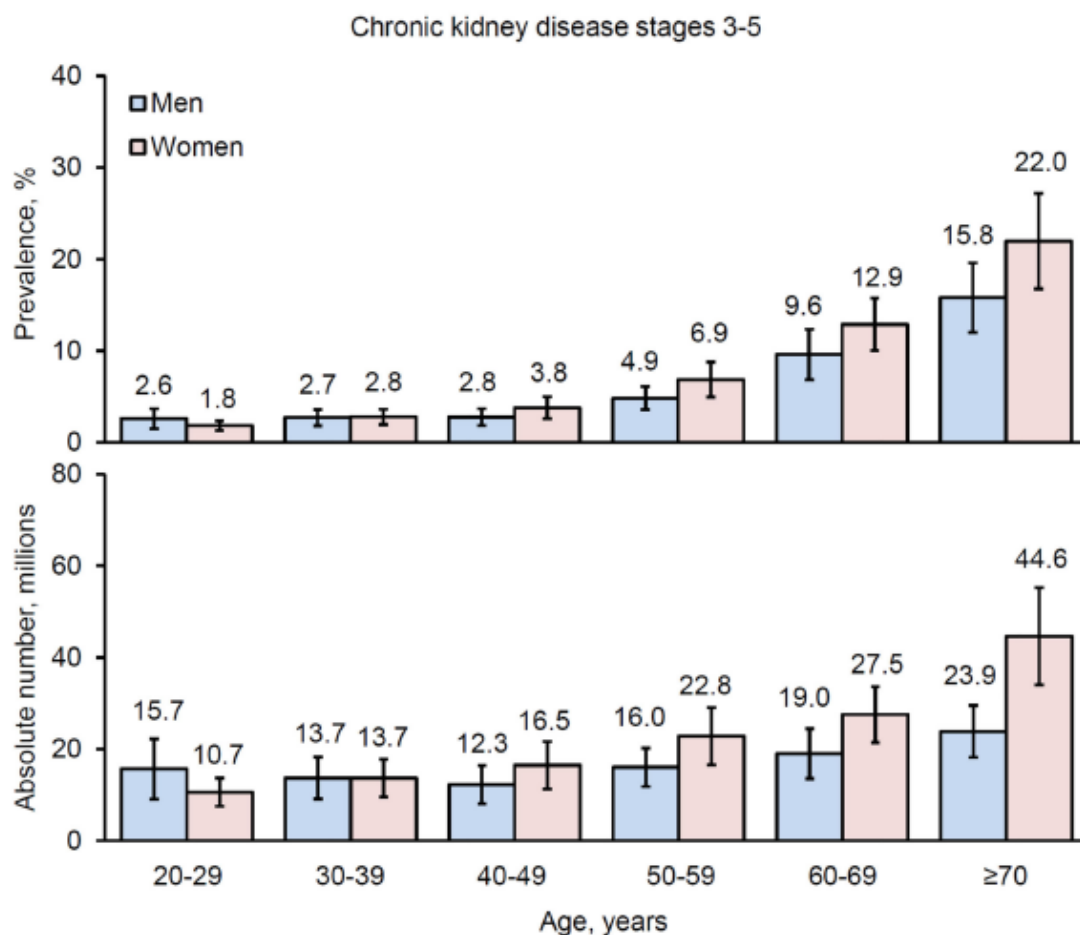
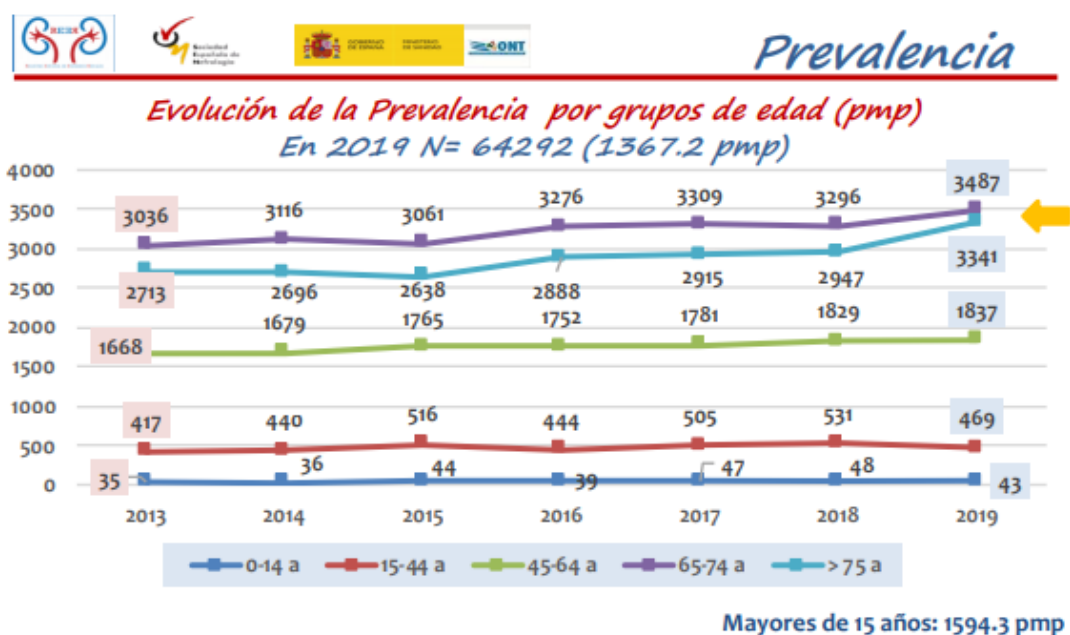
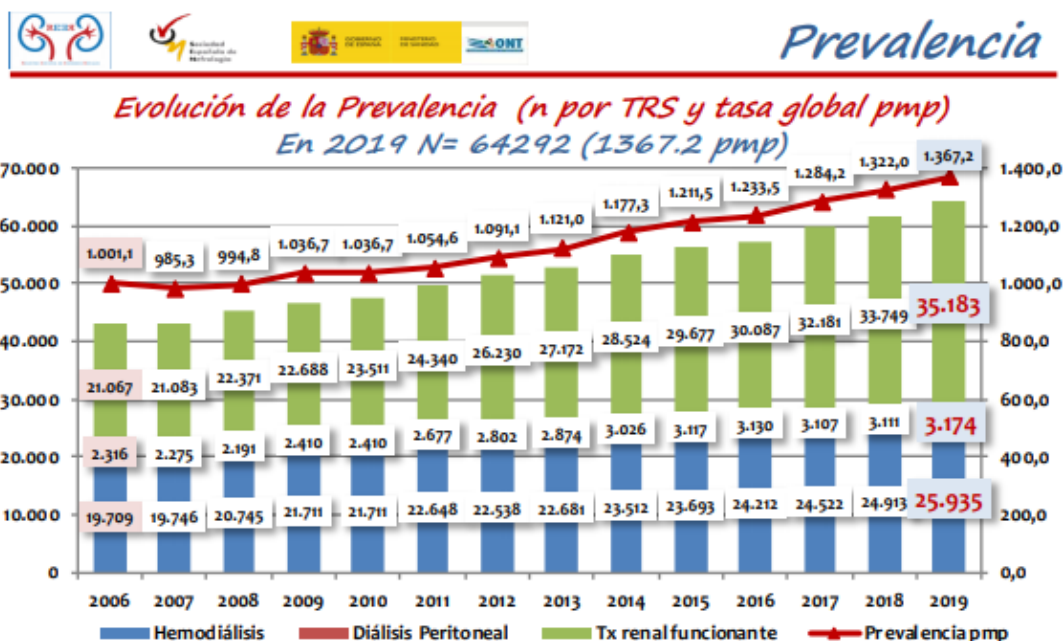


Figura 3. Prevalencia estimada y número absoluto de hombres y mujeres con ERC en el mundo.

Tomado de Mills y cols¹².

Según datos del estudio EPIRCE publicado en 2010 la prevalencia de ERC grados 3 a 5 en población general española se estima en 6,8% y en un 21,4% en mayores de 64 años¹⁶.

En España, como en el resto del mundo se ha observado en este siglo un progresivo incremento en la incidencia y prevalencia de pacientes en TRS y el envejecimiento de la población ha tenido un papel en este aumento. En las figuras siguientes vemos reflejado el incremento en la prevalencia de TRS en España en los últimos años y como ha sido predominantemente a base de un mayor incremento en el rango de edad de mayores de 65 años¹⁷.



Figuras 4 y 5. Gráficos procedentes del último informe del Registro Español de Enfermos Renales (REER).

En Canarias se ha observado la misma tendencia de manera que según el informe del registro de enfermos renales de Canarias (TRASCAN) en 2018 un 44% de los pacientes prevalentes en TRS era mayor de 65 años, destacando además una incidencia de pacientes con nefropatía diabética muy superior al resto del territorio nacional¹⁸.

Esta tendencia en la evolución del perfil del paciente que inicia TRS ha incrementado el interés que tiene la evaluación geriátrica del paciente renal y dentro de ella, el conocimiento del estado de fragilidad. Por un lado, la aplicación de herramientas de valoración geriátrica global nos permitirá conocer el estado funcional del paciente, su grado de fragilidad, su comorbilidad, su grado de discapacidad y dependencia en todas las esferas. Con este conocimiento podremos diseñar las mejores estrategias terapéuticas y de soporte para minimizar el impacto de estas condiciones en una evolución pronóstica desfavorable.

Por otro lado, cada vez nos encontramos en los servicios de nefrología con la disyuntiva de tomar decisiones complejas con el tratamiento de personas ańosas, en concreto se plantea en muchas ocasiones la conveniencia o no de iniciar tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y trasplante u optar por un tratamiento conservador o paliativo. En estas situaciones complejas es importante conocer el estado funcional del paciente y las expectativas de supervivencia y calidad de vida que el paciente y sus familiares esperan obtener con las opciones de tratamiento disponibles. Los estudios publicados hasta la fecha no son concluyentes sobre las diferencias obtenidas entre el inicio de TRS y el tratamiento conservador de los pacientes en años de supervivencia y calidad de vida¹⁹⁻²³. La valoración del estado de fragilidad puede ser en este contexto

una herramienta más que nos sirva de ayuda en la toma de decisiones éticamente complejas sobre el manejo del TRS en estos pacientes^{24,25}.

CONCEPTO DE FRAGILIDAD

El concepto de fragilidad se ha utilizado desde hace siglos, sin embargo, es en las dos últimas décadas, coincidiendo con el envejecimiento progresivo de la población, que ha ido adquiriendo mayor importancia^{26,27}. No ha sido hasta comienzos de este siglo XXI que se han hecho serios intentos de estandarizar su concepto y definición, una de las definiciones conceptuales más aceptada la describe como un síndrome o estado de aumento de la vulnerabilidad a situaciones de estrés debido a un descenso de las reservas funcionales biológicas que aumentan el riesgo de evolución desfavorable hacia la discapacidad, hospitalización y fallecimiento^{28,29}.

Aunque frecuentemente coexisten y están muy interrelacionadas, la fragilidad debe diferenciarse de otras situaciones frecuentes en los ancianos, como la discapacidad, la dependencia, la sarcopenia y la comorbilidad^{30,31}.

Cada día tenemos un mejor conocimiento de los sistemas y vías fisiológicas que se ven afectadas en las situaciones que llevan al estado de fragilidad, las bases biológicas de la fragilidad son multifactoriales y comprenden la desregulación de múltiples sistemas fisiológicos. Se han descrito múltiples alteraciones a nivel neuromuscular, metabólico y endocrino que llevan a la situación de pérdida de la robustez física y aumentan la vulnerabilidad del individuo, en 1998 Fried y Watson describieron el ciclo de la fragilidad, que representamos en la figura 6, como un círculo vicioso de desregulación energética, en este ciclo intervienen muchos factores y sistemas que interactúan entre sí, la

desregulación de varios de estos sistemas aumenta la vulnerabilidad y pueden derivar en el estado de fragilidad^{32,33}.

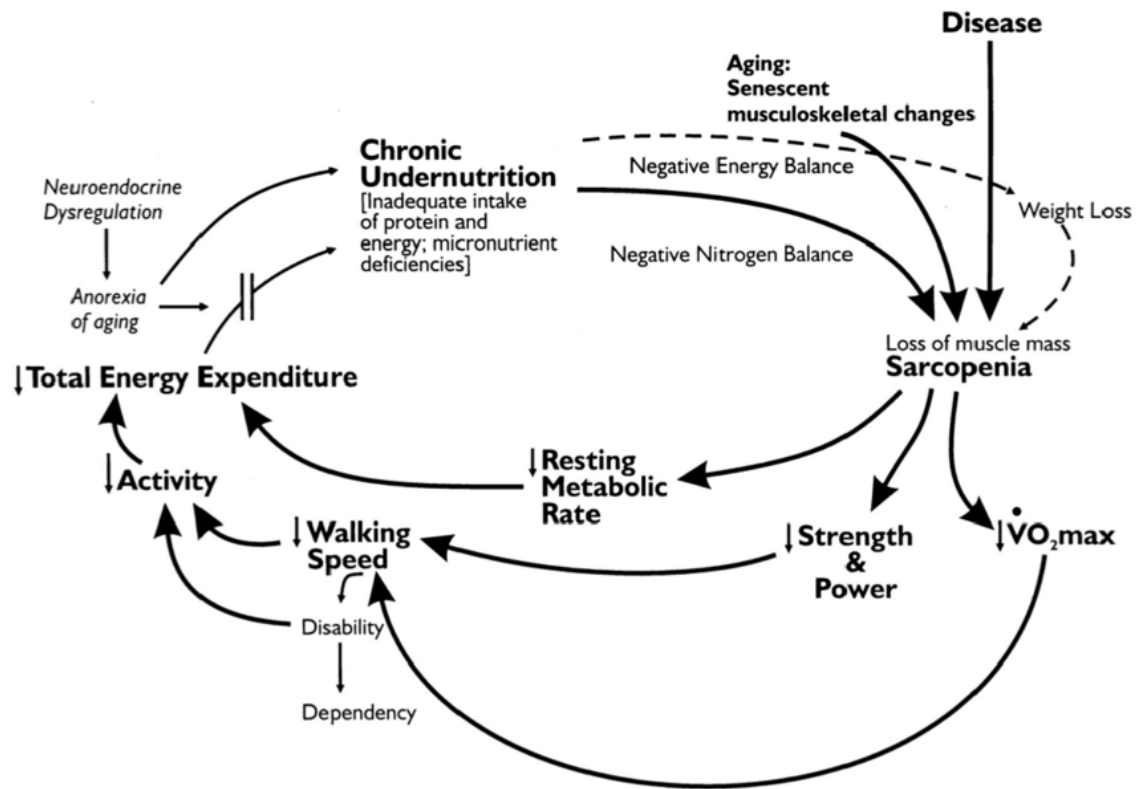


Figura 6. Ciclo de la fragilidad tal como lo representaron Fried y Watson en 1998.

Esta alteración homeostática que genera una disminución de las reservas funcionales biológicas en las personas de edad avanzada las hace vulnerables ante situaciones de estrés, dificultando la recuperación posterior y facilitando una evolución desfavorable, tal como se represente en la figura 7 tomada de Clegg y colaboradores³⁴.

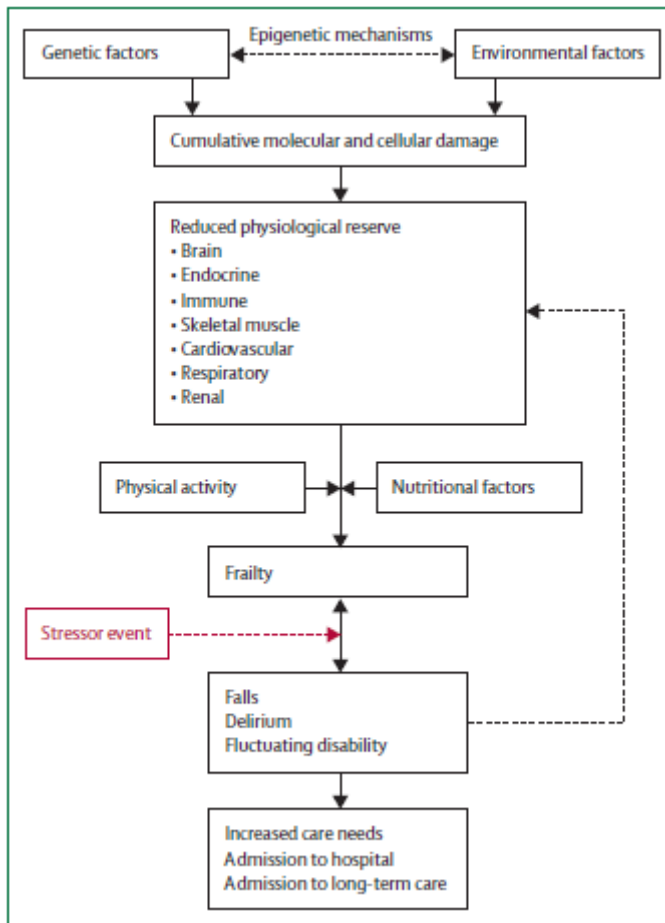


Figura 7. Representación esquemática de la patofisiología de la fragilidad tomada de Clegg y colaboradores.

Pero no todas las personas envejecen de la misma manera, por ello es importante detectar el subgrupo de personas vulnerable y frágiles, que son los que más se beneficiarían de realizar una valoración geriátrica global que permita diseñar estrategias de cuidados y tratamientos para evitar su evolución hacia un paciente geriátrico dependiente^{35,36}.

Sin embargo, en los últimos años se ha ampliado el concepto de fragilidad, entendiendo que en realidad se trata de una condición multidimensional no solo existe la fragilidad en la esfera física sino en otras como la psicoafectiva, cognitiva y social³⁷. La figura 8

representa un modelo conceptual integral de fragilidad que incluye distintas dimensiones de la misma³⁸.

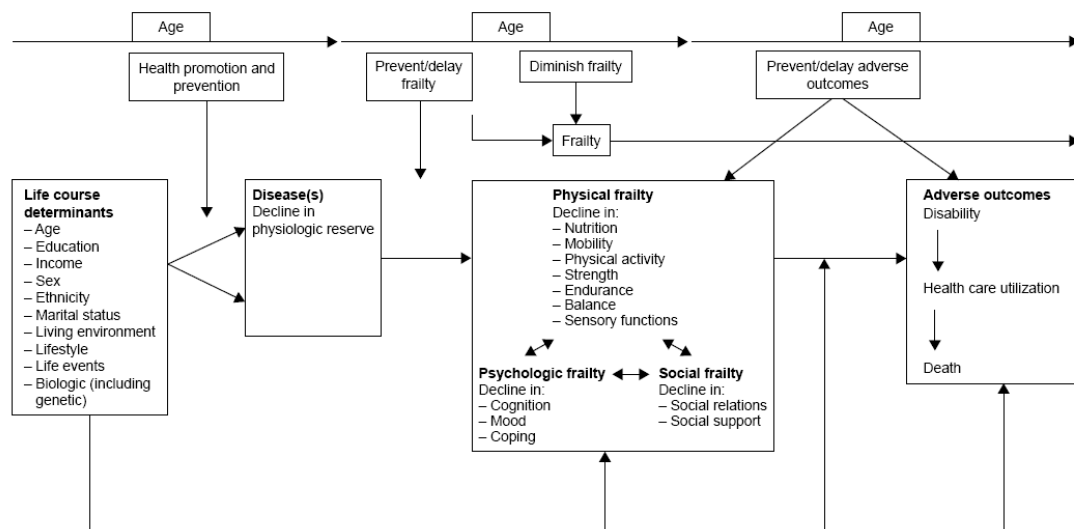


Figura 8. Modelo conceptual integral de fragilidad tomado de Gobbens y colaboradores³⁸.

Además, cada vez es más claro que se trata de una situación variable y dinámica por lo que es importante desarrollar estrategias de detección, prevención y tratamiento. Se sabe que la fragilidad se puede prevenir e incluso revertir, es importante mantener a la persona anciana con la mayor reserva posible para que ante una situación de estrés no se llegue hasta un punto de no retorno en el que ya evoluciona indefectiblemente hacia la muerte³⁹, ver figura 9.

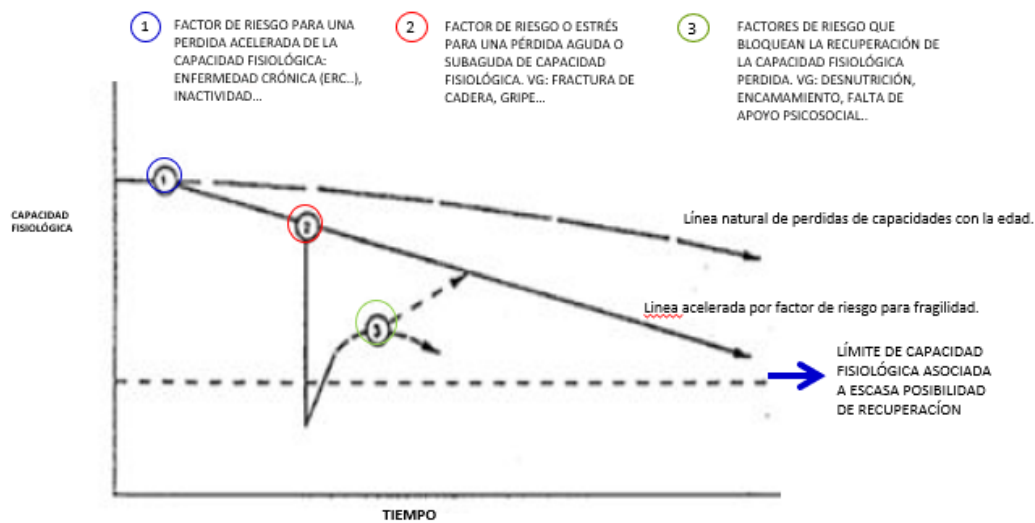


Figura 9. Modelo conceptual de los factores de riesgo y de estrés en la fragilidad. Modificado de Van Der Noorgate N. 2014. EDTA-ERA Congress.

Aunque se haya llegado a cierto consenso en la definición conceptual de fragilidad, es más difícil llegar a una definición operacional que nos permita desarrollar herramientas validadas para medir el estado de fragilidad con el objeto de detectar a los pacientes vulnerables y afectados en los que tenemos que tomar medidas encaminadas a prevenir las complicaciones. En general han existido tres aproximaciones a una definición operacional de fragilidad:

- El modelo clínico físico derivó en la definición del Fenotipo frágil desarrollado principalmente por Fried en 2001 ⁴⁰. Según este modelo, la fragilidad se desarrolla por una serie de alteraciones que derivan en una pérdida de masa muscular que ocasiona un déficit físico en cinco categorías principales: debilidad o pérdida de fuerza, agotamiento o cansancio, lentitud de movimientos, baja

actividad física y pérdida de peso. Basándose en estas cinco categorías, se desarrolló una herramienta que nos permite medir la fragilidad el Fried Phenotype Frail Index (FPFI) que se explica en el anexo I y que establece una puntuación de 0 a 5. De manera que los individuos con 0 serían no frágiles, 1-2 serían prefrágiles y 3-5 serían frágiles.

- Escalas multidimensionales. Con la aproximación de que la fragilidad no solo afecta a la esfera física, sino que es una afectación multidimensional que genera déficits en otras esferas como la psicológica, cognitiva y social⁴¹. Con esta aproximación se han desarrollado múltiples herramientas que han sido validadas en distintas poblaciones. Entre ellas podemos distinguir Tilburg Frailty Indicator, el Groningen Frailty Index y el Edmonton Frailty Scale (EFS)⁴². En el anexo II se describe los componentes y puntuaciones del EFS.
- Por último existen las herramientas que describen la fragilidad englobada dentro del déficit global de funciones utilizadas en la evaluación geriátrica global, dentro de estos hay escalas muy laboriosas que incluyen la evaluación de la dependencia y de la discapacidad como el Frailty Index desarrollado por Rockwood y otras escalas simplificadas que se basan en la percepción subjetiva de los cuidadores o personal sanitario como la Clinical Frailty Scale desarrollada por el mismo grupo canadiense^{43,44}.

Uno de los problemas que existe actualmente, a pesar de haber llegado a un relativo consenso en la definición conceptual de fragilidad, es que no tenemos un consenso

sobre la definición operacional. Ello ha generado el uso de múltiples herramientas para detectar la fragilidad, sin que hasta el momento actual exista un consenso sobre la utilidad y aplicabilidad de las mismas en las diferentes situaciones de la práctica clínica habitual^{37,42,45-47}.

FRAGILIDAD Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Aunque el concepto de fragilidad se desarrolló inicialmente ligado al envejecimiento, se ha objetivado que existen situaciones de morbilidad crónica que se asocian con mayor frecuencia a un desarrollo precoz de la fragilidad⁴⁸⁻⁵³. Dentro de estas situaciones tiene un lugar destacado la Enfermedad Renal Crónica Avanzada⁵⁴⁻⁵⁶.

Algunos autores incluso han acuñado el término de fragilidad primaria para la que se asocia al envejecimiento y que se produce por la disminución de las reservas fisiológicas que se produce inexorablemente por el envejecimiento sin necesidad de que concurra ninguna morbilidad asociada y fragilidad secundaria para la que aparece más precozmente como consecuencia de enfermedades crónicas o agudas asociadas que producen cambios físicos y biológicos que favorecen la aparición de fragilidad y dependencia^{57,58}.

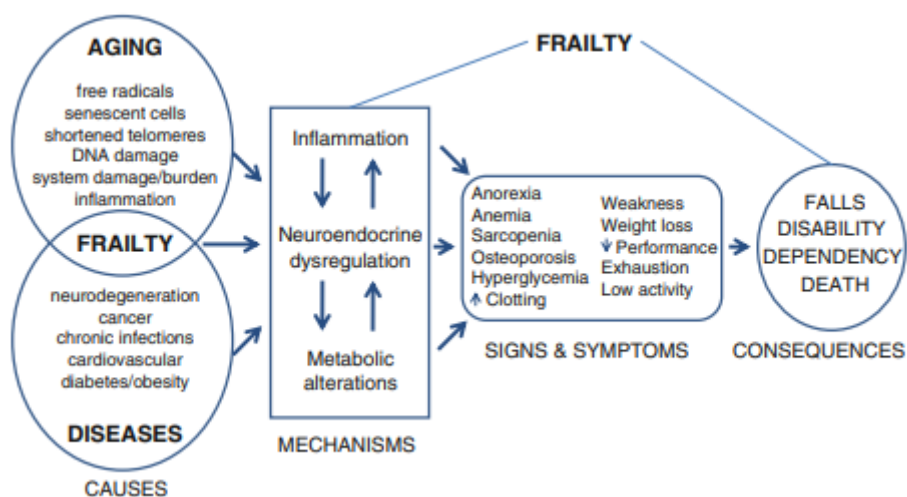


Figura 10. Esquema que refleja el efecto del envejecimiento normal y la influencia de enfermedades crónicas en la génesis de la fragilidad. Tomado de Fulop y cols⁵⁸.

Es conocido que las vías fisiopatológicas que se activan en la enfermedad renal crónica y que afectan a múltiples órganos y aparatos son muy semejantes a las que se desarrollan con el envejecimiento y por ello no es extraño que muchas de ellas puedan llevar a una situación de fragilidad incluso antes de los 65 años⁵⁹⁻⁶².

En realidad, la enfermedad renal crónica constituye un estado de envejecimiento metabólico acelerado que puede llevar prematuramente a una situación de fragilidad⁶³⁻⁶⁶, los principales factores asociados a la ERC que han sido implicados en el desarrollo de fragilidad son:

- **MALNUTRICIÓN:** La ERC produce una situación de anorexia, que junto a las habituales restricciones dietéticas impuestas en su tratamiento pueden llevar a una situación de malnutrición. La baja ingesta calórica y proteica puede degenerar en el llamado síndrome de desgaste proteico energético, conocido por las siglas en inglés PEW (Protein Energy Wasting Syndrome), que conlleva

malnutrición, situación hipercatabólica asociada a bajas reservas energéticas que ocasionan destrucción de tejido muscular y evolución hacia sarcopenia⁶⁷⁻⁶⁹.

- **SEDENTARISMO:** Debido a la astenia generada por la ERC y sus complicaciones, los pacientes tienden a realizar menos ejercicio y actividad física, lo que puede ser un factor contribuyente a la disminución de la masa muscular y al desarrollo de fragilidad⁷⁰.
- **INFLAMACIÓN:** La ERC provoca un estado proinflamatorio, se ha evidenciado un aumento de los leucocitos, proteína C reactiva y citoquinas proinflamatorias como la interleukina 6 y el TNFalfa. En la génesis de este estado puede influir la disminución del aclaramiento de estas citoquinas y la exposición a estímulos proinflamatorios como las toxinas urémicas, el tratamiento con diálisis o la coexistencia de infecciones⁷¹. Se ha asociado el desarrollo de fragilidad con los estados proinflamatorios⁷².
- **ESTRÉS OXIDATIVO:** el estrés oxidativo, el aumento de los radicales libres de oxígeno y el aumento de los productos finales de glicación avanzada se asocian a los estados proinflamatorios de la ERC y pueden contribuir al desarrollo de fragilidad en estas situaciones^{73,74}.
- **ALTERACIONES HORMONALES:** En la ERC se produce un aumento de hormonas catabólicas y una disminución de hormonas anabólicas. Es conocida la disminución de producción y la resistencia periférica a la acción de la insulina o de la IGF-1 teniendo como consecuencia un aumento del catabolismo muscular. También se produce un aumento en la producción adrenal de corticoides. Es frecuente un aumento en las cifras de prolactina y una disminución de

testosterona. Todas estas alteraciones hormonales favorecen la disminución de masa muscular y podrían influir en el desarrollo de fragilidad⁷⁴⁻⁷⁶.

- **ACIDOSIS METABÓLICA:** La acidosis metabólica de la ERC se ha asociado a diferentes efectos metabólicos entre ellos un déficit en la función muscular y una disminución de la masa muscular por aumento de su destrucción por distintas vías, como la de la caspasa 3⁷⁷.
- **ANEMIA:** La anemia asociada a la ERC tiene una etiología multifactorial, es producida por un déficit de síntesis de eritropoyetina, una resistencia a la acción de la misma y múltiples alteraciones en el metabolismo del hierro. A consecuencia de la anemia se produce un déficit en el transporte de oxígeno a los tejidos que puede influir en los síntomas asociados a ERC como la disminución de la capacidad física y la disminución de la capacidad cognitiva. Todo ello podría influir en la capacidad para la realización de las actividades de la vida diaria y derivar en una situación de fragilidad⁷⁸.
- **VITAMINA D Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL:** El déficit de vitamina D se ha mostrado relacionado con la fragilidad en población general⁷⁹. En la enfermedad renal crónica suelen coexistir un déficit de vitamina D nativa y un defecto en la hidroxilación a la forma activa de 1-25 dihidroxivitamina D. La vitamina D se ha mostrado importante en la función muscular esquelética y su déficit podría contribuir a la sarcopenia. Por otro lado, las alteraciones del metabolismo óseo mineral pueden conducir a enfermedad ósea y calcificación vascular promoviendo el desarrollo de fracturas óseas y de enfermedad aterosclerótica, dos factores coadyuvantes en el desarrollo de fragilidad⁸⁰⁻⁸². En los últimos años se ha reconocido el aumento del FGF-23 y el déficit en la

expresión de Klotho como uno de los factores determinantes en el desarrollo de enfermedad ósea y cardiovascular, este eje metabólico podría jugar un papel importante en la asociación de enfermedad renal crónica y envejecimiento prematuro^{83,84}.

- **COMORBILIDADES:** Frecuentemente la ERC se asocia a situaciones comórbidas como hipertensión arterial, diabetes, obesidad o enfermedad cardiovascular, todas estas situaciones podrían favorecer la alta prevalencia de fragilidad en la ERC⁸⁵.
- **SENESCENCIA CELULAR:** La senescencia celular que se asocia a un acortamiento de los telómeros y fallo en la reparación del DNA pueden estar implicados en el envejecimiento asociado a la ERC^{86,87}.
- **TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO:** El inicio del tratamiento renal sustitutivo, a través de la disminución de la uremia y eliminación de toxinas puede suponer una mejoría en la sintomatología urémica y por tanto en el estado de fragilidad⁸⁸. Sin embargo, tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal pueden favorecer un estado proinflamatorio debido a la bioincompatibilidad de los materiales que se utilizan. La realización de la diálisis puede ser puerta de entrada para infecciones. Por último, los efectos hemodinámicos de los cambios bruscos del volumen de agua corporal asociados a la ultrafiltración pueden favorecer la progresión de la fragilidad^{89,90}.

Todos los factores descritos podrían interactuar en la ERC para explicar la alta prevalencia de fragilidad y su desarrollo en edades más tempranas^{91,92}, la figura 11 ilustra la acción de parte de estos factores.

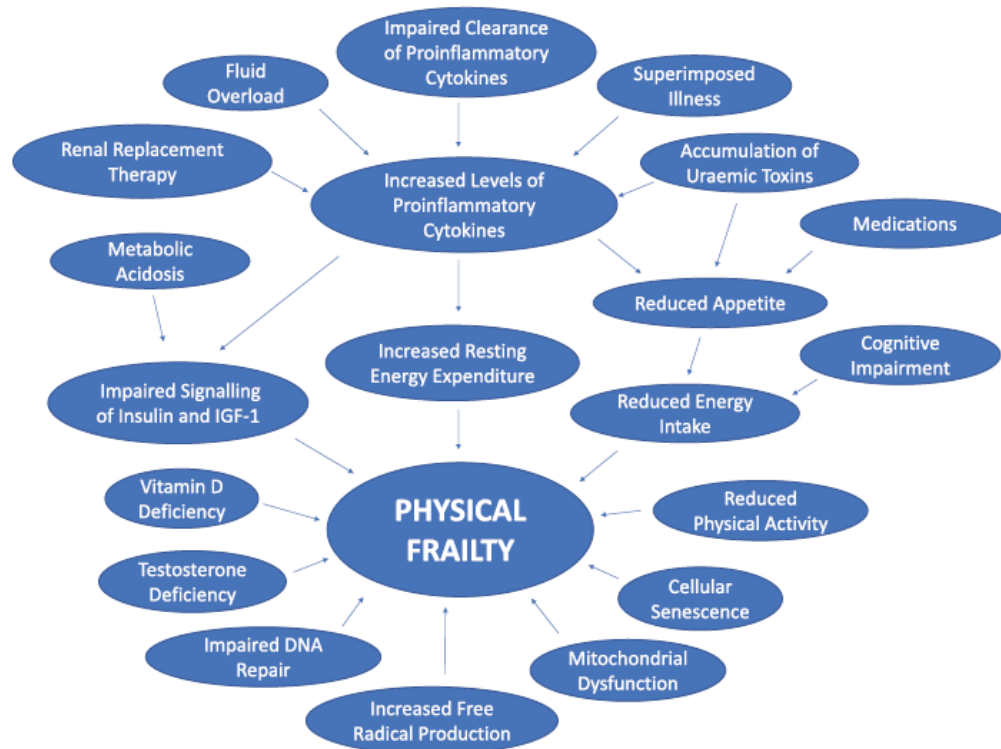


Figura 11. Mecanismos implicados en la patofisiología de la fragilidad física en la ERC. Tomado de Nixon AC y cols⁹¹.

PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

La mayoría de estudios publicados coinciden en que la prevalencia de fragilidad es mayor en personas con ERC que en la población general, sin embargo no es fácil estimar la prevalencia ya que incluso en población normal los datos varían mucho, oscilando entre 4 y 59,1% en función de los criterios diagnósticos utilizados, edad de la población analizada o situación basal (institucionalizados o ámbito comunitario)⁹³⁻⁹⁵. O’Caoimh R y cols. publican una revisión sistemática y meta-análisis en 2018 analizando la prevalencia de fragilidad a nivel poblacional en 22 países europeos adheridos a la “Joint

Action ADVANTAGE” estimando una prevalencia global de fragilidad de 18% (12% en estudios desarrollados en la comunidad y 45% en pacientes institucionalizados), pero encuentran una gran variabilidad en los estudios publicados incluso dentro de un mismo país⁹⁶. El mismo autor ha publicado recientemente, en 2020, otra revisión sistemática y meta-análisis estudiando la prevalencia de fragilidad a nivel poblacional en 62 países a nivel mundial, encuentra un 12% de prevalencia de fragilidad cuando la evalúan desde la perspectiva de déficit físico y un 24% cuando lo analizan por acumulación de déficits mediante Frailty Index⁹⁷.

Los estudios realizados hasta ahora muestran que las personas con ERC presentan mayor prevalencia de fragilidad que la población general sin ERC. Shlipak y cols. Publican los datos del Cardiovascular Health Study con 5.808 participantes y muestra que los individuos con algún grado de ERC presentaban más del doble de prevalencia de fragilidad frente a los participantes con función renal normal⁹⁸.

También se ha observado que la prevalencia de fragilidad aumenta conforme el grado de ERC es más avanzado⁹⁹. Dalrymple y cols.¹⁰⁰ usando el filtrado glomerular estimado por la cistatina sérica encontraron que los pacientes con GFR 45-59 ml/min/m² presentaban un riesgo de 1,8 (95%CI: 1,17-2,75) y los pacientes con GFR 15-44 ml/min/m² un riesgo de 2,87 (95%CI: 1,72-4,77) mayor de presentar fragilidad que el grupo control con GFR>90 ml/min/m².

Wilhelm-Leen y cols. publican los datos del estudio NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) mostrando una mayor prevalencia de fragilidad entre los pacientes con ERC sobre todo aquellos con un grado moderado o severo de insuficiencia renal¹⁰¹.

Roshanravan y cols. encuentran en su estudio que los pacientes con ERC presentan una prevalencia de fragilidad del doble frente a los pacientes con función renal normal y que la prevalencia va aumentando conforme aumenta la severidad de la ERC¹⁰².

PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN DIÁLISIS.

Como ya se ha mostrado la prevalencia de fragilidad va aumentando conforme aumenta el grado de severidad de la ERC, y esta se dispara en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis^{103,104}.

Hay que destacar, sin embargo que en los datos publicados se observa una gran variabilidad en la prevalencia de fragilidad en pacientes en diálisis oscilando entre 6% y 82%. Una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Zhao y cols. estima la prevalencia en un 34,3% de los pacientes en hemodiálisis¹⁰⁵. La gran variabilidad observada puede estar causada por varios motivos:

- Diferencias en las herramientas utilizadas para detectar fragilidad.
- Diferentes edades y comorbilidades en las poblaciones estudiadas.
- Diferencias en los trabajos que estudian pacientes prevalentes en diálisis o pacientes incidentes.

Johansen y cols. estudian la prevalencia de fragilidad en pacientes de hemodiálisis mayores de 18 años, la media de edad de la población era de 57,1±14 años, encontraron una prevalencia de 31% cuando utilizaron los cinco ítems clásicos del FPFi incluidas las pruebas físicas¹⁰⁶.

Bao y cols. encuentran una alta prevalencia de fragilidad, 73% en una cohorte de pacientes incidentes en hemodiálisis con una media de edad de $59,6 \pm 14$ años, incluso en el grupo de pacientes menores de 40 años encuentran una prevalencia de fragilidad de 63%. Hay que decir que para definir la fragilidad se basaron en los criterios de Fried, pero no incluyeron el ítem de pérdida de peso por no disponer de él y sustituyeron las pruebas físicas, fuerza de la empuñadura con dinamómetro y la velocidad al andar, por una puntuación menor a 75 en las respuestas al cuestionario SF-12 de función física¹⁰⁷.

McAdams-DeMarco y cols. utilizando los criterios de Fried (FPFI) encontraron una prevalencia de 41,8% frágiles, 32,2% prefrágiles y 26% no frágiles en una población prevalente en hemodiálisis con una media de edad de $60,5 \pm 13$ años. En la población menor de 65 años la prevalencia fue de 35,4% y en pacientes de 65 o más años de 50%. Debido a que con la puntuación original del FPFI obtenían un número muy bajo de pacientes no frágiles, expandieron el criterio de no fragilidad a la obtención de 0 o 1 punto¹⁰⁸. Posteriormente Salter y cols publican otro trabajo sobre esta misma cohorte de pacientes comparando la concordancia entre fragilidad medida por FPFI y una valoración subjetiva de fragilidad realizada por nefrólogos, enfermeras y los propios pacientes, concluyen que existe una falta de concordancia entre ambos métodos, de manera que se observaba una mayor clasificación como frágiles en la valoración subjetiva¹⁰⁹.

Takeuchi y cols. realizan un estudio en población prevalente en hemodiálisis en Japón con una media de edad de $67,2 \pm 12$ años, utilizando FPFI encuentran un 21,4% de pacientes frágiles, 52,6% prefrágiles y 26% no frágiles¹¹⁰.

Lee y cols. realizan un estudio en pacientes coreanos prevalentes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, la media de edad de $55,2 \pm 12$ años. Utilizaron los criterios de Fried pero sustituyendo las pruebas físicas por las respuestas a la encuesta del cuestionario SF-36. Encontraron 34,8% de frágiles, 45,7% de prefrágiles y 19,5% de no frágiles¹¹¹.

El único estudio publicado hasta la fecha en nuestro país en población prevalente en hemodiálisis es el publicado por Bancu y cols.¹¹² en Cataluña, la edad media de su población es $70,26 \pm 13,8$ años, utilizan los criterios de Fried, pero los autores añaden un nuevo criterio de fragilidad, tener más de 12 horas de diálisis por semana. Con este nuevo criterio la prevalencia de fragilidad fue de 5,6%, con los criterios clásicos del FPFI de 39,06%.

Alfaadhel y cols realizan un estudio en pacientes incidentes en hemodiálisis, con una media de edad de 63 ± 15 años, utilizan la valoración subjetiva del nefrólogo aplicando la “Clinical Frailty Scale” Canadiense de Rockwood que clasifica a los pacientes en 7 categorías desde la primera “muy en forma” a la séptima “severamente frágil”. Encuentran 26% de pacientes entre moderada y severamente frágiles (puntuación 5 a 7) y 53% de pacientes entre vulnerables y severamente frágiles (puntuación de 4 a 7)¹¹³.

Los test para detectar la fragilidad a través de la evaluación de múltiples esferas de la misma han sido menos utilizados en pacientes en diálisis. Van Loon utiliza varias herramientas diagnósticas para detectar fragilidad en una población de pacientes añosos, de 65 o más años, incidentes en hemodiálisis, entre ellas utiliza una escala multidimensional, el Groningen Frailty Indicator obteniendo una prevalencia de 67% frente a un 48% con el FPFI¹¹⁴. Hasta el momento de publicar nuestro estudio solo hemos encontrado dos pequeños estudios de prevalencia de fragilidad en diálisis que hayan

utilizado la escala de Edmonton (EFS). El primero de ellos realizado en China con 46 pacientes de hemodiálisis, $67,3 \pm 11$ años de media, compara la prevalencia de fragilidad con distintas herramientas de diagnóstico, entre ellas varias escalas multidimensionales como la Edmonton Frail Scale, Groningen Frailty Indicator y Tilburg Frail Indicator con las que obtienen una prevalencia de fragilidad de 43,5%, 54,3% y 30,4% respectivamente¹¹⁵. El segundo realizado en Brasil en 60 pacientes de hemodiálisis mayores de 60 años, con una media de edad de $71,1 \pm 7$ años, utilizando EFS encuentran una prevalencia de fragilidad de 38,3%¹¹⁶.

Recientemente Lee y cols¹¹⁷ han publicado una revisión sistemática y meta-análisis con 2.604 pacientes incluidos en siete estudios, entre los que se encuentra el nuestro y estiman una prevalencia de fragilidad de 46%.

Author (Year/ Country)	Study Design	Follow-Up Period (Months)	Frailty Scale	Definition of Frailty	Sample Characteristics		Prevalence of Frailty (%)
					Frail	Non-Frail	
McAdams- DeMarco et al. (2013)/USA [30]	Prospective	36	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 61$ Mean age: 62.9 ± 12.9 (years) Male: 28 (45.9%)	$n = 85$ Mean age: 58.6 ± 13.5 (years) Male: 50 (58.8%)	41.8
Johansen et al. (2016)/USA [31]	Prospective	20	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 240$ Mean age: 63.5 ± 13.1 (years) Male: 130 (54.2%)	$n = 522$ Mean age: 54.1 ± 14.4 (years) Male: 322 (61.7%)	31.0
Yadla et al. (2017)/India [32]	Prospective	12	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 167$ Mean age: 50.0 ± 13.3 (years) Male: 112 (67.1%)	$n = 38$ Mean age: 50.0 ± 13.3 (years) Male: 30 (78.9%)	81.5
Fitzpatrick et al. (2019)/USA [33]	Prospective	Unreported	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 193$ Mean age: 57.2 ± 13.5 (years) Male: 112 (58.0%)	$n = 177$ Mean age: 52.3 ± 12.1 (years) Male: 104 (58.8%)	52.0
García-Canton et al. (2019)/Spain [20]	Prospective	29	Edmonton Frail Scale	Scoring ≥ 8	$n = 82$ Median age: 71.0 (years) Male: 42 (52.4%)	$n = 195$ Median age: 63.5 (years) Male: 139 (71.3%)	29.6
Johansen et al. (2019)/USA [34]	Prospective	24	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 230$ Mean age: 62.9 ± 12.2 (years) Male: 93 (40.4%)	$n = 497$ Mean age: 54.6 ± 13.6 (years) Male: 306 (61.6%)	31.6
López-Montes et al. (2020)/Spain [35]	Retrospective	12	Fried phenotype	Components ≥ 3	$n = 63$ Mean age: 78.6 ± 3.8 (years) Male: 29 (46.0%)	$n = 54$ Mean age: 77.4 ± 4.3 (years) Male: 45 (83.3%)	53.8

Tabla 1. Datos de los siete estudios incluidos en el meta-análisis de Lee y cols¹¹⁷.

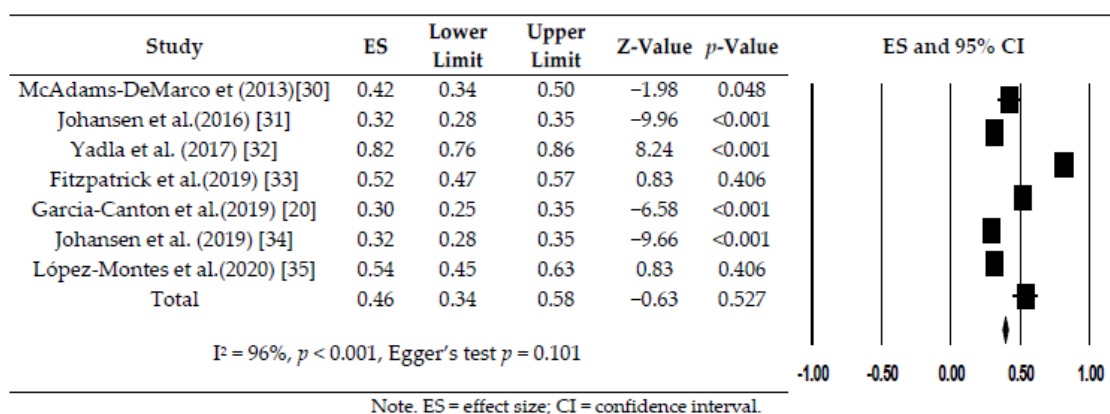


Figura 12. Prevalencia en los estudios incluidos en el meta-análisis de Lee y cols.¹¹⁷.

FRAGILIDAD Y MALA EVOLUCIÓN EN DIÁLISIS.

Se han publicado varios estudios que establecen una asociación entre la presencia de fragilidad y mala evolución de los pacientes en hemodiálisis. La mayoría de estos estudios han utilizado el FPFi para detectar la fragilidad y utilizan como marcadores de mala evolución la supervivencia o la hospitalización del paciente^{106,108,118-120}.

En el estudio de McAdams-DeMarco y cols.¹⁰⁸ utilizando FPFi los pacientes frágiles presentaron 2,6 (IC95%: 1,04-6,49) mayor riesgo de muerte que los no frágiles, ajustado para edad, sexo, comorbilidad y discapacidad. Los pacientes frágiles presentaron 1,43 (IC95%: 1-2,03) mayor riesgo de hospitalización independiente de edad, sexo, comorbilidad y discapacidad.

Johansen y cols.¹⁰⁶ utilizando el FPFi describen un HR para mortalidad de los pacientes frágiles de 2,16 (IC95%: 1,41-3,29).

En el estudio de Bao y cols¹⁰⁷ en pacientes incidentes en hemodiálisis encontraron que la fragilidad estaba independientemente asociada con la mortalidad (HR 1,57; IC95%: 1,25-1,97) y con el tiempo hasta primera hospitalización (HR 1,26; IC95%: 1,09-1,45).

De la misma manera en el estudio de Lee y cols¹¹¹ la fragilidad se asoció a hospitalización (HR ajustado 1,8; IC95%:1,38-2,36) y a mortalidad (HR ajustado 2,37; IC95%: 1,11-5,02).

Por último, Alfaadhel y cols¹¹³ utilizando la “Clinical Frailty Scale” Canadiense encuentran que el Hazard Ratio para mortalidad asociado a cada incremento de un punto en el CFS era de 1,22 (IC95%:1,04-1,43).

Recientemente Lee y cols han publicado una revisión sistemática y meta-análisis que incluye finalmente siete estudios, entre ellos el nuestro, con 2.604 pacientes y estima que los pacientes frágiles tienen un mayor riesgo de mortalidad con un HR de 2,02 (IC95%: 1,65-2,48)¹¹⁷.

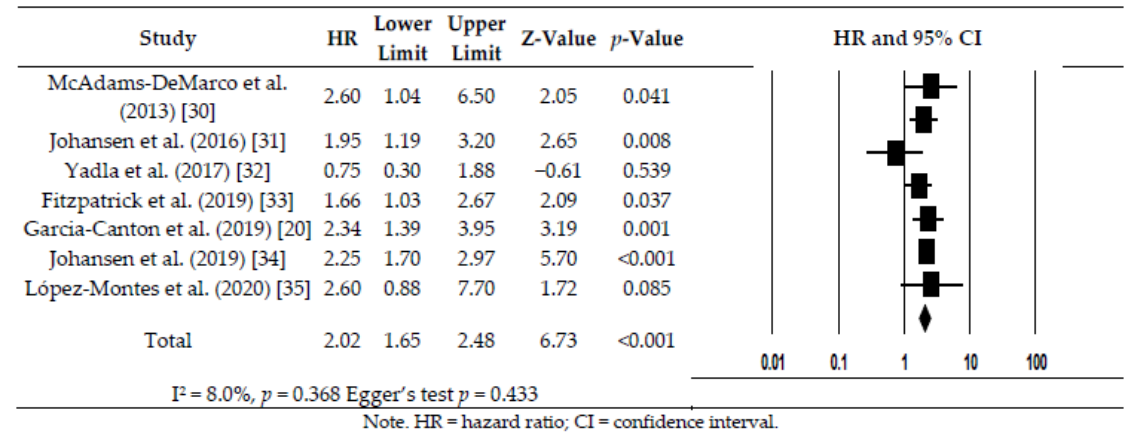


Figura 13. HR para mortalidad en el meta-análisis de Lee y cols¹¹⁷.

En otro meta-análisis reciente que también incluye nuestro estudio, se incluyeron 18 estudios con 22.788 pacientes. En la siguiente figura representamos los resultados de mortalidad en dicho estudio¹²⁰.

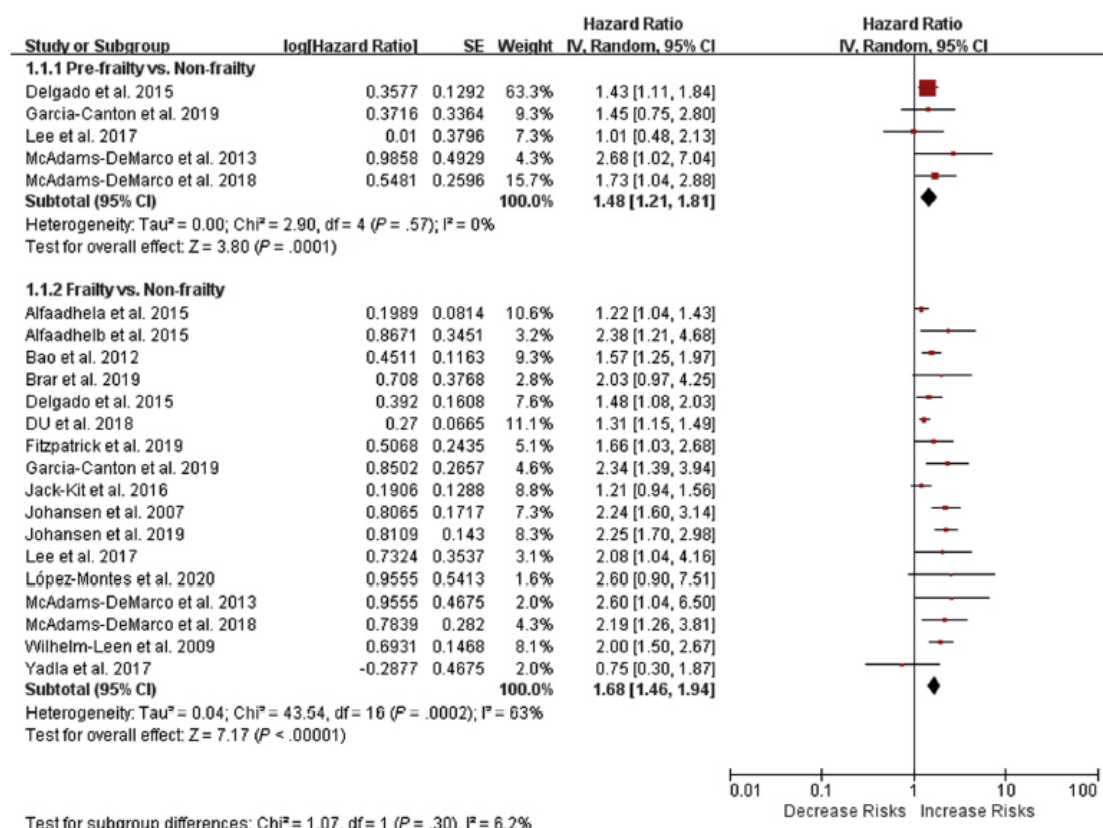


Figura 14. Asociación entre mortalidad y fragilidad en el meta-análisis de Mei y cols¹²⁰.

Hasta la fecha no tenemos constancia de la publicación de ningún trabajo que estudie el impacto sobre el pronóstico de la fragilidad medida por una escala multidimensional como el EFS en los pacientes en diálisis. Tampoco se ha incluido, en pacientes en diálisis, como marcador de mala evolución la frecuentación a los servicios de urgencias hospitalarios, hayan concluido o no en la hospitalización posterior del paciente.

FRAGILIDAD EN DIÁLISIS Y ESTIMACIÓN DE LA MASA MUSCULAR.

La fragilidad y la sarcopenia, son dos entidades que se encuentran estrechamente relacionadas, aunque no siempre coexisten¹²¹⁻¹²³.

Según los criterios establecidos en diferentes consensos como los de la “European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP), la “Asian Working Group for Sarcopenia” (AWGS) y la “Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia

Project” (FNIH) para el diagnóstico operacional de sarcopenia necesitamos demostrar¹²⁴⁻¹²⁷:

- Una disminución de la masa muscular, estimada por la medición ajustada a sexo y tamaño de la masa muscular apendicular esquelética.
- Una alteración de la función muscular es decir de la fuerza y del rendimiento, medidas mediante la fuerza de la empuñadura con un dinamómetro y la velocidad de la marcha.

Para medir la masa muscular apendicular existen diversos métodos de imagen entre los más aceptados se encuentran la Resonancia Magnética Nuclear, Tomografía Axial Computarizada y la Absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA (por las siglas anglosajonas Dual Energy X-ray Absorptiometry)^{128,129}.

Debido a que en la práctica clínica habitual la disponibilidad de estas pruebas de imagen para el diagnóstico de sarcopenia es limitada, tanto la EWGSOP como la AWGS recomiendan la utilización de la biomedancia eléctrica (BIA) para estimar la masa muscular esquelética apendicular, diversos estudios avalan la concordancia de esta técnica con las pruebas de imagen, principalmente Resonancia Magnética Nuclear y DEXA en población general¹³⁰⁻¹³².

La bioimpedancia eléctrica es una técnica usada desde hace años para el estudio de la composición corporal, se basa a la oposición que cualquier tejido presenta al paso de una corriente eléctrica alterna, la impedancia (Z) es el resultado de dos componentes la resistencia (R) al paso de la corriente que depende principalmente de la cantidad de

agua y la reactancia (X_c) que determina la capacidad de las células para almacenar energía, ya que actúan como condensadores al paso de la corriente eléctrica. Ambos componentes se expresan en ohmios y tienen una representación vectorial, el resultante vectorial es la impedancia (Z). El ángulo que forman R y X_c se llama ángulo de fase y ha sido relacionado con la evolución clínica de los pacientes¹³³⁻¹³⁸.

A través de la R se puede determinar la cantidad de agua corporal, de hecho, la principal utilidad de la BIA en nefrología ha sido para estudiar los estados de hidratación y en especial la sobrehidratación asociada a la diálisis¹³⁵⁻¹³⁸. Pero a través de la estimación de la cantidad de agua que tienen los distintos tejidos corporales se han desarrollado algoritmos para estimar por ejemplo la cantidad de tejido grado o la cantidad de tejido muscular en el organismo¹³⁹.

Precisamente debido a la variabilidad en el estado de hidratación de los pacientes en diálisis se ha cuestionado si la BIA es un método fiable para la estimación de masa apendicular esquelética tal como ha sido probado en población general¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Se distinguen dos tipos de aparatos de BIA en función del tipo de corriente alterna aplicada la BIA monofrecuencia y la BIA multifrecuencia. En la primera se determina la R , X_c y ángulo de fase a una frecuencia única de 50 KHz por considerar a este el punto de longitud de onda óptimo. La segunda mide la R , X_c y ángulo de fase con frecuencias que oscilan entre 5 y 1000 KHz la diferente capacidad de la corriente de atravesar las membranas celulares según su frecuencia nos permitirá realizar el cálculo del agua corporal total, agua intracelular y agua extracelular¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

En la nefrología en España se han utilizado principalmente dos aparatos distintos:

- Un aparato de bioimpedancia vectorial monofrecuencia el EFG BIVA™ de AKERN que nos permite valorar el estado de hidratación, masa magra y masa grasa, incorpora un software de composición corporal que nos estima distintos parámetros del estado de nutrición incluido la masa muscular esquelética apendicular.

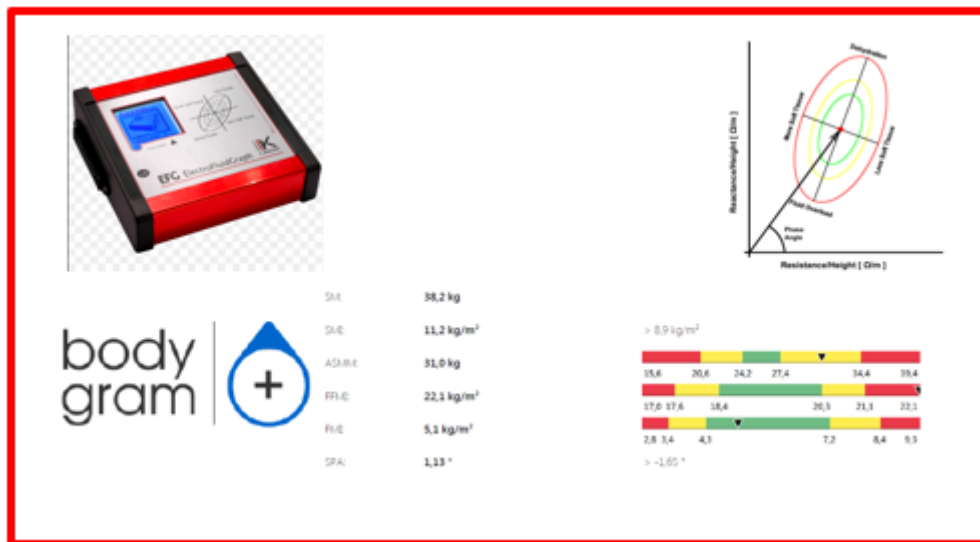


Figura 15. EFG BIVA de Akern bioimpedancia vectorial monofrecuencia con el software bodygram+.

- Un aparato de bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia BCM™ de Fresenius, que nos calcula agua corporal total, agua extracelular, agua intracelular, estado de sobrehidratación y nos estima la masa magra y la masa grasa. Recientemente se ha publicado una fórmula para estimar la masa muscular esquelética apendicular a partir de los resultados del BCM en pacientes en diálisis¹⁴⁶.

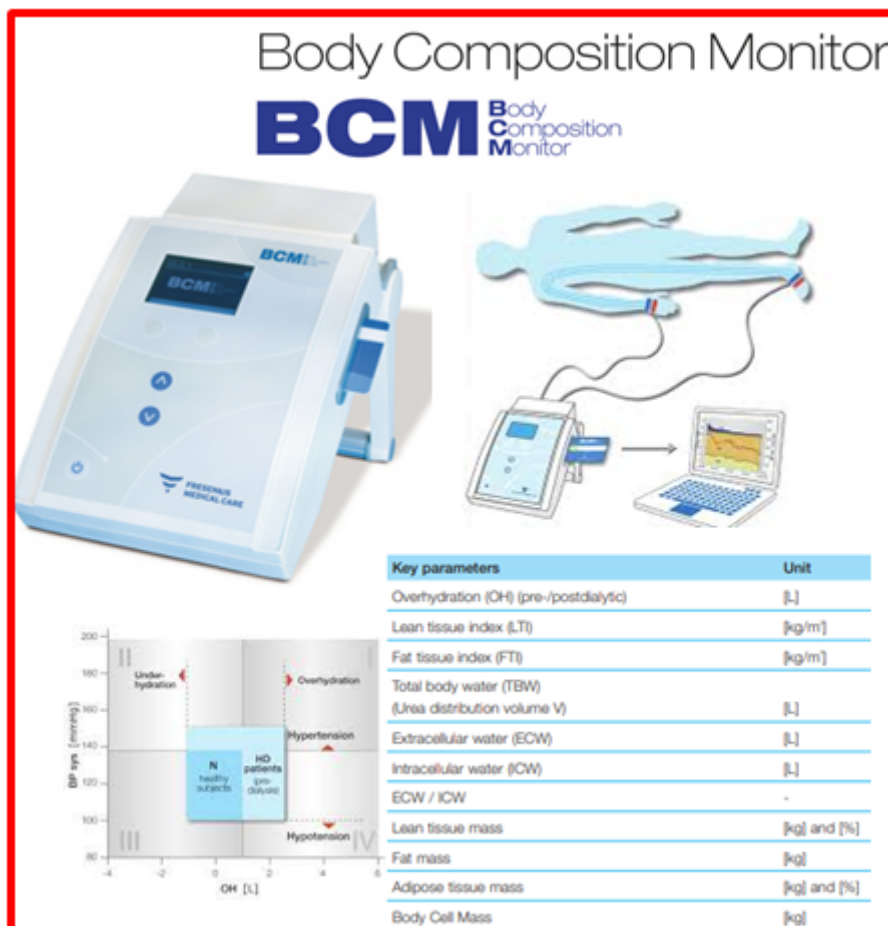


Figura 16. Bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia. BCM™ Fresenius.

Existen trabajos que han valorado la estimación de la masa muscular esquelética apendicular por bioimpedancia en pacientes en hemodiálisis para evaluar la presencia de sarcopenia, sin embargo ha sido cuestionada la validez de esta técnica debido a la gran variabilidad del estado de hidratación de los pacientes en hemodiálisis. Tampoco hay consenso en el tipo de bioimpedancia que mejor valora la masa muscular, aunque muchos autores han postulado que en hemodiálisis sería mejor la multifrecuencia¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

Algunos trabajos han intentado establecer una asociación entre la composición corporal por bioimpedancia, y en concreto la masa muscular, con la supervivencia de los pacientes en diálisis, algunos han objetivado relación entre sarcopenia y mortalidad, pero sin resultados concluyentes¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

A pesar de la relación entre fragilidad y sarcopenia la asociación de fragilidad con los parámetros de masa muscular en los pacientes en diálisis ha sido muy poco estudiada¹⁵⁵.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia anual y prevalencia de pacientes con Enfermedad Renal Crónica en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal se sitúa en Canarias entre las más altas de nuestro país; además la proporción de pacientes con nefropatía diabética entre los pacientes incidentes y prevalentes en TRS se sitúa también en Canarias entre las más altas de España.

El progresivo envejecimiento de la población en nuestra comunidad tendrá un doble impacto: por un lado, aumentará la incidencia y prevalencia de pacientes en TRS debido a que la ERC es más frecuente en la población de edad avanzada y por otro se observará también un envejecimiento de la población en diálisis.

Debido a este envejecimiento y a la alta proporción de pacientes diabéticos es previsible una alta prevalencia de fragilidad en esta población, por lo que aumenta el interés en conocer la misma y el impacto negativo que pudiera tener en la evolución de nuestros pacientes.

Por otro lado, no existe un consenso sobre cuáles son las herramientas operativas más adecuadas para la detección de la fragilidad en la población general y en la población en diálisis en particular. La mayoría de los estudios publicados utilizan herramientas que estudian la fragilidad física, basadas en el fenotipo descrito por Fried. Son muy escasos los trabajos que detectan la fragilidad en diálisis mediante escalas multidimensionales que estudien distintas esferas de la fragilidad y no se ha establecido el impacto de la fragilidad determinada por estas escalas en la evolución desfavorable medida por mortalidad u hospitalización en la población en diálisis.

No existe en Canarias ningún estudio sobre la fragilidad de los pacientes con ERC y los estudios existentes en el resto del país son muy escasos.

El interés en conocer el impacto de la fragilidad y su caracterización viene dado por un doble motivo:

- Por un lado la fragilidad ha demostrado ser un estado dinámico y tras su detección se pueden implementar estrategias para intentar evitar su progresión, evitar sus complicaciones e incluso revertirla mediante un abordaje multidisciplinar que deberá incluir una valoración geriátrica integral que nos permita poner en marcha los apoyos necesarios en las esferas de déficit del paciente, un abordaje nutricional para evitar el desgaste proteico y la evolución a sarcopenia, un plan diseñado de ejercicio físico combinado de fuerza y resistencia aeróbica y las intervenciones farmacológicas y de aporte de micronutrientes que ayuden a evitar la evolución del estado frágil.
- Por otro lado, el conocimiento de la fragilidad y su impacto en la mala evolución de los pacientes nos podrá dar una información que resultará muy útil en la toma de decisiones sobre las alternativas de tratamiento renal sustitutivo, desde la utilización de tratamiento conservador o paliativo a la utilización de técnicas domiciliarias en las que el autocuidado o el apoyo social y familiar son más necesarios. También nos puede ayudar para tomar decisiones o mejorar la situación funcional de aquellos pacientes a incluir en lista de espera de trasplante renal.

Estas razones justifican sobradamente la realización de estudios que nos permitan un mayor conocimiento del estado de fragilidad en nuestra población en diálisis, los

factores asociados a dicho estado y el impacto que puede tener en el pronóstico médico y vital de los pacientes.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

La fragilidad, detectada por herramientas de desempeño físico o por escalas multidimensionales, presenta una alta prevalencia en la población en diálisis.

La presencia de fragilidad se asocia a una mala evolución pronóstica en los pacientes en diálisis.

En la población en diálisis existe una asociación entre el estado de fragilidad y la disminución de la masa muscular.

HIPÓTESIS OPERACIONAL ESPECÍFICA

En la población en diálisis del área sur de Gran Canaria existe una alta prevalencia de fragilidad medida por FPFI y EFS.

En dicha población la presencia de fragilidad se asocia a indicadores de mal pronóstico como una disminución de la supervivencia, un aumento en la tasa de hospitalizaciones y un aumento en la frecuentación a los servicios de urgencia hospitalaria.

En nuestra población en diálisis existe una asociación entre el estado de fragilidad y la disminución de la masa muscular esquelética apendicular estimada por bioimpedancia eléctrica.

OBJETIVOS.

OBJETIVOS PRINCIPALES

- Estudiar la presencia del estado de fragilidad en la población en hemodiálisis y diálisis peritoneal del área sur de Gran Canaria mediante dos herramientas diferentes la FPFi y el EFS.
- Estudiar mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox el impacto de la fragilidad en la supervivencia de los pacientes en diálisis ajustada al resto de covariables con posible impacto en supervivencia.
- Estudiar mediante un modelo de regresión binomial negativa el impacto de la fragilidad en la tasa de hospitalizaciones y la tasa de frecuentación a los servicios de urgencias.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Estudiar la asociación de la fragilidad en pacientes en diálisis medida por FPFi y EFS con el resto de variables demográficas, de comorbilidad y analíticas.
- Estudiar la asociación de la fragilidad en pacientes en diálisis medida por FPFi y EFS con las estimaciones de masa muscular como el índice de masa muscular esquelética apendicular mediante bioimpedancia eléctrica.

- Estudiar la concordancia de la estimación de masa muscular esquelética apendicular medida por bioimpedancia multifrecuencia espectroscópica (BCM™ de fresenius) y bioimpedancia vectorial monofrecuencia (EFG BIVA™ de AKERN).

MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO.

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes prevalentes en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis en el área sur de Gran Canaria durante los meses de septiembre y octubre de 2016. Se invitó a participar en el estudio a los pacientes con más de tres meses en tratamiento mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Enfermedad Renal Crónica grado 5 en hemodiálisis o diálisis peritoneal estable en los últimos tres meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Enfermedad inflamatoria, infecciosa o neoplásica activa en los tres meses previos a inclusión en el estudio.
- Embarazo.
- Trastorno intelectual, psiquiátrico o neurodegenerativo que impida la comprensión del consentimiento o los cuestionarios del estudio.

- Los pacientes con contraindicación para la realización de la bioimpedancia: implantes metálicos, marcapasos, amputaciones de miembros, obesidad mórbida, fueron excluidos del subgrupo de estudio por bioimpedancia.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

El protocolo de estudio de los participantes se aplicó según la siguiente sistemática:

Inclusión en el estudio: Se solicitó la participación a aquellos pacientes que reunían las características descritas en el apartado de población de estudio. A aquellos pacientes que aceptan su participación se les proporcionó para su firma el documento de consentimiento informado. En esta visita se recogieron las variables demográficas, clínicas y antecedentes médicos. Y se citó a los pacientes para la visita basal de estudio.

Visita Basal: Antes de una sesión de hemodiálisis de mitad de semana o cuando acude a consulta de diálisis peritoneal se realizó la visita basal, que consistió en examen físico general, realización de los test de fragilidad (Edmonton Frail Scale “EFS” y Fried Phenotype Frail Index “FPFI”).

Se realizó estudio de bioimpedancia espectroscópica utilizando el Monitor de Composición Corporal (BCM) de Fresenius, validado para los pacientes de diálisis, según protocolo:

- Paciente en decúbito supino sobre superficie no conductora, durante 10 minutos, sin objetos metálicos en abducción de los miembros a 45 grados.
- Limpieza de piel con alcohol en zona de colocación de electrodos.
- Colocación de 2 electrodos en el dorso de la mano contraria al acceso vascular y otros 2 en el pie ipsilateral. 2 electrodos inyectan la corriente (rojo en mano y pie) y 2 la leen (negro en mano y pie), creando un circuito cerrado, cuya longitud es la altura del paciente.
- Antes de realizar la medida, se recogió la Presión arterial.
- Se recogieron todos los parámetros de hidratación y composición corporal: Peso (Kg), Talla (cm), Tensión Arterial (mmHg), IMC (Kg/m^2), Agua corporal total (ACT), Agua intracelular (AIce), Agua extracelular (AEC), OH, sobrehidratación extracelular clínica relación $\text{OH}/\text{AEC} > 15\%$ ó $\text{OH} > 2,5\text{l}$, Masa magra (MM) en kg%, Masa grasa (MG) en kg%, Índice de Tejido Magro (ITM) (Kg/m^2), Índice de Tejido Graso (ITG)(Kg/m^2).

Se relacionó la fragilidad con el índice de tejido magro. Para valoración de la sarcopenia se tuvo en cuenta los valores de normalidad para sexo y edad del índice de tejido magro (ITM). Se realizó un cálculo de la masa muscular esquelética apendicular según la fórmula de Lin¹⁴⁶ $\text{ASMM (kg)} = -1,838 + 0,395 \times \text{TBW(l)} + 0,105 \times \text{peso(kg)} + 1,231 \times \text{varón} - 0,026 \times \text{edad(años)}$.

A un subgrupo de pacientes se les citó para realizar una visita adicional para realizar análisis corporal de masa muscular mediante bioimpedancia monofrecuencia vectorial (BIVA) realizado con el analizador modelo EFG BIVA y electrodos Biatrodes de AKERN, se estimaron los valores de masa grasa, masa magra, índice de masa grasa, índice de masa

magra, masa muscular, masa muscular esquelética, índice de músculo esquelético, masa muscular esquelética apendicular mediante algoritmos aportados por el software Bodygram plus, propiedad del fabricante.

Antes de la sesión de diálisis se realizó extracción de sangre para determinación de los parámetros analíticos rutinarios en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo y se procedió a alicuotar y congelar muestras de suero a -40 grados centígrados para futuras determinaciones de interés en la investigación.

Visitas de seguimiento: Se realizó un seguimiento al año para recoger número de visitas al servicio de urgencias, número de ingresos hospitalarios, causas de ingreso y días de ingreso. Posteriormente se amplió un seguimiento a dos años y medio para recoger estado del paciente y fecha de salida de estudio recogiendo fecha de exitus y causa, salida por trasplante renal o salida por cualquier otra causa.

VARIABLES ANALIZADAS.

Datos de filiación

fecha de nacimiento

sexo

etiología de la enfermedad renal crónica.

Fecha de inicio diálisis

Modalidad de diálisis

Antecedentes médicos:

Diabetes mellitus.

Tabaquismo.

Cardiopatía isquémica.

Accidente Cerebrovascular.

Enfermedad arterioesclerótica periférica.

Otras

Índice de comorbilidad de Charlson (Anexo III)

Examen físico: Peso, Talla, IMC

Tratamiento médicos

Parámetros analíticos basales: Hemoglobina, hematocrito, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, glucemia, colesterol total, triglicéridos, sodio, potasio, calcio, fósforo, bicarbonato, PTHi, transaminasas, LDH, PCR, CPK.

Adecuación diálisis: Kt/V, nPNA.

Test fragilidad: Fried Phenotype Frailty Index (Anexo I)

Test fragilidad: Edmonton Frail Scale (Anexo II)

Estudio de bioimpedancia eléctrica multifrecuencia mediante BCM: Agua corporal total (ACT). Agua intracelular (AIC). Agua extracelular (AEC). OH. Masa magra (MM1) (Kg, %). Masa grasa (MG) (Kg, %). Índice de Tejido Graso (ITG)(Kg/m²). Índice de Tejido Magro (ITM) (Kg/m²)

Estudio de composición corporal por bioimpedancia vectorial monofrecuencia: Agua corporal total, agua extracelular, agua intracelular, Fat Free Mass, Fat Free Mass Index, Fat Mass, Fat Mass Index, Masa Muscular esquelética, Índice de Masa Muscular esquelética, Masa Muscular Esquelética Apendicular, Índice de Masa Muscular Esquelética Apendicular.

Visita al año:

Número de ingresos hospitalarios y causa.

Días de ingreso hospitalario.

Visitas al servicio de urgencias hospitalario.

Visita final:

Fecha fin de estudio.

Causa de salida de estudio.

Si exitus: causa de exitus.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas mediante la media y la desviación típica y la mediana y amplitud intercuartil. Se utilizarán las pruebas de Chi cuadrado, el test exacto de Fisher, la T-student y ANOVA para el estudio de comparaciones entre variables cualitativas y/o cuantitativas, respectivamente. En el caso de que no pueda asumirse la normalidad de la distribución, se aplicarán las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Todos los contrastes serán bilaterales y se consideraron significativos con una p menor de 0,05.

Para realizar el análisis de supervivencia en el estudio longitudinal se utilizará en primer lugar las curvas de Kaplan Meier estimando las diferencias mediante el log rank test. El análisis multivariante de la supervivencia se realizará mediante la aplicación de un modelo multidimensional de riesgos proporcionales de Cox ajustado para posibles variables confundidoras para ellos se introdujeron en el modelo, aparte de los test de fragilidad estudiados las posibles variables asociadas a supervivencia: sexo, diabetes, edad, meses en diálisis, índice de Charlson sin edad, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica.

Se realizó un método de selección por pasos de las variables dejando solo las significativas para el modelo.

Para comparar el número de ingresos y el número de visitas a urgencias en el periodo de seguimiento se utilizó inicialmente un modelo de regresión de Poisson, a pesar de

dar un resultado significativo para cada fragilidad se observó que este modelo no ajustaba bien por un problema de sobredispersión, por lo que en su lugar se utilizó como alternativa un modelo de regresión binomial negativa introduciendo el tiempo de evolución de los individuos como variable compensadora y analizando la diferencia en el ratio de hospitalizaciones y visitas a urgencias para la fragilidad según ambos test sin ajustar y ajustando por otras variables confundidoras. El resultado del modelo de regresión binomial negativa se da como la ratio de incidencias para cada variable con el intervalo de confianza del 95% y el correspondiente valor de P.

Para estudiar la asociación entre la fragilidad y los valores de composición corporal con la bioimpedancia se utilizó un test de ANOVA, mostrando los p valores de los test de tendencia (trend test) utilizándose para ello el test de Jonckheere-Tersta. Dado que los resultados podrían verse influenciados por la influencia de la edad y el sexo en la composición corporal, se aplicó un análisis de la covarianza multivariable para estimar la asociación entre fragilidad y composición corporal cuando se ajusta por edad y género, se utilizó un test de Shapiro Wilk para comprobar la normalidad de los residuos, requisito necesario para la validez del análisis de la covarianza. Se realizó la transformación a escala logarítmica de algunas de las variables de composición corporal para conseguir la normalidad de la distribución.

Todos los contrastes serán bilaterales. La significación estadística se considerará como riesgo alfa del 5% ($P < 0,05$). Los datos se introducirán en una base de datos diseñada para tal efecto y analizando la estadística descriptiva general mediante el programa estadístico "IBM SPSS Statistics for Windows, versión 19 (IBM Corp Armonk, N.Y., USA). El estudio de supervivencia y la regresión binomial negativa se realizó mediante el

software estadístico R versión 3.5.3 (R Core Team 2019; R: A lenguaje and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

ÉTICA.

Este estudio clínico se diseñó y deberá ser implementado y realizado de acuerdo con las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica, con las regulaciones locales aplicables (Directiva Europea 2001/83/EC) y con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Ha sido aprobado por la Comisión de Investigación Clínica del CHUIMI. Todos los participantes recibirán información oral y escrita acerca de la finalidad y los procedimientos del estudio y deberán firmar documento de consentimiento informado.

RESULTADOS.

RESULTADOS.

PREVALENCIA DE FRAGILIDAD.

El estudio incluyó 308 pacientes en tratamiento renal sustitutivo, 277 en hemodiálisis y 31 en diálisis peritoneal, con una media de edad de $61,9 \pm 14$ años (19-89), mediana de edad 64 años (con amplitud intercuartil 20). 199 hombres (64,6%) y 109 mujeres (35,4%). Con un tiempo medio en diálisis de $48,6 \pm 45$ meses. 167 pacientes (54,2%) eran diabéticos. Con una media del Índice de Comorbilidad de Charlson de $6,3 \pm 2,6$, mediana de 6 (amplitud intercuartil de 4). La gráfica siguiente representa la etiología de la enfermedad renal crónica.

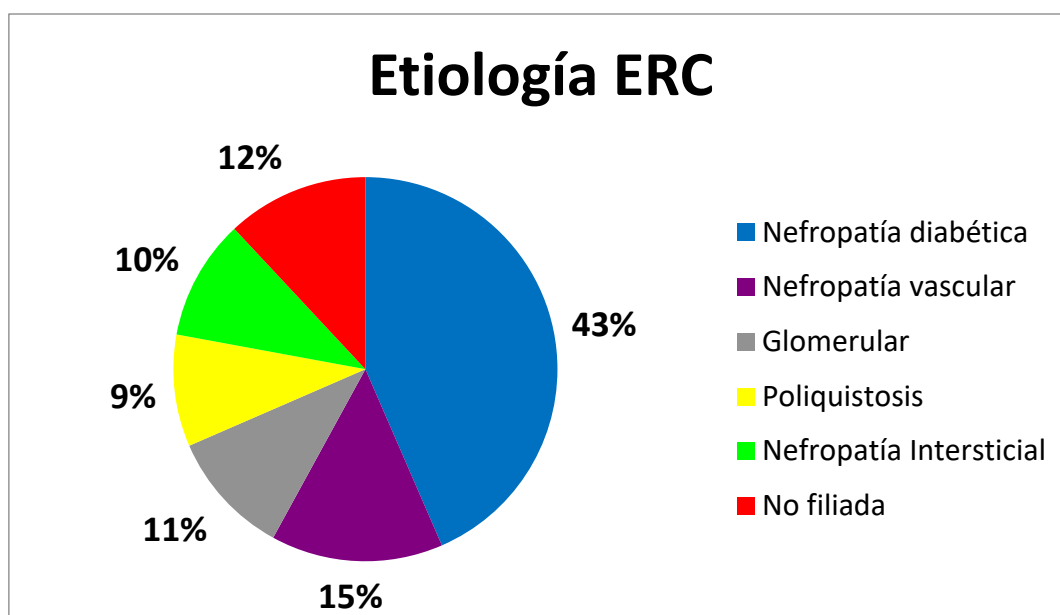


Figura 17. Etiología de la enfermedad renal crónica.

Aplicando el FPGI 116 pacientes (37,7%) eran frágiles, 137 (44,5%) prefrágiles y 55 (17,9%) no frágiles. Aplicando el EFS 86 pacientes (27,9%) eran frágiles, 54 (17,5%) vulnerables y 168 (54,5%) no frágiles, dentro de los frágiles 43 pacientes (50%) eran

medianamente frágiles, 24 (27,9%) presentaban fragilidad moderada y 19 (22,1%) fragilidad severa. Figura 18.

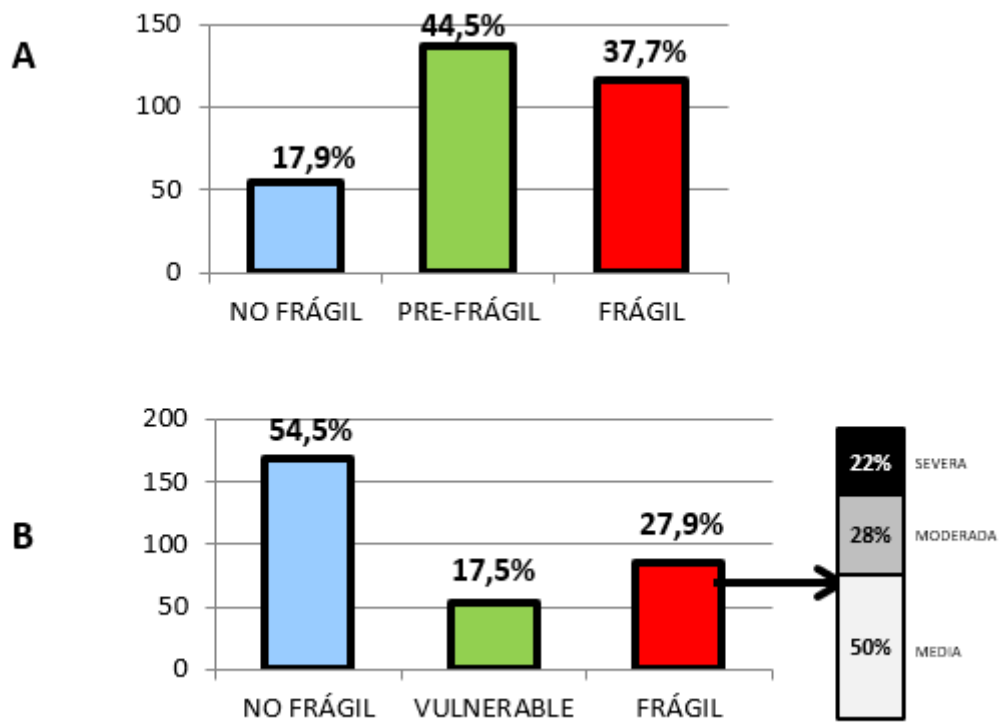


Figura 18. Prevalencia de fragilidad con el A) FPFI y B) EFS.

Los siguientes gráficos muestran el porcentaje de pacientes que presentan cada ítem del FPFI positivo según el nivel de fragilidad.

PACIENTES NO FRÁGILES CON FPFI n=55

Porcentaje de pacientes con cada ítem positivo.

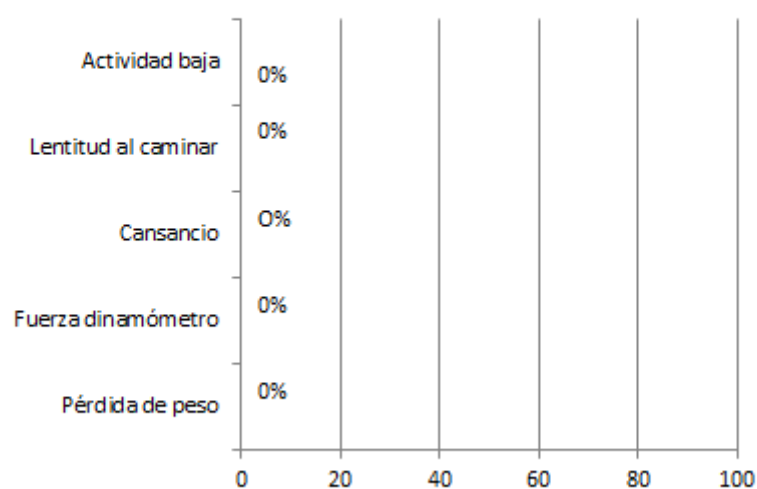


Figura 19. Porcentaje de ítems del FPFI positivos en no frágiles.

PACIENTES PRE FRÁGILES CON FPFI n=137

Porcentaje de pacientes con cada ítem positivo.

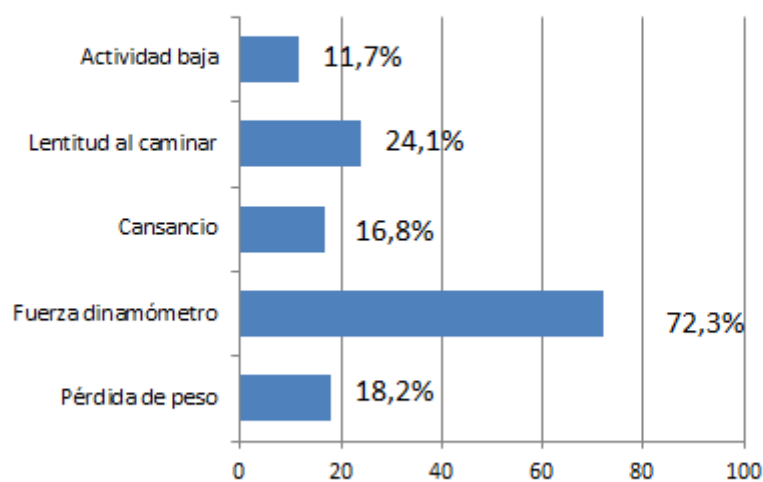


Figura 20. Porcentaje de ítems del FPFI positivos en prefrágiles.

PACIENTES FRÁGILES CON FPFI n=116

Porcentaje de pacientes con cada ítem positivo.

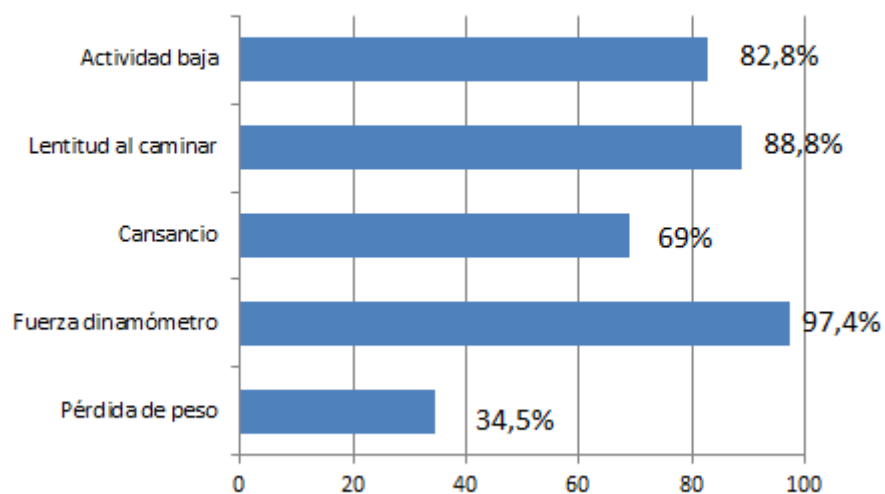


Figura21. Porcentaje de ítems positivos del FPFI en frágiles.

Los siguientes gráficos representan el porcentaje de pacientes que presentan cada ítem del EFS mayor de cero según niveles de fragilidad.

PACIENTES NO FRÁGILES CON EFS n=168

Porcentaje de pacientes con cada ítem >0.

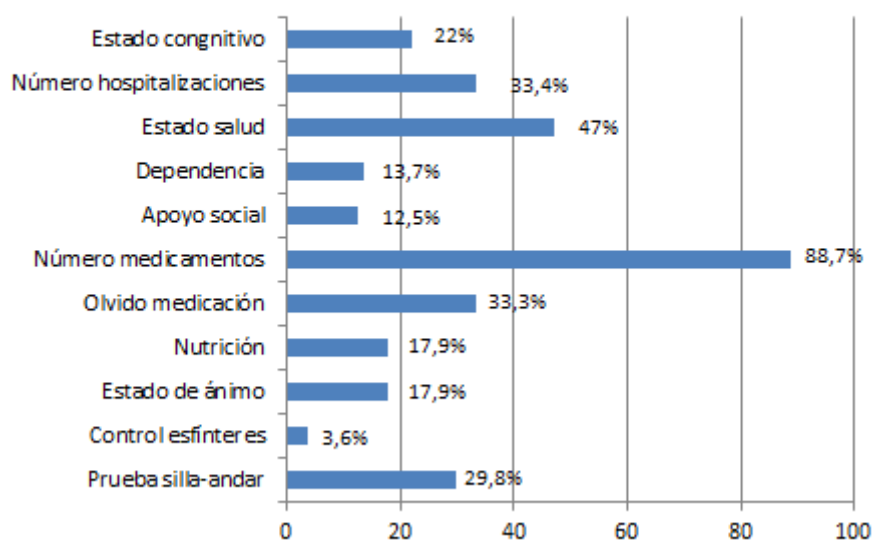


Figura 22. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes no frágiles.

PACIENTES VULNERABLES CON EFS n=54

Porcentaje de pacientes con cada ítem >0.

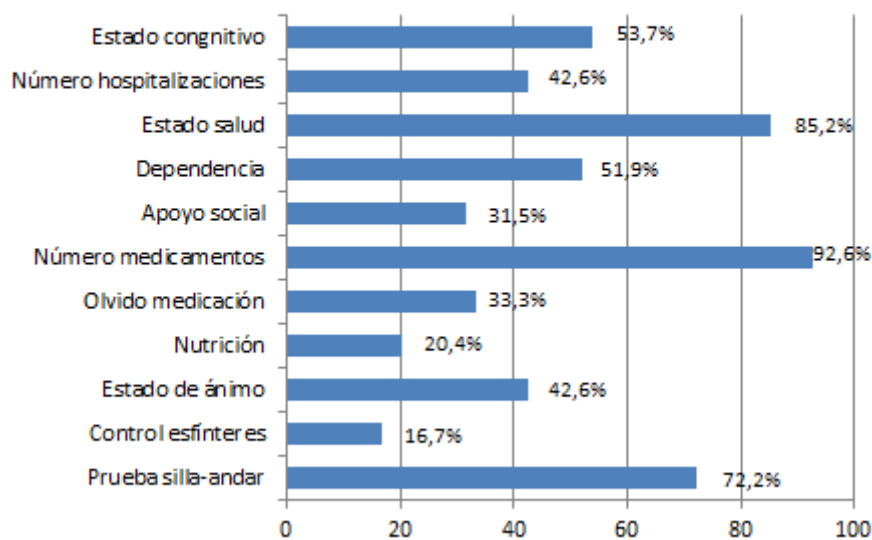


Figura 23. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes vulnerables.

PACIENTES FRÁGILES CON EFS n=86

Porcentaje de pacientes con cada ítem >0.

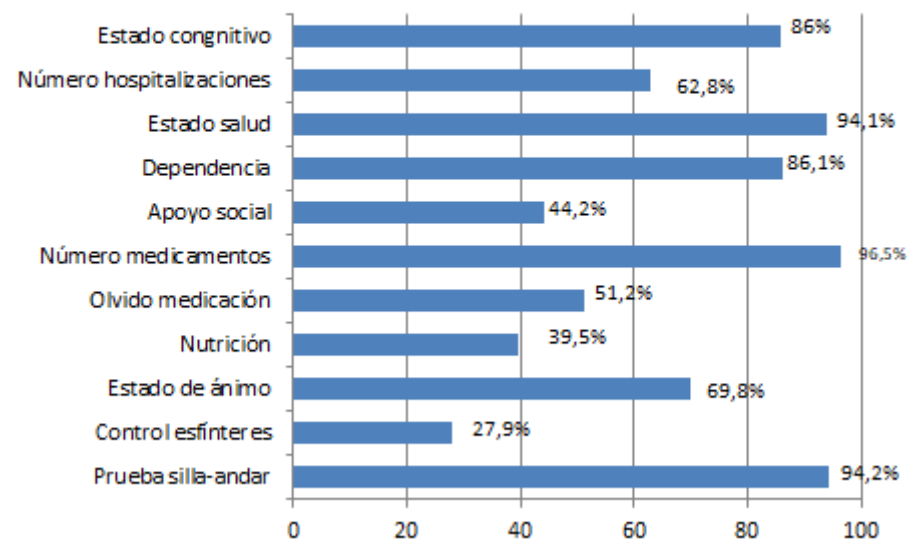


Figura 24. Porcentaje de ítems del EFS positivos en pacientes frágiles.

Las figuras siguientes representan los porcentajes de fragilidad según rango de edad con el FPI (figura 25) y con la EFS (figura 26), como vemos la proporción de pacientes frágiles

aumenta con la edad, pero en esta población encontramos una alta prevalencia de pacientes frágiles incluso en los rangos de edad más joven.

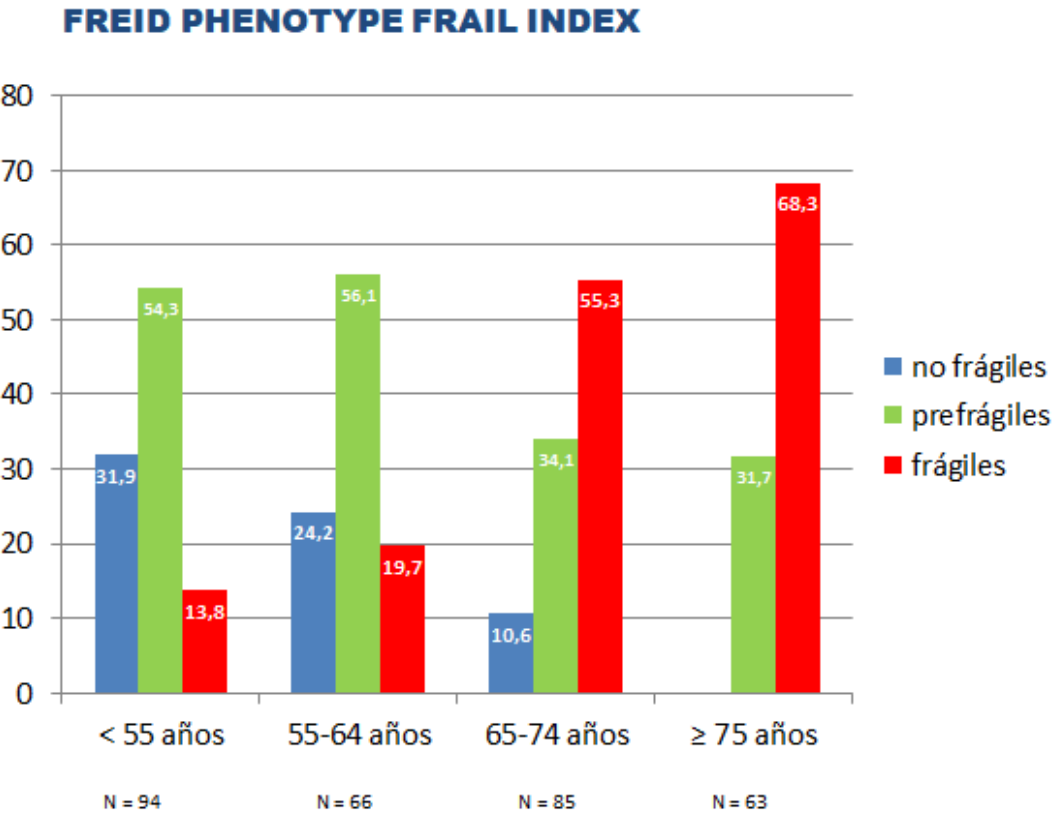


Figura 25. Prevalencia de fragilidad según FPFI por rangos de edad.

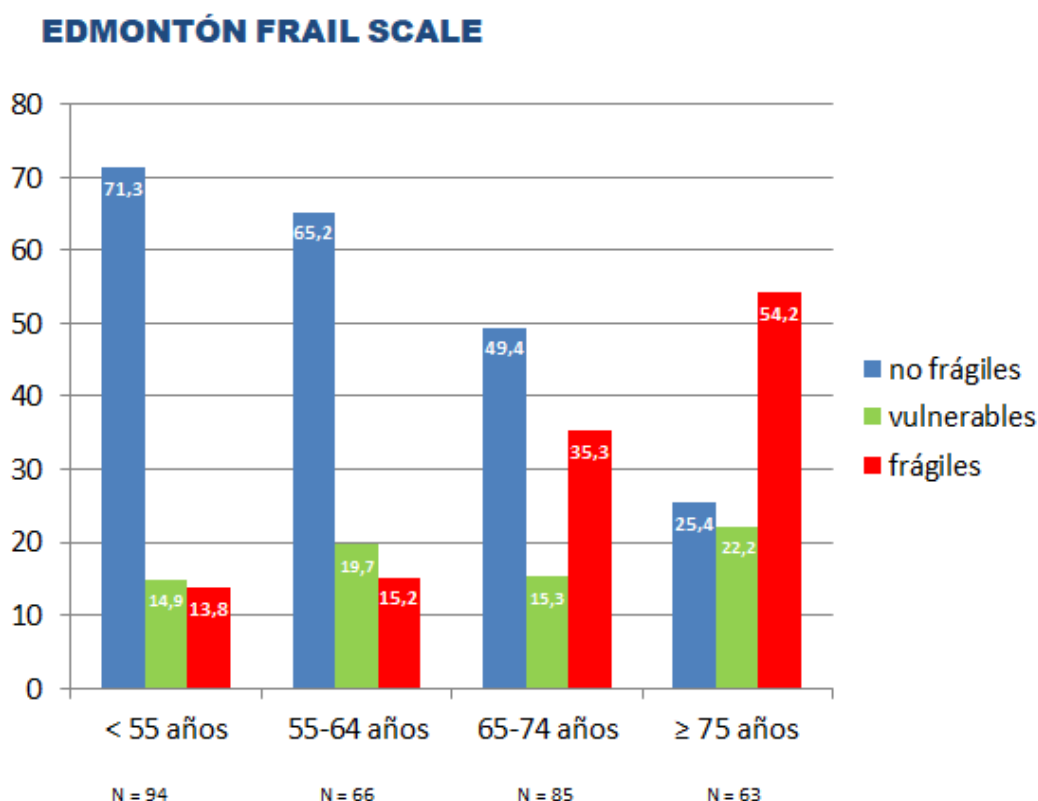


Figura 26. Prevalencia de fragilidad según EFS según rangos de edad.

De los pacientes menores de 65 años, un 14,4% con el EFS y un 16,3% con el FPFI eran clasificados como frágiles.

CONCORDANCIA ENTRE FPFI Y EFS.

No se ha observado una buena concordancia entre los test para medir fragilidad, como ya se ha mostrado, el FPFI clasifica como frágiles a 116 pacientes mientras que el EFS a 86.

De los pacientes clasificados como frágiles con el FPFI el 60,3% eran frágiles con el EFS mientras que el 22,4% fueron clasificados como vulnerables y el 17,2% como no frágiles.

De los pacientes clasificados como frágiles con el EFS el 81,4% eran frágiles con el FPFI, el 18,6% eran clasificados como prefrágiles y ninguno como no frágil.

De los pacientes no clasificados como frágiles, el FPFI clasifica un mayor número como prefágiles frente a no frágiles (137 frente a 55) mientras que el EFS clasifica un menor número como vulnerables frente a los no frágiles (54 frente a 168).

		FRAGILIDAD SEGÚN FPFI			
		NO FRÁGIL 55	PREFRÁGIL 137	FRÁGIL 116	
FRAGILIDAD SEGÚN EFS	NO FRÁGIL 168 % dentro de EFS % dentro de FPFI	53 31,5 96,4	95 56,5 69,3	20 11,9 17,2	100%
	VULNERABLE 54 % dentro de EFS % dentro de FPFI	2 3,7 3,6	26 48,1 19	26 48,1 22,4	100%
	FRÁGIL 86 % dentro de EFS % dentro de FPFI	0 0 0	16 18,6 11,7	70 81,4 60,3	100%
		100%	100%	100%	

Tabla 2. Falta de concordancia entre la detección de fragilidad entre el FPFI y el EFS.

ASOCIACIÓN ENTRE FRAGILIDAD Y VARIABLES CLINICODEMOGRÁFICAS.

En la siguiente tabla se representa la distribución de las variables clínicas y analíticas en el total de la cohorte.

NOMBRE	RESULTADO
NÚMERO	308
HOMBRES	199 (64,6%)
DIABETES MELLITUS	167 (54,2%)
HD/DP	277(89,9%)/31(10,1%)
EDAD años mediana AIC	64 (52-72)
EDAD años media DE	62,1±14,2
MESES EN DIÁLISIS mediana AIC	32,7 (15,5-71,6)
MESES EN DIÁLISIS media DE	48,7±45,1
ÍNDICE DE CHARLSON mediana AIC	6 (4-8)
ÍNDICE DE CHARLSON media DE	6,3±2,6
CHARLSON SIN EDAD mediana AIC	4 (3-6)
CHARLSON SIN EDAD media DE	4,5±2,1
IMC Kg/m ² mediana AIC	26,8 (23,7-30,2)
IMC Kg/m ² media DE	27,2±5,2
HEMOGLOBINA g/dL mediana AIC	11,4 (10,7-12,2)
HEMOGLOBINA g/dL media DE	11,4±1,2
ALBÚMINA g/dL mediana AIC	3,6 (3,4-3,8)
ALBÚMINA g/dL media DE	3,6±0,4
ÁCIDO ÚRICO mg/dL mediana AIC	6,1 (5,1-7,0)
ÁCIDO ÚRICO mg/dL media DE	6,1±1,5
CALCIO mg/dL mediana AIC	8,8 (8,4-9,3)
CALCIO mg/dL media DE	8,8±0,8
FÓSFORO mg/dL mediana AIC	4,3 (3,6-5,4)
FÓSFORO mg/dL media DE	4,6±1,4
PTHi pg/mL mediana AIC	272,7 (179-414,5)
PTHi pg/mL media DE	341,1±295,4
PROTEÍNA C REACTIVA mg/dL mediana AIC	0,49 (0,22-1,10)
PROTEÍNA C REACTIVA mg/dL media DE	1,04±1,7
CREATIN FOSFOKINASA U/L mediana AIC	76 (47,0-127,5)
CREATIN FOSFOKINASA U/L media DE	99,9±92,9
CREATININA mg/dL mediana AIC	7,7 (6,2-9,8)
CREATININA mg/dL media DE	8,1±2,7
POTASIO mM/L mediana AIC	5,2 (4,6-6,0)
POTASIO mM/L media DE	5,3±1,0
COLESTEROL TOTAL mg/dL mediana AIC	143,1 (120,0-166,9)
COLESTEROL TOTAL mg/dL media DE	147,8±39,0
TRIGLICÉRIDOS mg/dL mediana AIC	126,5 (90,0-185,0)
TRIGLICÉRIDOS mg/dL media DE	150,5±87,2

Tabla 3. Datos demográficos, clínicos y analíticos de toda la cohorte.

La siguiente tabla muestra la distribución de las variables clínicas y analíticas según el nivel de fragilidad por FPGI.

FRAGILIDAD SEGÚN FREID PHENOTYPE FRAIL INDEX				
Nombre	No frágiles N = 55	Prefrágiles N = 137	Frágiles N = 116	Significación P
Hombres	43 (78,2%)	92 (67,2%)	64 (55,2%)	0,0023
Diabetes Mellitus	18 (32,7%)	68 (49,6%)	81 (69,8%)	<0,0001
Edad mediana AIC media DE	52 (44-62) 51,2±14	61 (51-68) 59,8±13	71 (65-78) 69,8±11	0,0002
Meses en diálisis mediana AIC media DE	29 (15,3-81,7) 48,8±45	27,3 (12,6-62,7) 41,6±40	49,1 (20,7-81,0) 56,9±50	0,0324
Índice de Charlson mediana AIC media DE	4 (2-6) 4,5±2	6 (4-7) 5,7±2	8 (6-9) 7,9±2	0,0002
Charlson sin edad mediana AIC media DE	4 (2-4) 3,5±2	4 (3-5) 4,1±2	5 (4-7) 5,3±2	0,0002
IMC Kg/m² mediana AIC media DE	26,7 (22,3-29,2) 26,4±4,3	27,0 (24,0-30,6) 27,6±5,5	27,0 (23,9-30,4) 27,2±5,3	0,6684
Hemoglobina g/dL mediana AIC media DE	11,8 (11,4-12,4) 11,9±1,1	11,3 (10,6-12,1) 11,4±1,2	11,4 (10,5-12,1) 11,3±1,2	0,0034
Albúmina g/dL mediana AIC media DE	3,8 (3,6-4,0) 3,7±0,3	3,6 (3,4-3,8) 3,6±0,3	3,5 (3,2-3,7) 3,4±0,4	0,0002
Ácido úrico mg/dL mediana AIC media DE	6,3 (5,3-7,3) 6,2±1,9	6,3 (5,4-7,1) 6,3±1,3	5,6 (5,0-6,6) 5,8±1,3	0,0016
Calcio mg/dL mediana AIC media DE	8,9 (8,1-9,4) 8,7±1,0	8,8 (8,5-9,4) 8,9±0,8	8,9 (8,4-9,3) 8,9±0,7	0,6688
Fósforo mg/dL mediana AIC media DE	4,7 (4,0-5,8) 5,1±1,6	4,3 (3,6-5,3) 4,6±1,3	4,1 (3,4-5,4) 4,4±1,3	0,0060
PTHi pg/mL mediana AIC media DE	263,0 (188,6-379,4) 326,6±252,6	278,2 (189,4-413,3) 341,9±318,9	251,6 (173,8-438,1) 346,9±287,3	0,9488
Proteína C reactiva mg/dL mediana AIC media DE	0,4 (0,2-0,9) 0,86±1,5	0,5 (0,2-1,0) 1,03±1,8	0,6 (0,2-1,1) 1,13±1,6	0,0472
CREATIN FOSFOKINASA U/L mediana AIC media DE	110 (76,5-175) 153,1±154,8	83,5 (53,8-136) 101,2±68,8	57 (35-83) 72,5±62,9	0,0002
Colesterol total mg/dL mediana AIC media DE	140 (117-166,5) 145,7±37	147 (123-175,5) 150,5±38	139,8 (118-163) 145,6±42	0,5158
Creatinina mg/dL mediana AIC media DE	9,6 (7,9-10,7) 9,3±2,6	7,7 (5,6-10,0) 8,1±2,9	7,2 (6,2-8,6) 7,4±2,1	0,0004
Potasio mM/L mediana AIC media DE	5,1 (4,7-5,5) 5,1±0,9	5 (4,5-6,0) 5,3±1,0	5,3 (4,7-6,0) 5,3±	0,1750
Triglicéridos mg/dL mediana AIC media DE	130 (99-185,5) 147±70	134 (94-208) 163±99	113 (88,5-167) 137,5±77	0,0852

Tabla 4. Datos demográficos, clínicos y analíticos según fragilidad con FPFI.

La siguiente tabla muestra la distribución de las variables clínicas y analíticas según el nivel de fragilidad por EFS.

FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRAIL SCALE				
Nombre	No frágil N = 168	Vulnerables N = 54	Frágiles N = 86	Significación P
Hombres	119 (70,8%)	36 (66,7%)	44 (51,2%)	0,0025
Diabetes Mellitus	68 (40,5%)	33 (61,1%)	66 (76,7%)	<0,0001
Edad mediana AIC media DE	61,0 (48,0-67,0) 57,8±14,1	64,5 (54,2-75,5) 63,6±13,5	71,0 (62,5-78,0) 69,1±11,8	0,0002
Meses en diálisis mediana AIC media DE	27,1 (14,9-62,3) 43,9±42,2	32,9 (16,4-76,8) 52,4±60,0	50,0 (23,3-81,3) 55,7±38,6	0,0062
Índice de Charlson mediana AIC media DE	5,0 (4,0-7,0) 5,4±2,3	6,5 (4,4-9,0) 6,6±2,7	8,0 (6,0-9,8) 8,1±2,3	0,0002
Charlson sin edad mediana AIC media DE	4,0 (2,0-5,0) 3,9±1,7	4,5 (3,0-6,0) 4,6±2,2	5,0 (4,0-7,0) 5,5±1,9	0,0002
IMC Kg/m² mediana AIC media DE	26,7 (23,9-30,1) 27,2±4,8	27,2 (23,8-31,0) 27,6±6,3	26,4 (23,8-29,2) 27,1±5,4	0,8752
Hemoglobina g/dL mediana AIC media DE	11,7 (11,1-12,3) 11,7±1,2	11,4 (10,7-11,9) 11,3±1,1	11,1 (10,2-12,1) 11,1±1,2	0,0006
Albúmina g/dL mediana AIC media DE	3,7 (3,4-3,9) 3,6±0,4	3,5 (3,3-3,8) 3,5±0,3	3,5 (3,2-3,8) 3,5±0,4	0,0002
Ácido úrico mg/dL mediana AIC media DE	6,2 (5,3-7,1) 6,3±1,5	6,5 (5,4-7,1) 6,4±1,5	5,6 (4,9-6,3) 5,7±1,2	0,0034
Calcio mg/dL mediana AIC media DE	8,9 (8,4-9,3) 8,8±0,9	8,9 (8,5-9,2) 8,9±0,7	8,8 (8,4-9,3) 8,9±0,7	0,5622
Fósforo mg/dL mediana AIC media DE	4,5 (3,8-5,5) 4,8±1,4	4,5 (3,6-5,4) 4,5±1,1	4,0 (3,4-4,9) 4,3±1,3	0,0032
PTHi pg/mL mediana AIC media DE	281,1 (189,3-413,7) 344,3±312,4	230,2 (175,3-425,5) 352,9±352,3	279,4 (177,3-418,2) 327,3±213,8	0,8082
Proteína C reactiva mg/dL mediana AIC media DE	0,5 (0,2-1,0) 0,97±1,7	0,6 (0,3-1,1) 1,13±1,7	0,5 (0,2-1,1) 1,12±1,8	0,4376
CREATIN FOSFOKINASA U/L mediana AIC media DE	92,5 (60,2-143,2) 119,8±110,8	69,5 (51,5-108,5) 91,1±68,4	56,0 (31,0-83,0) 65,6±43,9	0,0002
Creatinina mg/dL mediana AIC media DE	8,7 (6,4-10,4) 8,6±2,8	7,5 (6,1-9,5) 7,8±2,6	7,2 (5,6-8,1) 7,1±2,0	0,0002
Potasio mM/L mediana AIC media DE	5,1 (4,5-5,9) 5,2±1,1	5,5 (4,6-6,4) 5,5±1,1	5,2 (4,6-5,7) 5,2±1,1	0,7290
Colesterol total mg/dL mediana AIC media DE	147,0 (122,0-175,9) 151,2±39,3	141,5 (125,6-156,0) 144,1±29,5	134,8 (113,2-165,1) 143,4±43,0	0,0368
Triglicéridos mg/dL mediana AIC media DE	130,0 (94,5-191,0) 155,8±91,4	126,5 (95,0-183,2) 152,7±88,6	114,5 (82,2-178,0) 138,7±77,1	0,1610

Tabla 5. Datos demográficos, clínicos y analíticos según fragilidad con EFS.

Como se puede observar en el análisis univariante para ambos tests la fragilidad se asoció significativamente a un mayor porcentaje de sexo femenino, mayor edad, mayor tiempo en tratamiento renal sustitutivo y mayor comorbilidad medida por el índice de Charlson. Entre las variables analíticas que se asociaron a mayor fragilidad encontramos una menor hemoglobina, menor albúmina sérica, menor cifra de ácido úrico, menor cifra de creatinina sérica y creatin fosfokinasa. No se encontró una asociación clara con las alteraciones del metabolismo oseomineral o con el perfil lipídico.

En el análisis multivariante se realizó una regresión logística binaria, para ello se agruparon los resultados de los tests de fragilidad, para el FPFI se enfrentó el grupo frágil frente a los grupos no frágil y prefrágiles agrupados y para el EFS se enfrentó el grupo frágil frente a los grupos no frágil y vulnerables agrupados. En las tablas siguientes se muestran los resultados.

Regresión logística binaria FPFI frágil frente a no frágil y vulnerable

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
^a Sexo	-,005	,355	8,010	1	,005	,366	,183	,734
edad	,077	,015	27,385	1	,000	1,080	1,049	1,112
Diabetes	,436	,336	1,686	1	,194	1,546	,801	2,985
Charlson sin edad	,300	,093	10,474	1	,001	1,349	1,125	1,618
meses diálisis	,009	,003	7,140	1	,008	1,009	1,002	1,016
Hemoglobina	-,050	,135	,137	1	,711	,951	,730	1,239
Albúmina	-1,118	,424	6,944	1	,008	,327	,142	,751
Ácido úrico	-,158	,112	1,974	1	,160	,854	,685	1,064
Fósforo	,113	,130	,766	1	,381	1,120	,869	1,444
CPK	-,004	,002	2,734	1	,098	,996	,991	1,001
Creatinina	,081	,076	1,148	1	,284	1,085	,935	1,259
PCR	,002	,090	,001	1	,979	1,002	,841	1,195
Constant	-2,298	2,432	,892	1	,345	,100		

a. Variables introducidas: Sexo, edad, diabetes, Índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, hemoglobina, albúmina, ácido úrico, fósforo, creatin fosfokinasa (CPK), creatinina, Proteína C reactiva (PCR)

Tabla 6. Análisis multivariante factores asociados a fragilidad con FPFI.

Regresión logística binaria EFS fragil frente a no fragil y vulnerable								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
^a SEXO	-,996	,376	7,014	1	,008	,369	,177	,772
edad	,037	,014	6,750	1	,009	1,037	1,009	1,067
Diabetes	,722	,361	3,998	1	,046	2,058	1,014	4,177
Charlson sin edad	,288	,095	9,116	1	,003	1,333	1,106	1,607
meses en diálisis	,007	,004	3,455	1	,063	1,007	1,000	1,014
Hemoglobina	-,230	,145	2,522	1	,112	,794	,598	1,055
Albúmina	-,221	,415	,285	1	,593	,801	,356	1,806
Ácido úrico	-,266	,119	4,977	1	,026	,767	,607	,968
Fósforo	,009	,140	,004	1	,949	1,009	,767	1,327
CPK	-,008	,003	6,764	1	,009	,992	,986	,998
Creatinina	-,061	,083	,538	1	,463	,941	,801	1,107
Colesterol T	-,002	,004	,297	1	,586	,998	,989	1,006
Constant	1,501	2,518	,355	1	,551	4,486		

a. Variables introducidas: sexo, edad, diabétes, Índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, hemoglobina, albúmina, ácido úrico, fósforo, Creatin fosfokinasa (CPK), creatinina y colesterol total

Tabla 7. Análisis multivariante factores asociados a fragilidad con EFS.

FRAGILIDAD E INGRESOS HOSPITALARIOS.

En cuanto a los ingresos hospitalarios se realizó un seguimiento de 12 meses registrando todos los ingresos hospitalarios excepto el ingreso para recibir un trasplante renal, se registró duración en días del ingreso y causa de ingreso hospitalario.

Durante el seguimiento de un año 199 pacientes no tuvieron ningún ingreso hospitalario, ingresan al menos una vez 109 pacientes un 35,4% del total, con un total de 1478 días de estancia hospitalaria. De los pacientes que ingresaron 69 ingresaron una sola vez durante el periodo de seguimiento, 33 ingresaron en dos ocasiones y 7 en tres o más ocasiones.

ANÁLISIS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS Y FRAGILIDAD SEGÚN EFS.

Valorando el estado de fragilidad según EFS durante el seguimiento ingresaron al menos en una ocasión el 25% de los pacientes no frágiles, el 38,9% de los pacientes vulnerables y el 53,5% de los pacientes frágiles. La tasa de ingreso fue de 386 ingresos por mil pacientes/año para los no frágiles, 757 ingresos por mil pacientes/año en los vulnerables y 818 ingresos por mil pacientes/año para los frágiles. La siguiente tabla resume los datos relativos a hospitalización en el total de la cohorte y en los tres grupos según la fragilidad estimada por EFS.

INGRESOS HOSPITALARIOS Y FRAGILIDAD SEGÚN EFS				
	Total n=308	NO FRÁGILES n=168	VULNERABLES n=54	FRÁGILES n=86
% Pacientes ingresados ¹	35,4%	25,0%	38,9%	53,5%
Tasa hospitalización ²	572	386	757	818
Días de ingreso al año ³	4,8	2,7	5,4	8,5
Estancia media ⁴	9,4	7,8	7,7	11,8
% Causas hospitalización				
Infecciosa	32,9%	27,6%	20,0%	36,0%
Cardiovascular	29,7%	25,9%	30,0%	34,4%
Acceso vascular/perito.	11,4%	13,8%	25,0%	10,8%
Neoplasia	3,8%	6,9%	5,0%	0 %
Fracturas óseas	1,9%	0%	0%	4,7%
Cirugías	8,3%	15,5%	0%	1,6%
Otras	12,0%	10,3%	30,0%	12,5%

¹Porcentaje de pacientes con al menos un ingreso hospitalario. ²Tasa de hospitalización en el periodo de seguimiento.

³Número de días ingresado por paciente. ⁴Estancia media por ingreso hospitalario.

Tabla 8. Características de los ingresos hospitalarios según fragilidad con EFS.

Para verificar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de ingresos según la fragilidad estimada por EFS se aplicó un modelo de regresión de Poisson para el valor del número de ingresos hospitalarios mensuales según grado de fragilidad. A pesar de que la diferencia salió estadísticamente significativa se descartó el modelo porque no ajustaba bien por un problema de sobre dispersión, por lo que en su lugar se utilizó un modelo de Regresión Binomial Negativa que presupone que la distribución del número de ingresos sigue una distribución binomial negativa cuyos parámetros dependen de la fragilidad del individuo.

El ajuste del modelo es el siguiente:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.03 [0.02; 0.04]	p<0.0001
factor(frailty)Vulnerable	2.05 [1.27; 3.28]	0.0026
factor(frailty)Frail	2.15 [1.43; 3.26]	0.0002

Tabla 9. Ajuste del modelo multivariante.

Mostrando una diferencia significativa entre frágil y prefrágil frente a no frágil, sin embargo tal como muestra la tabla siguiente no se encontró diferencia significativa en el número de ingresos entre frágil y vulnerable:

	IRR	Pr(> z)
Vulnerable/Frail	0.95 [0.59; 1.53]	0.9765

Tabla 10. Ajuste del modelo multivariante 2.

En el análisis multivariante introduciendo en el Modelo de Regresión Binomial Negativa otras variables explicativas: Sexo, diabetes, edad, Índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, Proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. Utilizando el método de introducción paso a paso se seleccionan las siguientes variables que se asocian al número de ingresos hospitalarios:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.04 [0.01; 0.25]	0.0004
frailtyVulnerable	1.91 [1.19; 3.04]	0.0067
frailtyFrail	1.81 [1.18; 2.80]	0.0067
charlsinedad	1.16 [1.06; 1.27]	0.0015
ALBUMINA	0.63 [0.40; 0.99]	0.0413
P	1.17 [1.03; 1.33]	0.0126

Tabla 11. Modelo multivariante tasa de ingresos y fragilidad EFS.

Observamos que la fragilidad según EFS mantiene la significación estadística en el análisis multivariante.

- Hay diferencias significativas entre no frágiles y vulnerables (los vulnerables, a igualdad del resto de variables, ingresan casi el doble de veces que los no frágiles) $p=0.0067$
- Hay diferencias significativas entre frágiles y no frágiles ($p=0.0067$); manteniendo constantes el resto de las variables, en un periodo de tiempo arbitrario el número esperado de ingresos de los sujetos frágiles también casi duplica al número esperado de visitas de los no frágiles. Nótese que los parámetros para frágiles y vulnerables son del mismo orden, lo que indica que ambas categorías se comportan aproximadamente igual.

- Cada punto adicional de Charlson sin edad hace que, a igualdad del resto de condiciones, el número esperado de ingresos se incremente en un 16%
- Cada unidad adicional de albúmina disminuye el número esperado de ingresos hospitalarios en un $100-63=37\%$; dicho de otra forma, a igualdad del resto de condiciones, un paciente con una unidad más de albúmina ingresa en el hospital aproximadamente la tercera parte de las veces que otro con una unidad menos, no obstante el p-valor aquí es 0.0413 y puede que en realidad la albúmina no sea tan importante
- Por último, una unidad adicional de fósforo aumenta el número de visitas en un 17%

En resumen, incrementar los niveles de albúmina disminuye el número de ingresos; aumentar el charlson o el nivel de fósforo incrementa el número de ingresos; y aun teniendo en cuenta estos factores, los sujetos frágiles y vulnerables duplican el número de ingresos hospitalarios respecto a los no frágiles.

La siguiente gráfica muestra el resultado del ajuste; las líneas representan el número medio acumulado de ingresos hospitalarios según el número de días transcurridos desde el inicio del tratamiento, con un color distinto para cada nivel de fragilidad; los valores para el resto de las variables se han promediado; como se ve, el número esperado de ingresos es muy similar en frágiles y vulnerables y mayor que en los no frágiles.

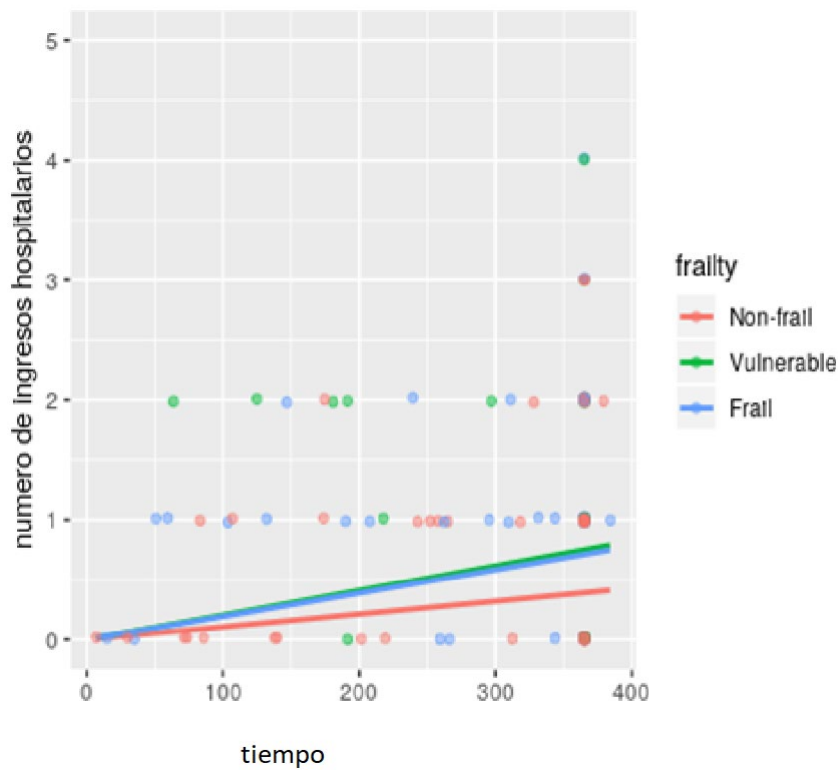


Figura 27. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad con EFS y hospitalización.

También se hizo un análisis de riesgo de ingreso mediante un modelo de riesgos proporcionales de COX analizando el tiempo transcurrido hasta el primer ingreso durante el periodo de seguimiento según el estado de fragilidad estimado por EFS.

En primer lugar, se muestra el ajuste del modelo crudo de regresión de Cox al tiempo hasta el primer ingreso en función del índice de fragilidad de Edmonton en tres categorías (Frágil, Vulnerable y No-frágil) sin ajustar para otras variables

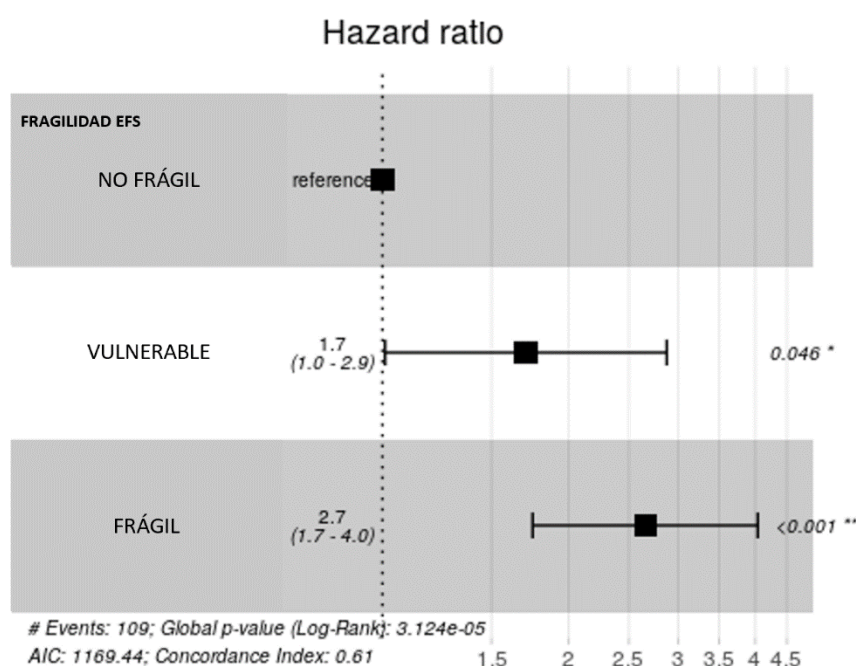


Figura 28. HR tiempo hasta primer ingreso según fragilidad EFS.

Observamos en la figura que el HR de ingreso para los frágiles es más de dos veces y media del de los no frágiles $p < 0,001$.

Si comparamos vulnerables con frágiles, la diferencia no es significativa ($p = 0.0921$), aunque en la muestra los frágiles tienen 1.56 veces más riesgo que los vulnerables:

HR (CI95%)	coef	se(coef)	z	Pr(> z)
1.56 [0.93; 2.61]	0.4436	0.2634	1.684	0.0921

Tabla 12. HR tiempo hasta primer ingreso frágil frente a vulnerables.

Para el análisis multivariante se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo hasta primer ingreso ajustando por las siguientes variables: fragilidad EFS, sexo, diabetes, edad, meses en diálisis, índice de Charlson sin edad, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. La figura siguiente muestra el ajuste del modelo paso a paso con las variables que permanecen en el mismo.

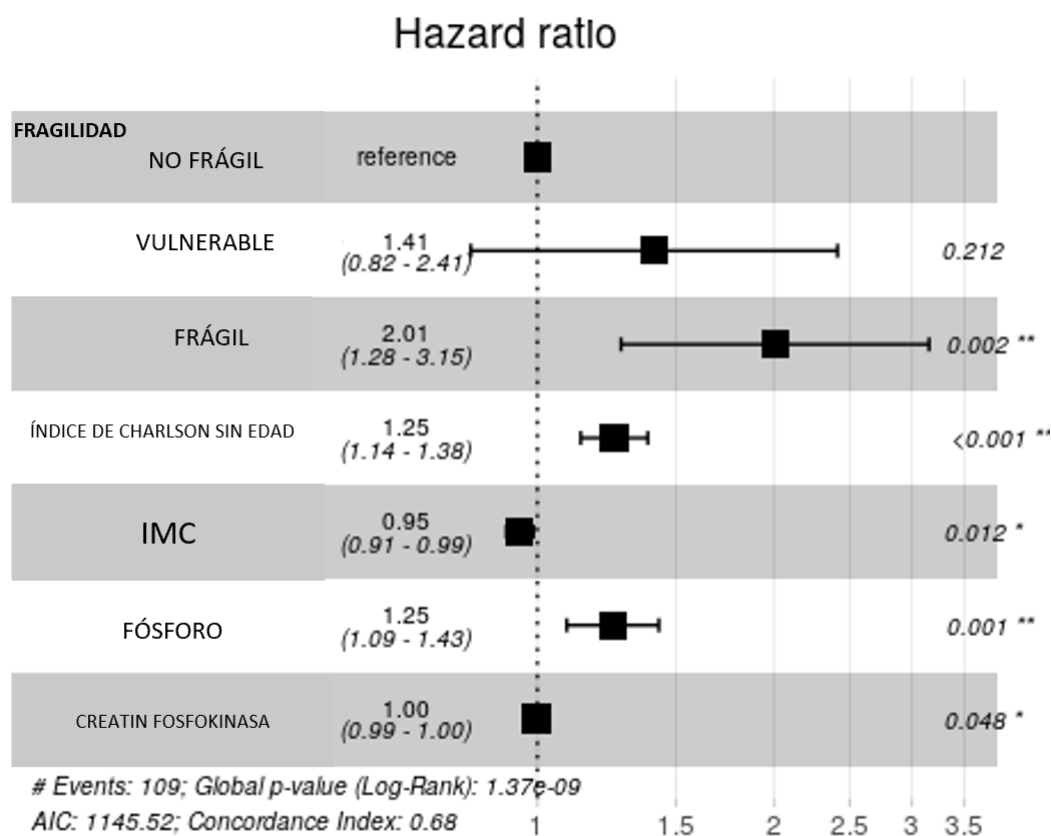


Figura 29. HR tiempo hasta primer ingreso fragilidad EFS. Análisis multivariante regresión de Cox.

Mostrando un Hazard ratio de 2,01(IC95% 1,28-2,41) P=0,002 de los frágiles frente a los no frágiles, la representación gráfica del modelo de Cox para los distintos grados de fragilidad se representa en la siguiente figura:

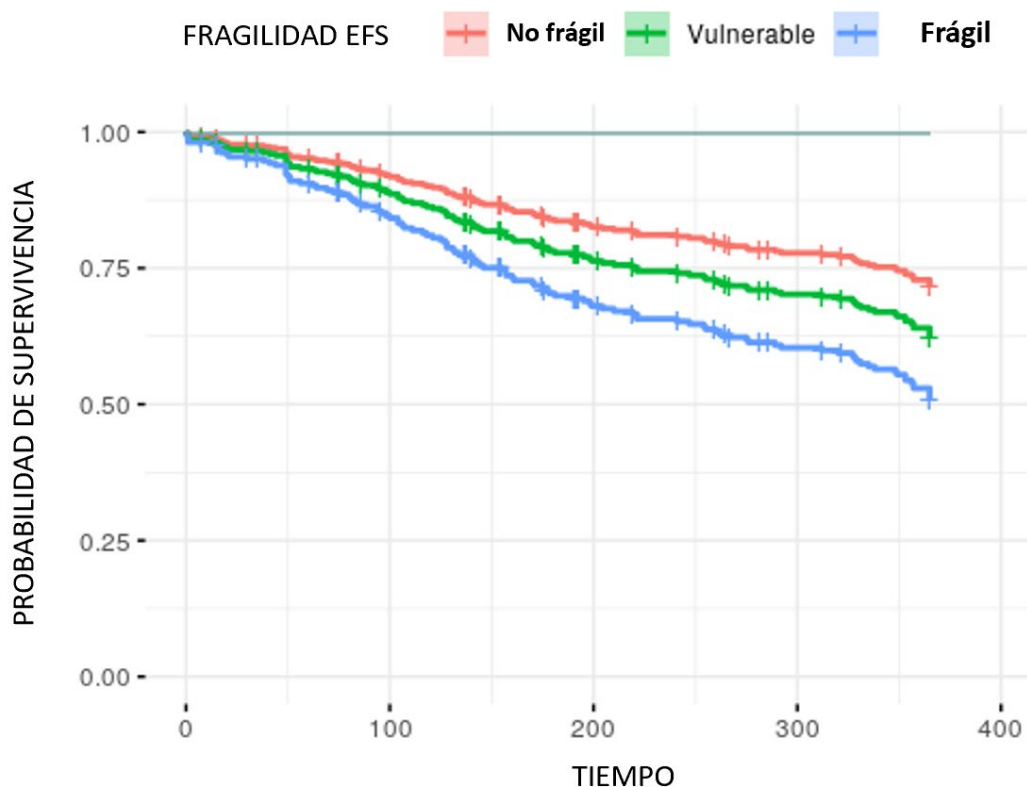


Figura 30. Curvas de supervivencia según fragilidad EFS. Regresión de Cox.

ANÁLISIS DE LOS INGRESOS HOSPITALARIOS Y FRAGILIDAD SEGÚN FPFI.

Valorando el estado de fragilidad según FPFI durante el seguimiento ingresaron al menos en una ocasión el 18,2% de los pacientes no frágiles, el 30,7% de los pacientes prefrágiles y el 49,1% de los pacientes frágiles. La tasa de ingreso fue de 263 ingresos por mil pacientes/año para los no frágiles, 517 ingresos por mil pacientes/año en los prefrágiles y 786 ingresos por mil pacientes/año para los frágiles. La siguiente tabla resume los datos relativos a hospitalización en el total de la cohorte y en los tres grupos según la fragilidad estimada por FPFI.

INGRESOS HOSPITALARIOS Y FRAGILIDAD SEGÚN FPFI				
	Total n=308	NO FRÁGILES n=55	PREFRÁGILES n=137	FRÁGILES n=116
% Pacientes ingresados ¹	35,4%	18,2%	30,7%	49,1%
Tasa hospitalización ²	572	263	517	786
Días de ingreso al año ³	4,8	1,7	3,6	7,7
Estancia media ⁴	9,4	8,3	7,7	10,8
% Causas hospitalización				
Infecciosa	32,9%	18,2%	35,9%	32,5%
Cardiovascular	29,7%	45,4%	15,6%	37,3%
Acceso vascular/perito.	11,4%	9,1%	21,9%	4,8%
Neoplasia	3,8%	9,1%	4,7%	2,4%
Fracturas óseas	1,9%	0%	0%	3,6%
Cirugías	8,3%	9,1%	9,4%	4,8%
Otras	12,0%	9,1%	12,5%	14,6%

¹Porcentaje de pacientes con al menos un ingreso hospitalario. ²Tasa de hospitalización en el periodo de seguimiento.

³Número de días ingresado por paciente. ⁴Estancia media por ingreso hospitalario.

Tabla 13. Características de los ingresos hospitalarios según fragilidad por FPFI.

Al igual que con el EFS, para verificar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de ingresos según la fragilidad estimada por FPFI se aplicó un modelo de regresión de Poisson para el valor del número de ingresos hospitalarios mensuales según grado de fragilidad. A pesar de que la diferencia salió estadísticamente significativa también se descartó el modelo porque tampoco ajustaba bien por un problema de sobre dispersión, por lo que en su lugar se utilizó un modelo de Regresión Binomial Negativa que presupone que la distribución del número de ingresos sigue una distribución binomial negativa cuyos parámetros dependen de la fragilidad del individuo.

El ajuste del modelo es el siguiente:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.02 [0.01; 0.03]	p<0.0001
factor(frailty)Pre-frail	2.23 [1.17; 4.66]	0.0218
factor(frailty)Frail	3.44 [1.81; 7.12]	0.0004

Tabla 14. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad FPFI y hospitalización.

Mostrando una diferencia significativa entre frágil y prefrágil frente a no frágil.

Si comparamos la tasa de ingresos de frágil frente a prefrágil la tasa de ingresos de los prefrágiles es un 65% de la de los frágiles aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística:

	IRR	Pr(> z)
Pre-frail/Frail	0.65 [0.45; 0.95]	0.0637

Tabla 15. Modelo regresión binomial negativa frágil frente a prefrágil con FPFI y hospitalización.

En el análisis multivariante introduciendo en el Modelo de Regresión Binomial Negativa otras variables explicativas: Sexo, diabetes, edad, Índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, Proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. Utilizando el método de introducción paso a paso se seleccionan las siguientes variables que se asocian al número de ingresos hospitalarios:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.00 [0.00; 0.01]	p<0.0001
frailtyPre-frail	2.24 [1.18; 4.65]	0.0206
frailtyFrail	2.96 [1.54; 6.20]	0.0020
charlsinedad	1.18 [1.07; 1.29]	0.0004
P	1.16 [1.02; 1.32]	0.0217

Tabla 16. Modelo multivariante de regresión binomial negativa para fragilidad FPFI y hospitalización.

Observamos que la fragilidad según FPII mantiene la significación estadística en el análisis multivariante.

La siguiente gráfica muestra el resultado del ajuste; las líneas representan el número medio acumulado de ingresos hospitalarios según el número de días transcurridos desde el inicio del tratamiento, con un color distinto para cada nivel de fragilidad; los valores para el resto de las variables se han promediado.

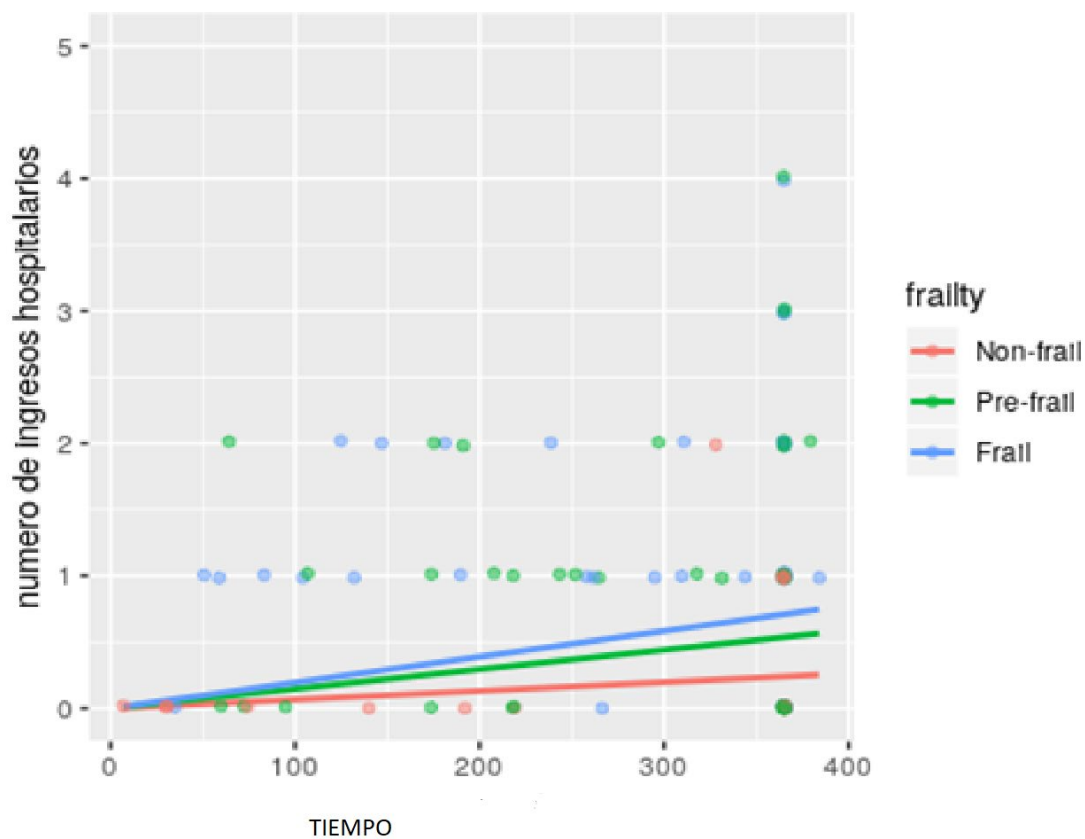


Figura 31. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa para fragilidad por FPII y hospitalización.

También se hizo un análisis de riesgo de ingreso mediante un modelo de riesgos proporcionales de COX analizando el tiempo transcurrido hasta el primer ingreso durante el periodo de seguimiento según el estado de fragilidad estimado por FPII.

En primer lugar, se muestra el ajuste del modelo crudo de regresión de Cox al tiempo hasta el primer ingreso en función del índice de fragilidad de Freid en tres categorías (Frágil, Prefrágil y No-frágil) sin ajustar para otras variables.

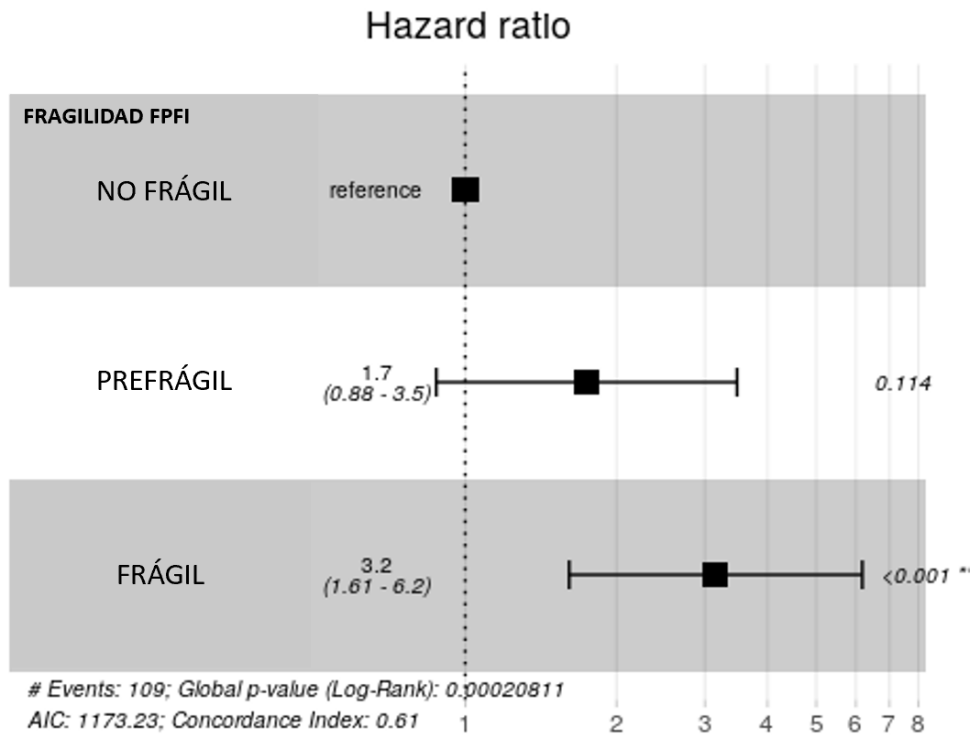


Figura 32. Modelo de riesgos proporcionales de Cox fragilidad FPFI y tiempo hasta hospitalización.

El Hazard Ratio para ingreso de los frágiles es 3,2 (IC95% 1,61-6,2) frente a los no frágiles, $P < 0,001$.

Si comparamos pre-frágiles con frágiles, la diferencia es significativa ($p = 0.0037$), los frágiles tienen 1,81 veces más riesgo que los pre-frágiles:

HR (CI95%)	coef	se(coef)	z	Pr(> z)
1.81 [1.21; 2.69]	0.5919	0.2034	2.91	0.0036

Tabla 17. Modelo de riesgos proporcionales de Cox frágil frente a prefrágil con FPFI y hospitalización.

Para el análisis multivariante se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para el tiempo hasta primer ingreso ajustando por las siguientes variables: fragilidad FPFI, sexo, diabetes, edad, meses en diálisis, índice de Charlson sin edad, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. La figura siguiente muestra el ajuste del modelo paso a paso con las variables que permanecen en el mismo.

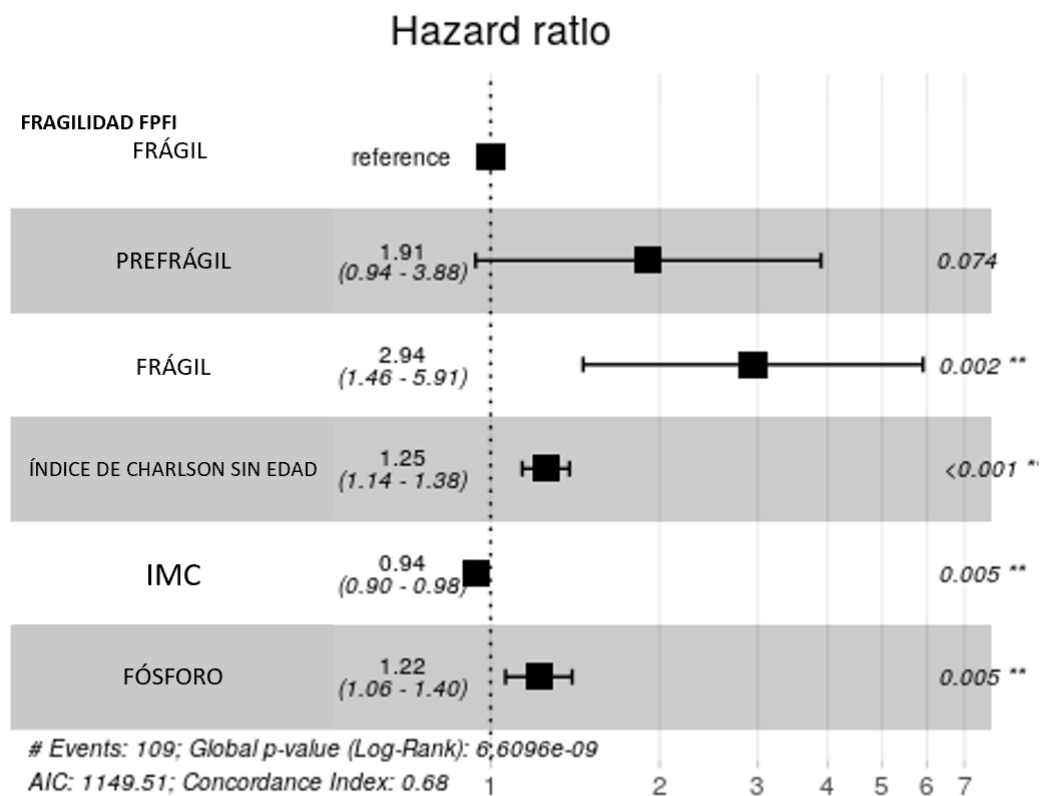


Figura 33. Modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante fragilidad FPFI y hospitalización.

Mostrando un Hazard ratio de 2,94(IC95% 1,46-5,91) P=0,002 de los frágiles frente a los no frágiles, la representación gráfica del modelo de Cox para los distintos grados de fragilidad se representa en la siguiente figura:

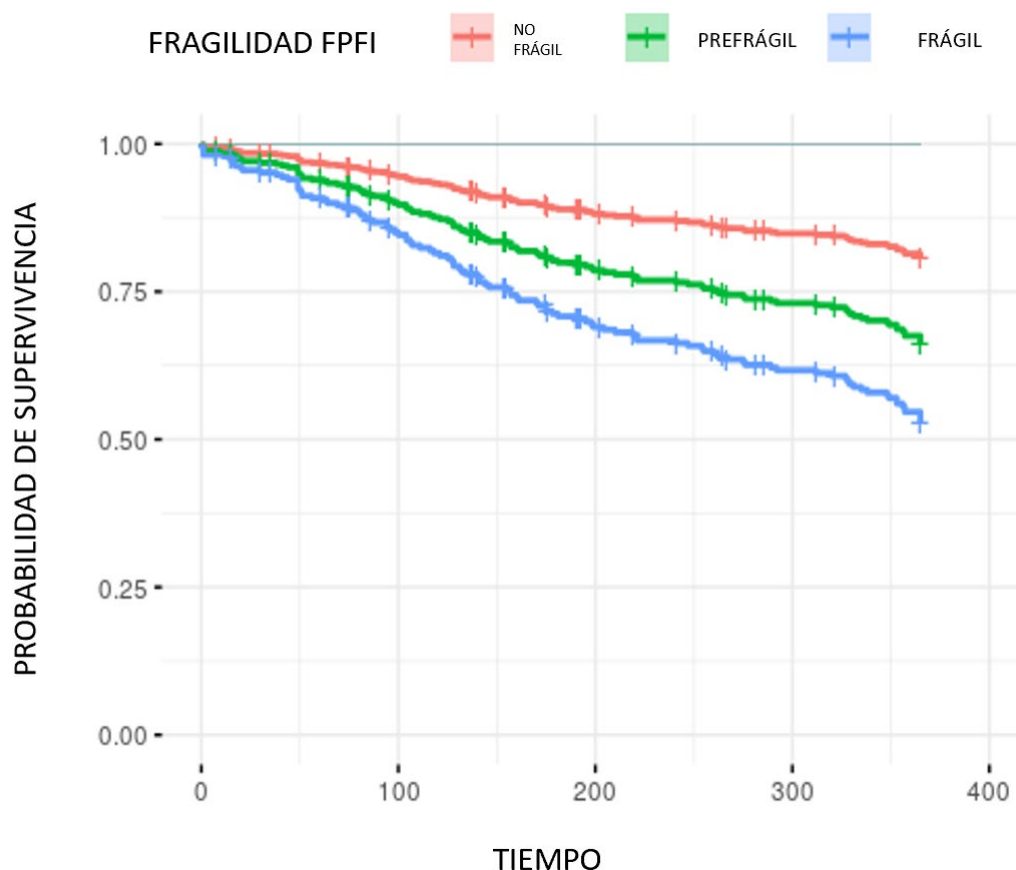


Figura 34. Gráfica tiempo hasta ingreso según fragilidad FPFI modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariante.

FRAGILIDAD Y VISITAS AL SERVICIO DE URGENCIAS.

Durante un año de seguimiento 185 pacientes (60%) tienen al menos una visita a urgencias, mientras que 123 (40%) no acudieron en ninguna ocasión. Se produjeron un total de 530 visitas a urgencias, 63 pacientes acudieron en una sola ocasión durante el periodo de seguimiento, 40 pacientes en dos ocasiones, 31 pacientes en tres ocasiones, 18 en cuatro ocasiones y 33 en cinco o más ocasiones.

VISITAS A URGENCIAS Y FRAGILIDAD SEGÚN EFS.

Durante el seguimiento de un año, el porcentaje de pacientes que acudió al menos en una ocasión al servicio de urgencias según el grado de fragilidad estimado por el EFS fue

de un 47,6% para los no frágiles, 63% para los vulnerables y 82,6% para los frágiles. La tasa de frecuentación al servicio de urgencias fue de 1411 visitas por mil pacientes/año para los no frágiles, 1675 visitas por mil pacientes/año para los vulnerables y 3086 visitas por mil pacientes/año en los frágiles.

Se realizó un modelo de regresión binomial negativa para estudiar si existe relación entre frecuentación a urgencias y nivel de fragilidad estimado con EFS. El resultado del modelo univariante es el siguiente:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.12 [0.09; 0.14]	p<0.0001
factor(frailty)Vulnerable	1.29 [0.86; 1.95]	0.2163
factor(frailty)Frail	2.32 [1.66; 3.24]	p<0.0001

Tabla 18. Modelo de regresión binomial negativa fragilidad EFS y urgencias.

Se observa una diferencia significativa entre frágiles y no frágiles, pero no entre vulnerables y no frágiles.

En el modelo multivariante introduciendo como otras variables explicativas: Sexo, diabetes, edad, índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. Por el método de selección paso a paso se seleccionó el siguiente modelo:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.59 [0.12; 2.96]	0.4903
frailtyVulnerable	1.27 [0.84; 1.92]	0.2419
frailtyFrail	2.00 [1.42; 2.82]	p<0.0001
charlsinedad	1.12 [1.04; 1.22]	0.0030
ALBUMINA	0.52 [0.36; 0.76]	0.0005
URICO	0.90 [0.81; 1.00]	0.0384
P	1.19 [1.08; 1.33]	0.0010

Tabla 19. Modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad EFS y urgencias.

Hay diferencias significativas entre frágiles y no frágiles ($p < 0.0001$); manteniendo constantes el resto de las variables, en un periodo de tiempo arbitrario el número esperado de visitas a urgencias de los sujetos frágiles duplica al número esperado de visitas de los no frágiles. No hay diferencia entre no frágiles y vulnerables. También el número de visitas a urgencias es mayor con el aumento en el índice de Charlson y el fósforo sérico. También se produce un aumento en las visitas a urgencias con la disminución en los niveles de albúmina y ácido úrico.

La siguiente figura muestra el resultado del ajuste del modelo:

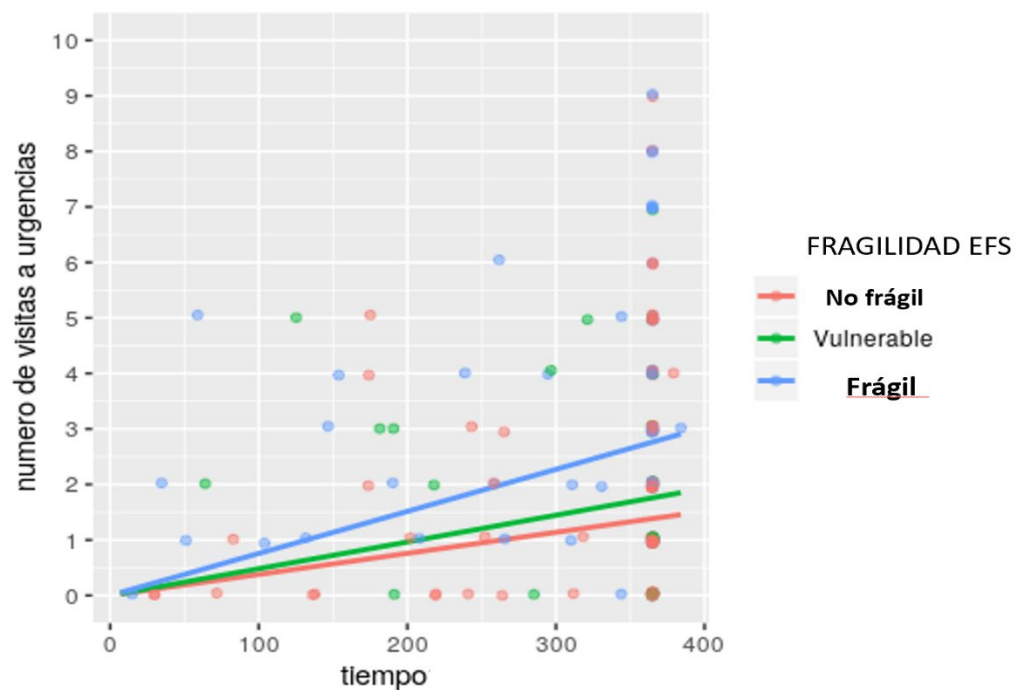


Figura 35. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad EFS y urgencias.

VISITAS A URGENCIAS Y FRAGILIDAD SEGÚN FPFI.

Durante el seguimiento de un año, el porcentaje de pacientes que acudió al menos en una ocasión al servicio de urgencias según el grado de fragilidad estimado por el FPFi fue de un 34,5% para los no frágiles, 56,2% para los prefrágiles y 76,7% para los frágiles. La tasa de frecuentación al servicio de urgencias fue de 1052 visitas por mil pacientes/año para los no frágiles, 1517 visitas por mil pacientes/año para los prefrágiles y 2773 visitas por mil pacientes/año en los frágiles.

Se realizó un modelo de regresión binomial negativa para estudiar si existe relación entre frecuentación a urgencias y nivel de fragilidad estimado con FPFi. El resultado del modelo univariante es el siguiente:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.09 [0.06; 0.13]	p<0.0001
factor(frailty)Pre-frail	1.51 [0.95; 2.39]	0.0785
factor(frailty)Frail	2.84 [1.80; 4.50]	p<0.0001

Tabla 20. Modelo de regresión binomial negativa fragilidad FPFi y urgencias.

En el modelo multivariante introduciendo como otras variables explicativas: Sexo, diabetes, edad, índice de Charlson sin edad, meses en diálisis, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica. Por el método de selección paso a paso se seleccionó el siguiente modelo:

	IRR	Pr(> z)
(Intercept)	0.34 [0.06; 1.88]	0.1932
frailtyPre-frail	1.67 [1.05; 2.65]	0.0330
frailtyFrail	2.55 [1.58; 4.12]	0.0002
charlsinedad	1.13 [1.04; 1.22]	0.0020
ALBUMINA	0.55 [0.37; 0.81]	0.0017
URICO	0.89 [0.80; 0.99]	0.0296

P	1.20 [1.08; 1.34]	0.0007
---	-------------------	--------

Tabla 21. Modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad FPFI y urgencias.

- Hay diferencias significativas entre no frágiles y pre-frágiles ($p=0.033$)
- Hay diferencias significativas entre frágiles y no frágiles ($p=0.0002$); manteniendo constantes el resto de las variables, en un periodo de tiempo arbitrario el número esperado de visitas a urgencias de los sujetos frágiles es dos veces y media el número esperado de visitas de los no frágiles.
- Cada punto adicional de Charlson sin edad hace que, a igualdad del resto de condiciones, el número esperado de visitas a urgencias se incremente en un 13%
- Cada unidad adicional de albúmina disminuye el número esperado de visitas a urgencias en un $100-55=45\%$; dicho de otra forma, a igualdad del resto de condiciones, un paciente con una unidad más de albúmina visita las urgencias la mitad de veces que otro con una unidad menos.
- La interpretación del úrico es similar: una unidad adicional de úrico se asocia con una disminución del número de visitas en un 11%
- Por último, una unidad adicional de fósforo aumenta el número de visitas en un 20%

En resumen, el incremento de los niveles de albúmina y úrico se asocia con una disminución del número de visitas a urgencias; El aumento del charson o del nivel de fósforo se asocian con un incremento en el número de visitas; y aun teniendo en cuenta estos factores, los sujetos frágiles multiplican por 2.5 el número de visitas a urgencias respecto a los no frágiles.

La siguiente figura muestra el ajuste del modelo:

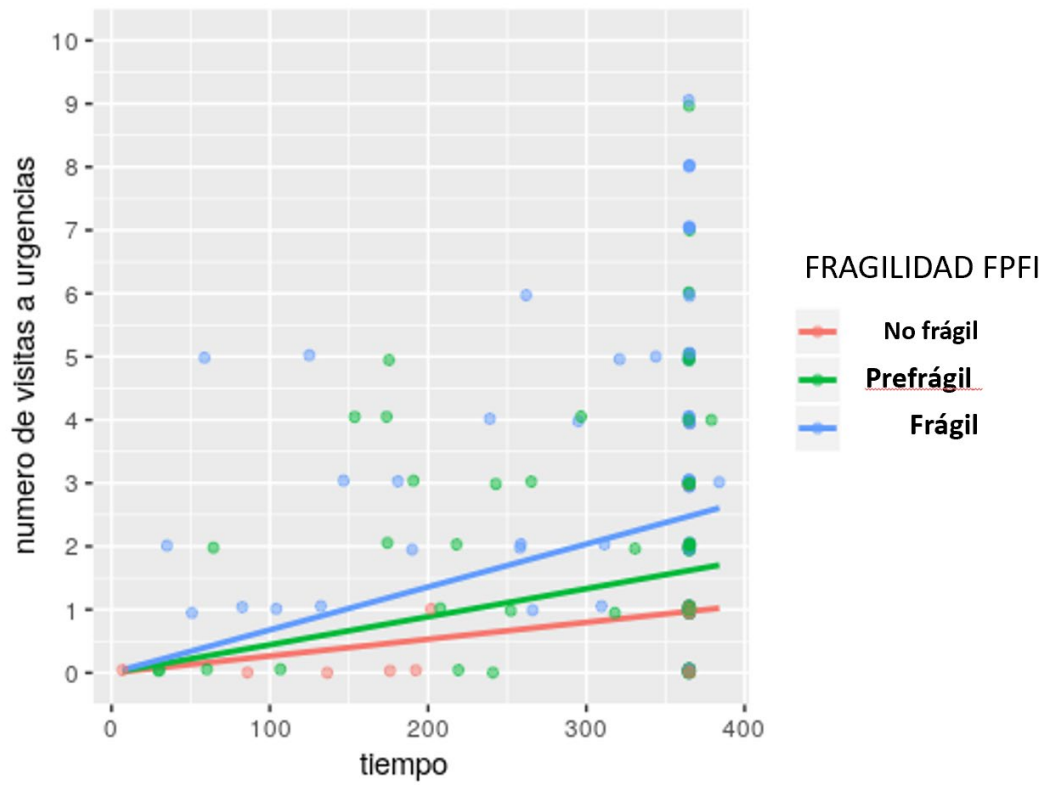


Figura 36. Ajuste del modelo de regresión binomial negativa multivariante fragilidad FPFI y urgencias.

FRAGILIDAD Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

Para analizar la evolución de los pacientes se realizó un seguimiento de la cohorte durante 29 meses, la media de tiempo de seguimiento fue de 21±9 meses. 151 pacientes (49%) completan el tiempo de seguimiento, 93 (30,2%) fallecen durante el seguimiento, 60 (19,5%) salen del estudio por recibir un trasplante renal y 4 (1,3%) salen por pérdida de seguimiento o traslado a otro centro.

La tabla siguiente muestra la evolución de los pacientes según niveles de fragilidad estimados por EFS y FPFI.

EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)				
	SIGUEN	FALLECEN	TRASPLANTE	OTROS
No Frágiles	87 (51,8%)	25 (14,9%)	54 (32,1)	2 (1,2)
Vulnerables	32 (59,3%)	17 (31,3%)	5 (9,3%)	0 (0%)
Frágiles	32 (37,2%)	51 (59,3%)	1 (1,2%)	2 (2,3%)
FREID PHENOTYPE FRAILTY INDEX (FPFI)				
No Frágiles	25 (45,5%)	6 (10,9%)	22 (40%)	2 (3,6%)
Prefrágiles	73 (53,3%)	28 (20,4%)	35 (25,5%)	1 (0,7%)
Frágiles	53 (45,7%)	59 (50,9%)	3 (2,6%)	1 (0,9%)

Tabla 22. Evolución en el tiempo de seguimiento según nivel de fragilidad.

Para un primer análisis de supervivencia se realizó un análisis univariado mediante una curva de Kaplan Meier para supervivencia del paciente censurado para trasplante renal , para cada una de las variables del estudio, las variables continuas se dividieron en terciles para el análisis.

A continuación, se representan las curvas y su significación estadística:

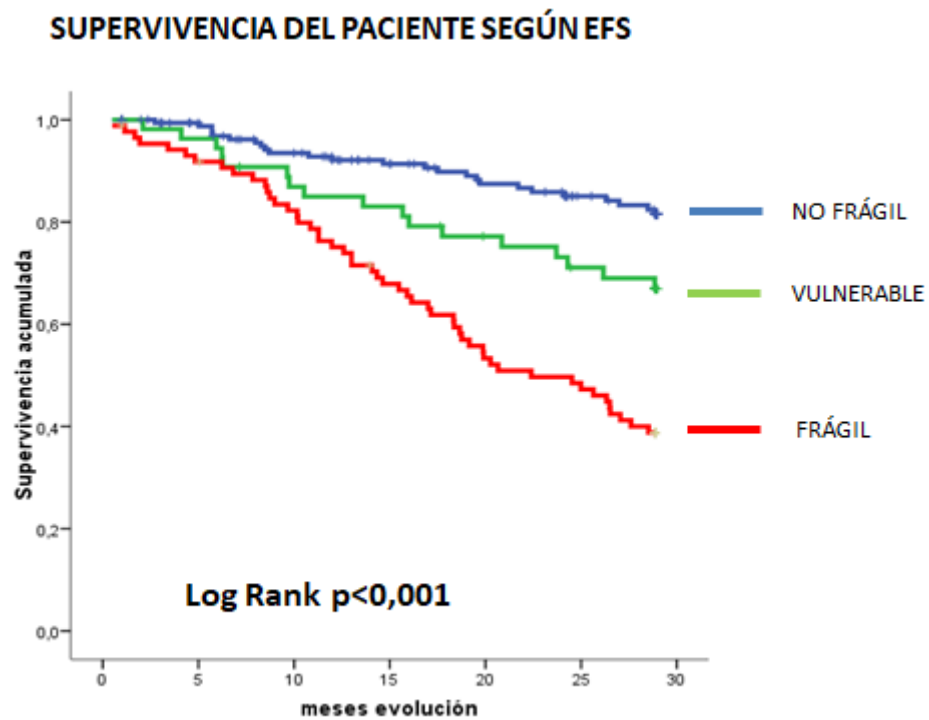


Figura 37. Curvas de supervivencia de Kaplan.Meier según nivel de fragilidad EFS.

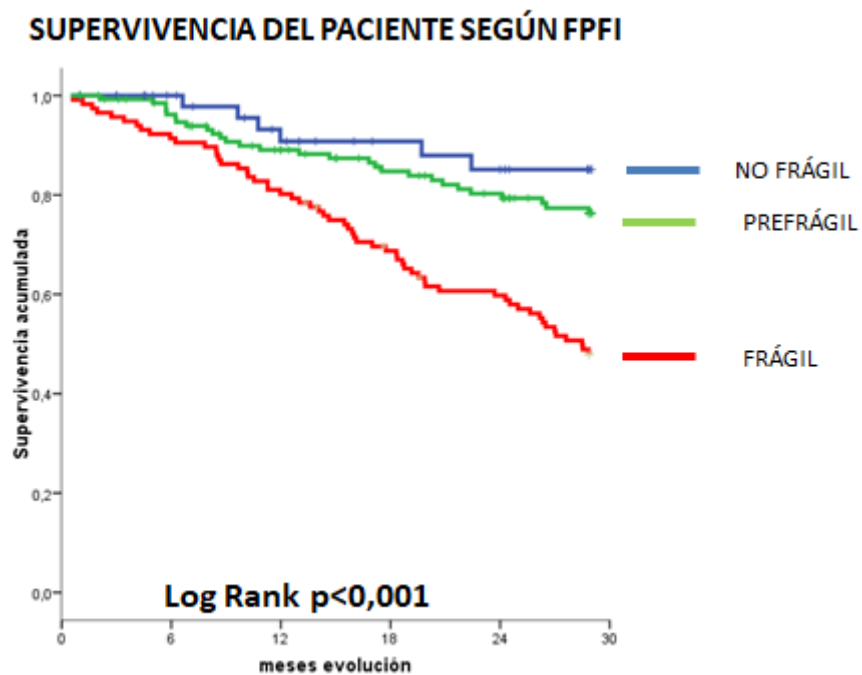


Figura 38. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según nivel de fragilidad FPF1.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE SEGÚN TERCILES DE EDAD

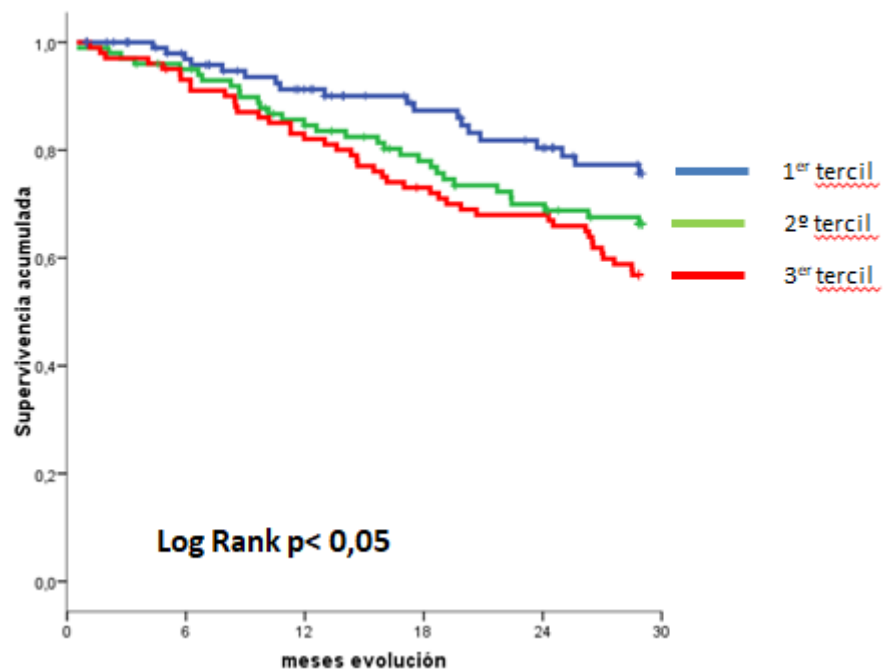


Figura 39. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de edad.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE SEGÚN DIABETES

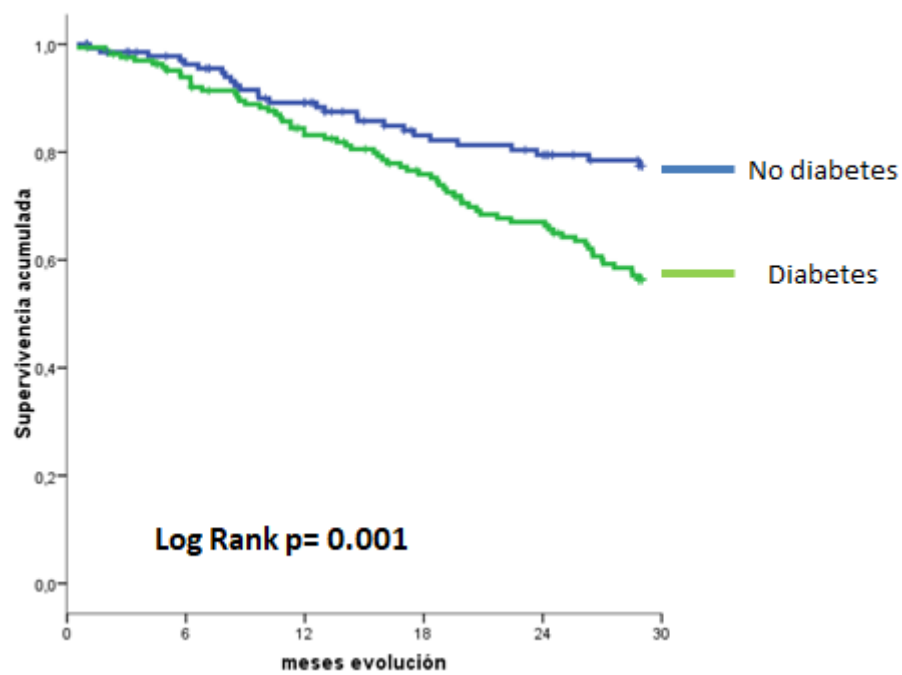


Figura 40. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier diabéticos y no diabéticos.

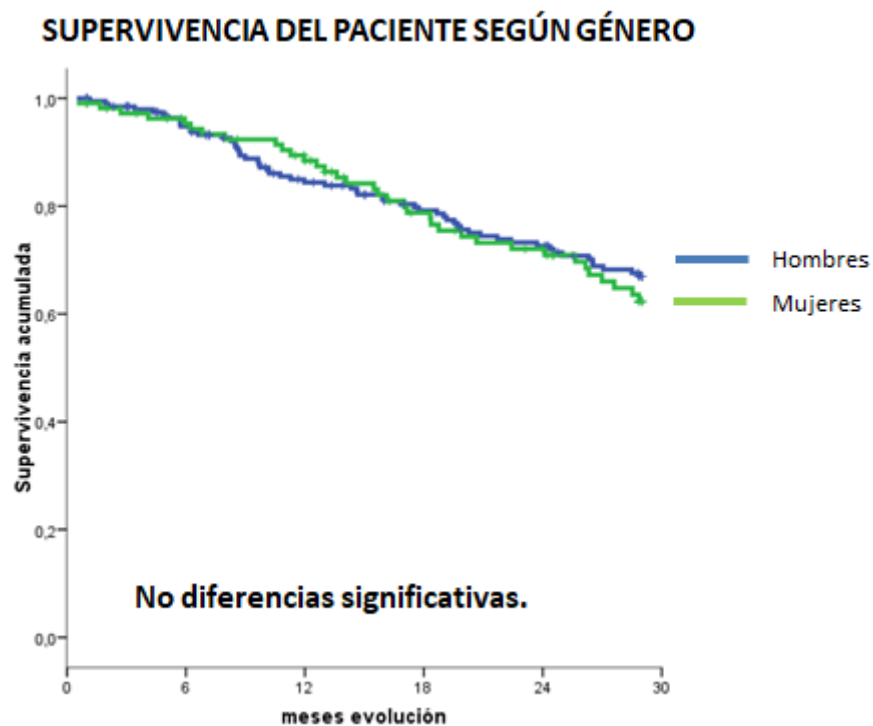


Figura 41. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según género.

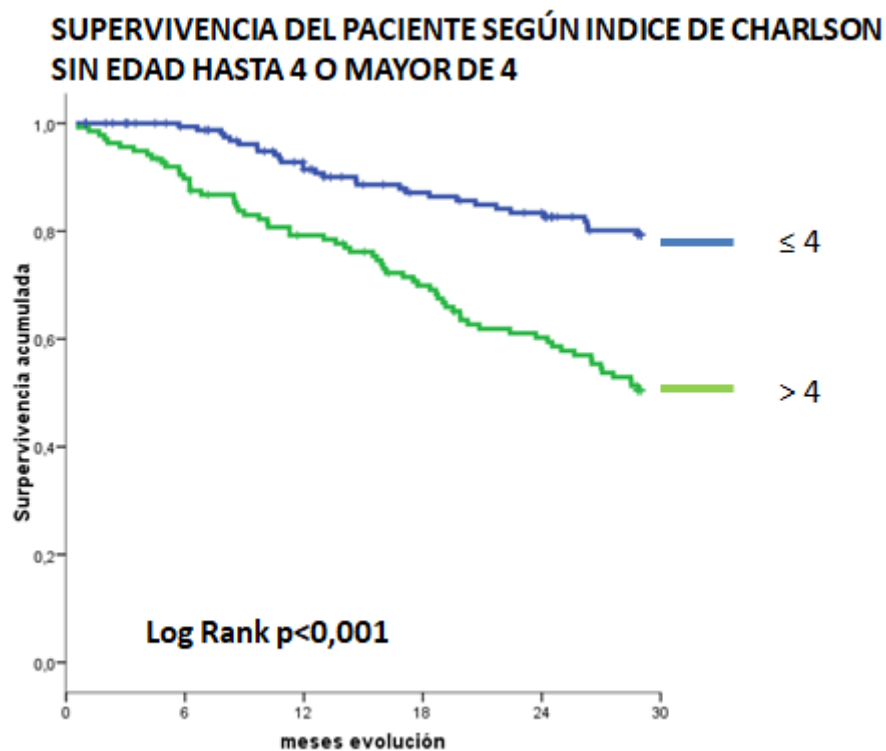


Figura 42. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según índice de comorbilidad de Charlson sin edad.

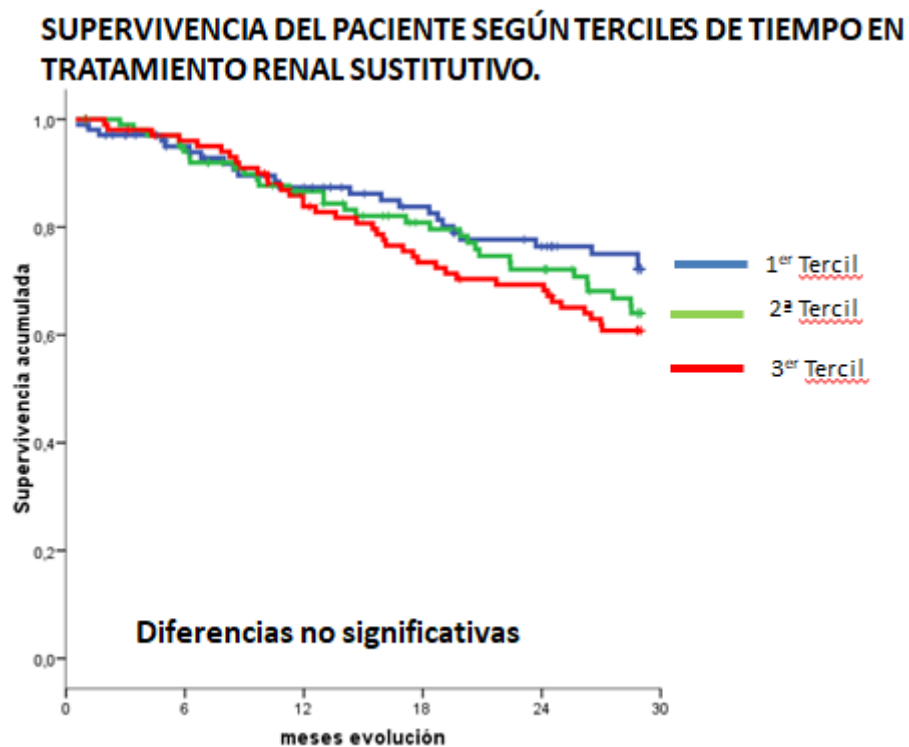


Figura 43. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de tiempo en TRS.

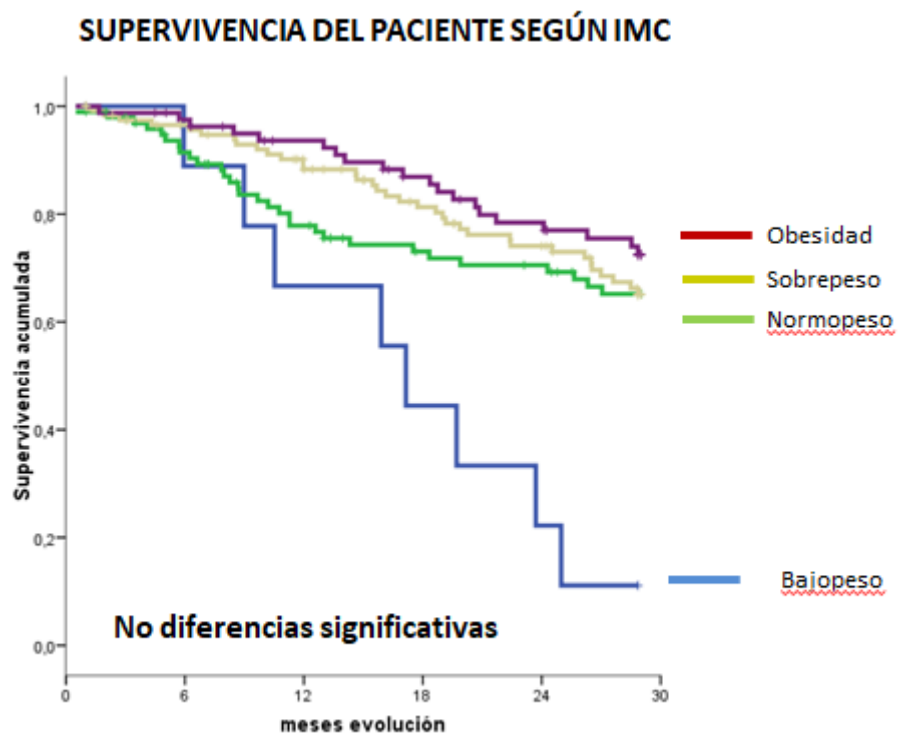


Figura 44. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según grados de obesidad por IMC.

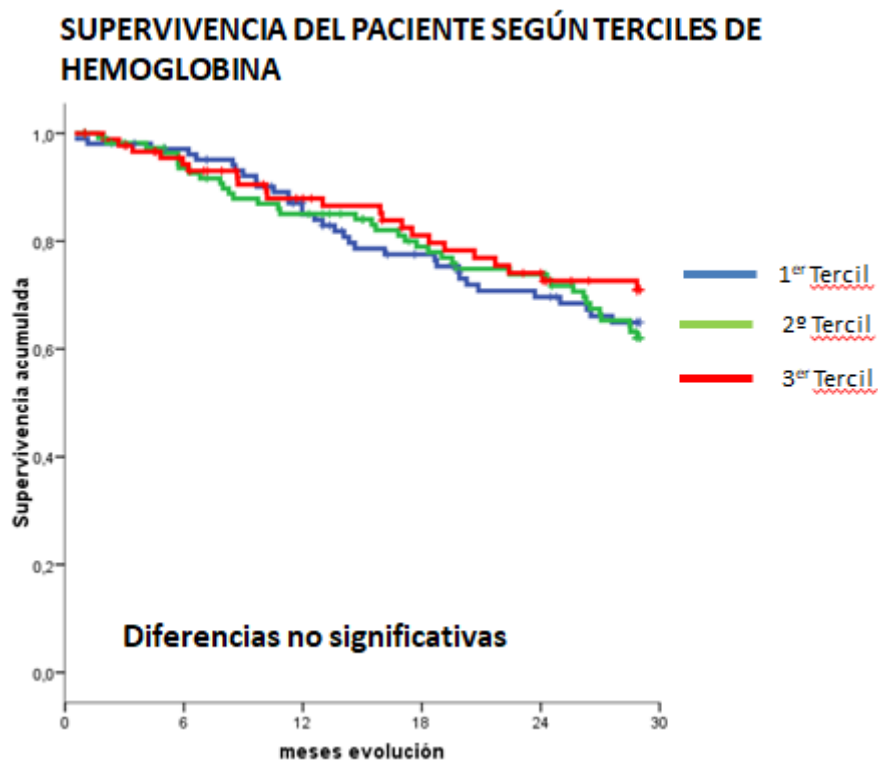


Figura 45. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de hemoglobina.

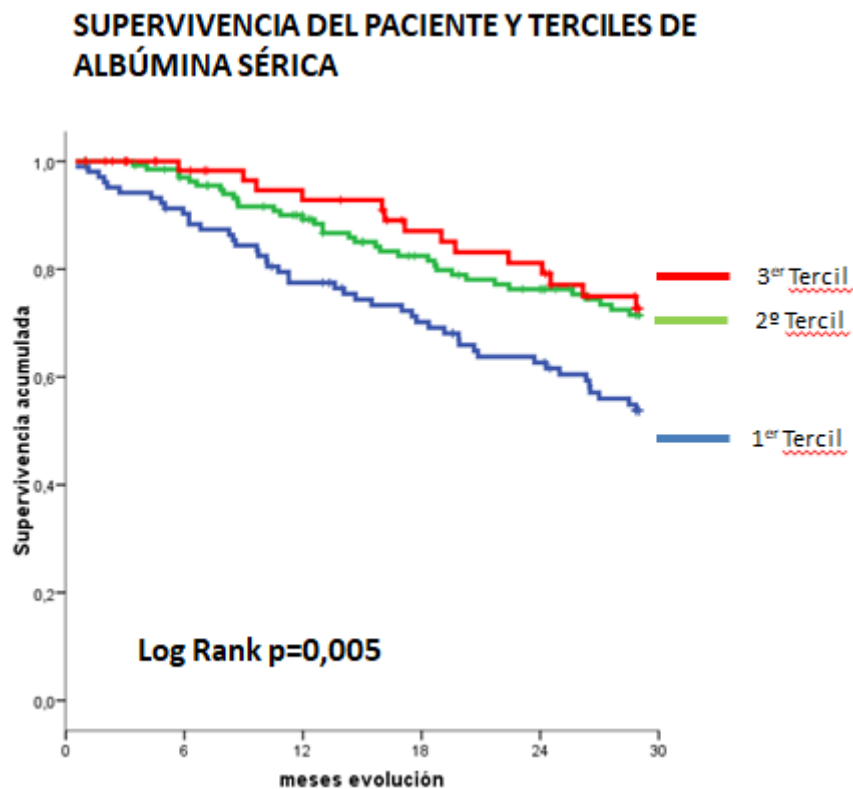


Figura 46. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de albúmina sérica.

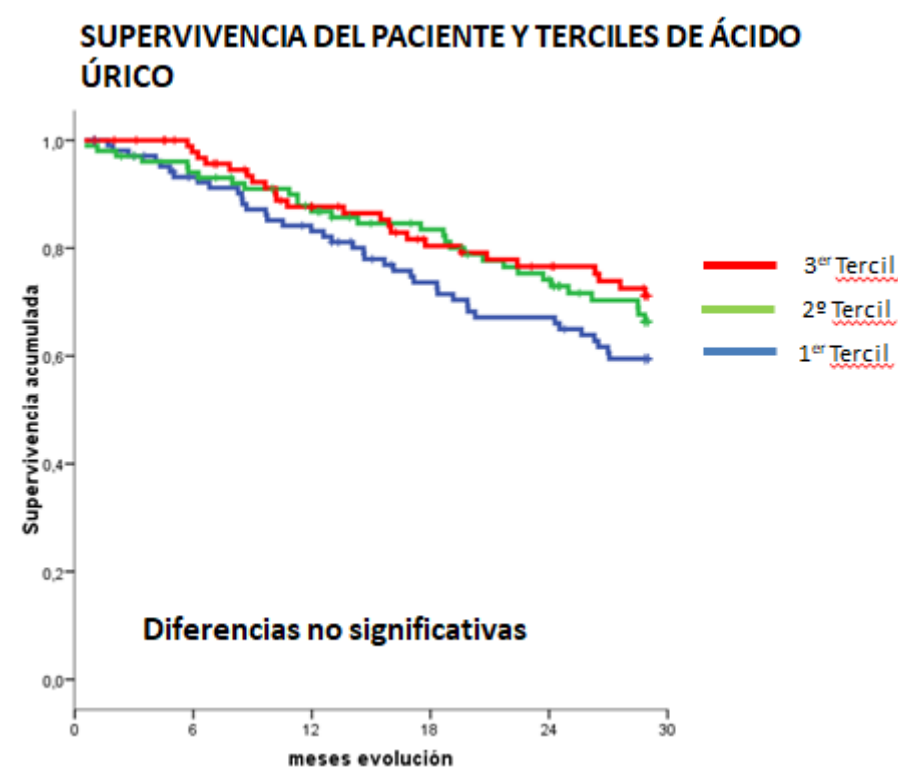


Figura 47. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de ácido úrico.

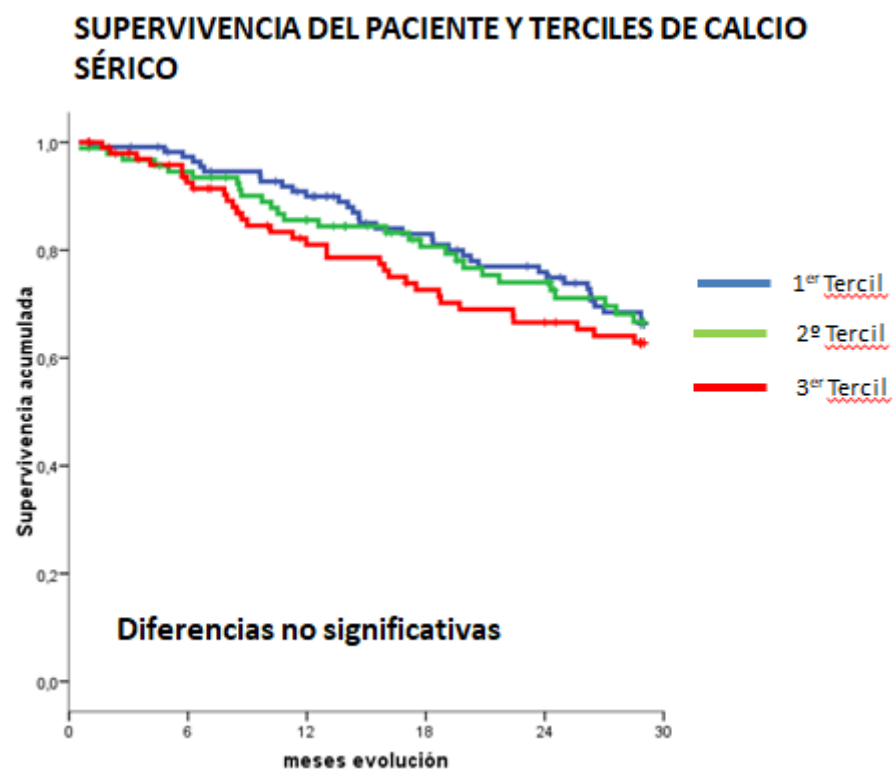


Figura 48. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de calcio sérico.

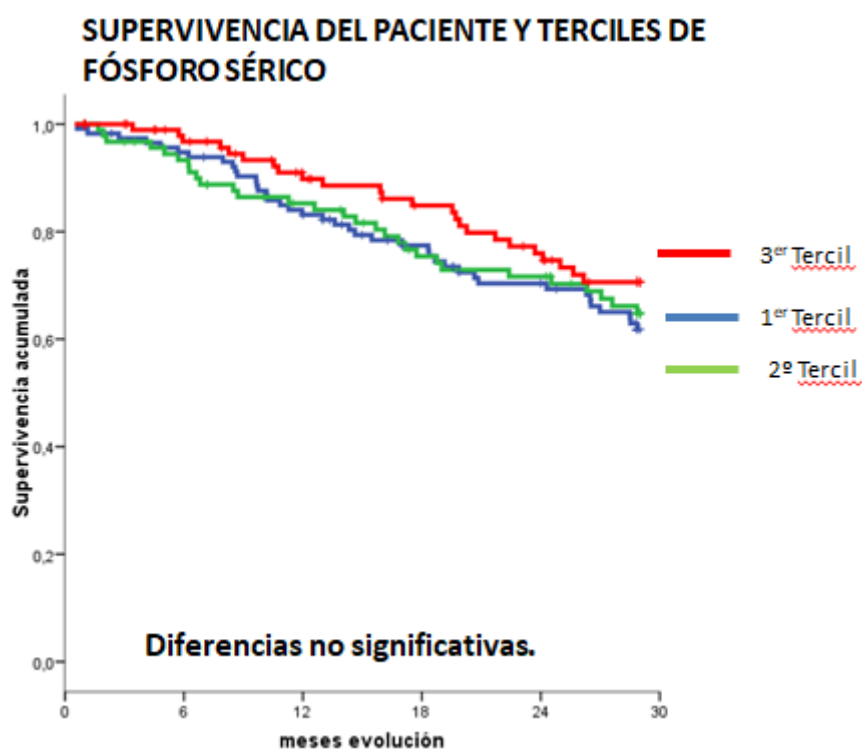


Figura 49. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de fósforo sérico.

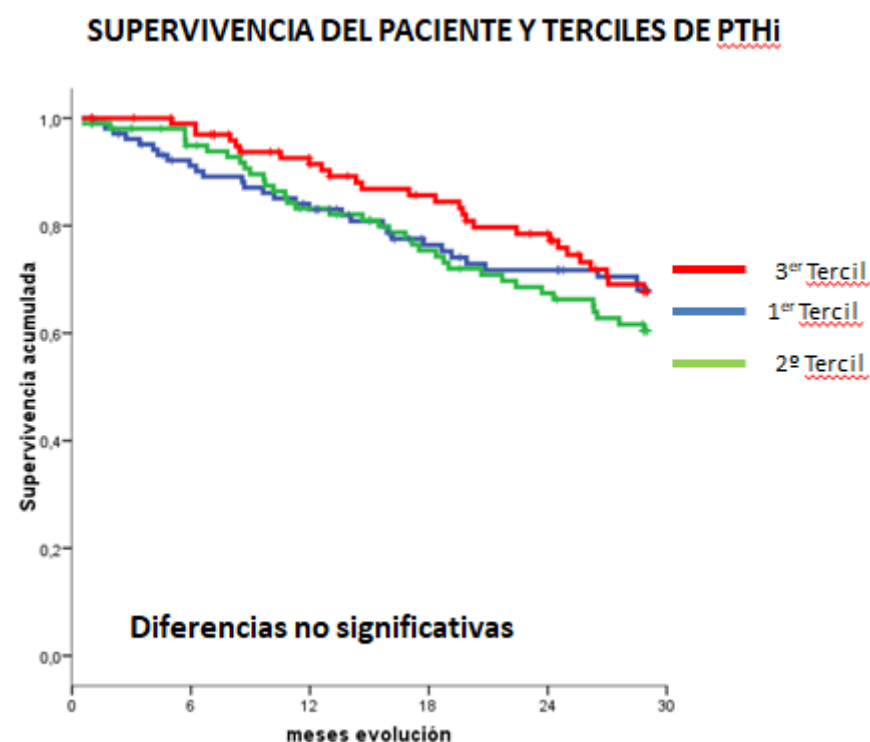


Figura 50. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de PTHi.

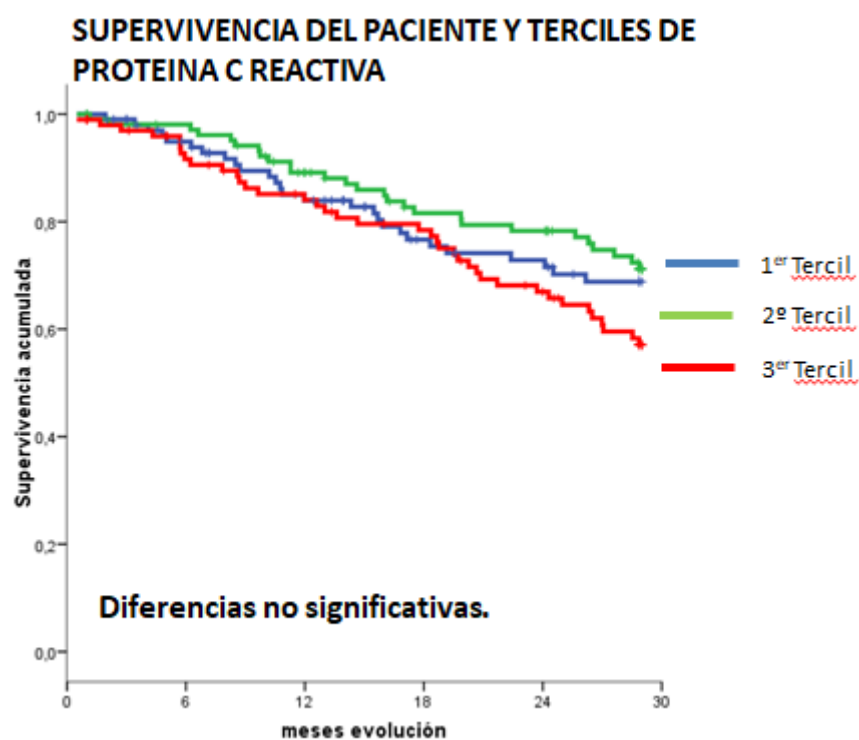


Figura 51. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de Proteína C Reactiva.

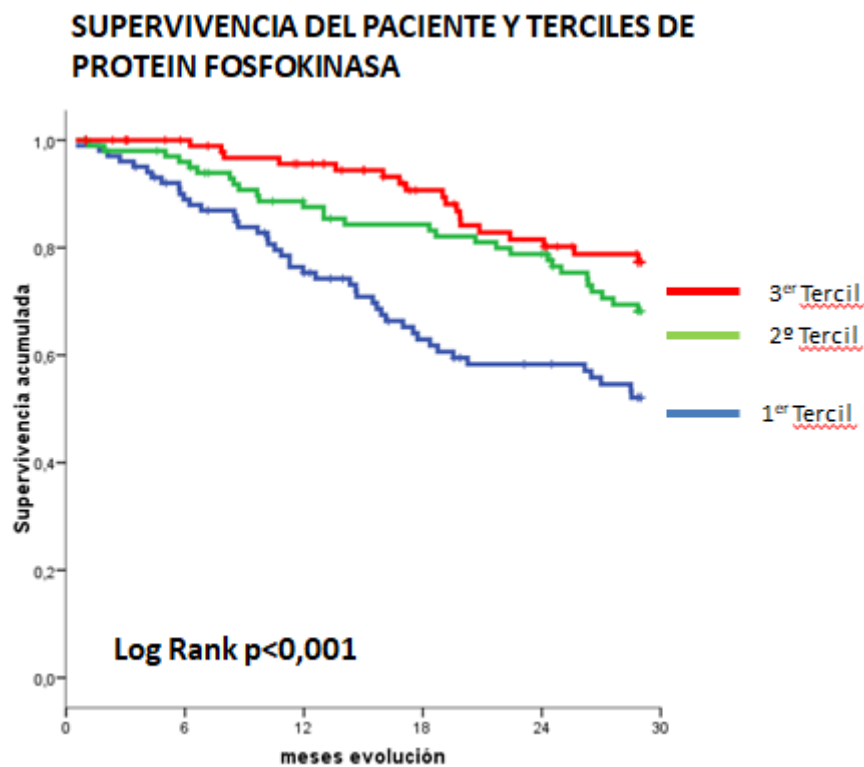


Figura 52. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de CPK.

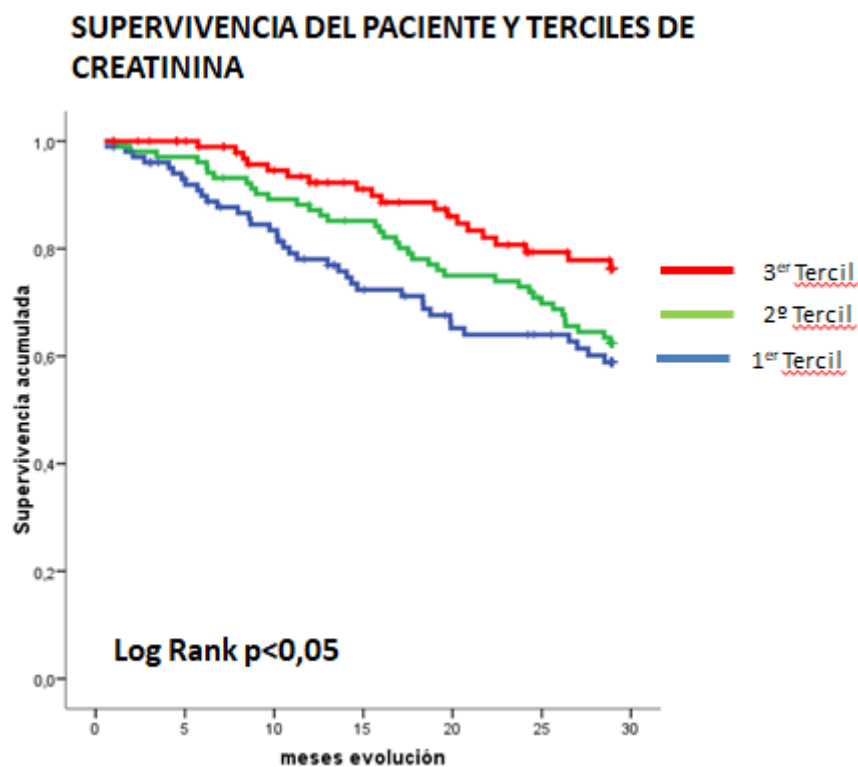


Figura 53. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de creatinina sérica.

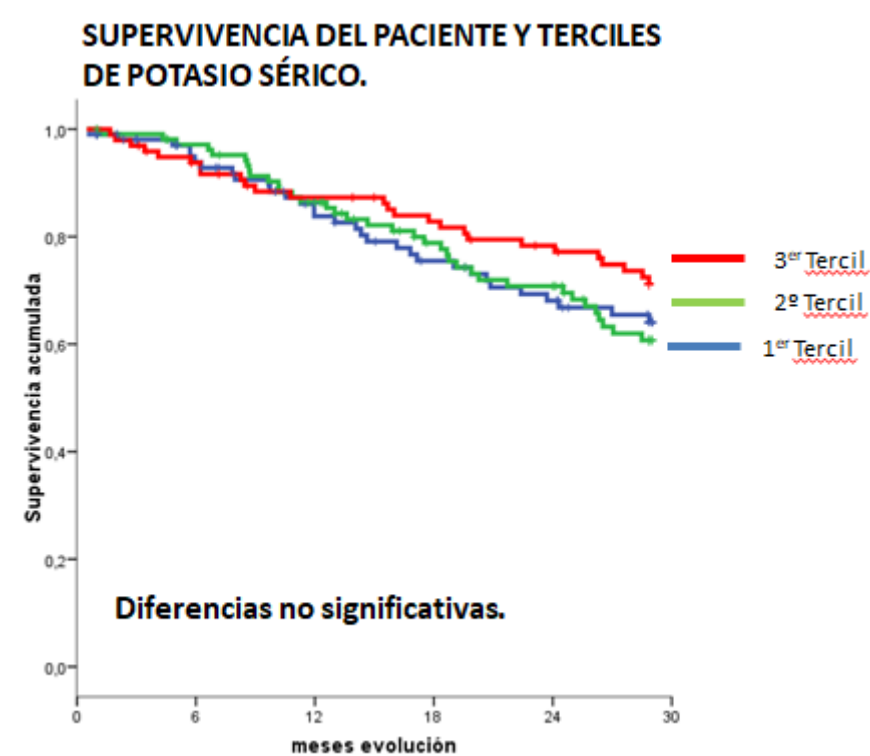


Figura 54. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de potasio sérico.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y TERCILES DE COLESTEROL TOTAL

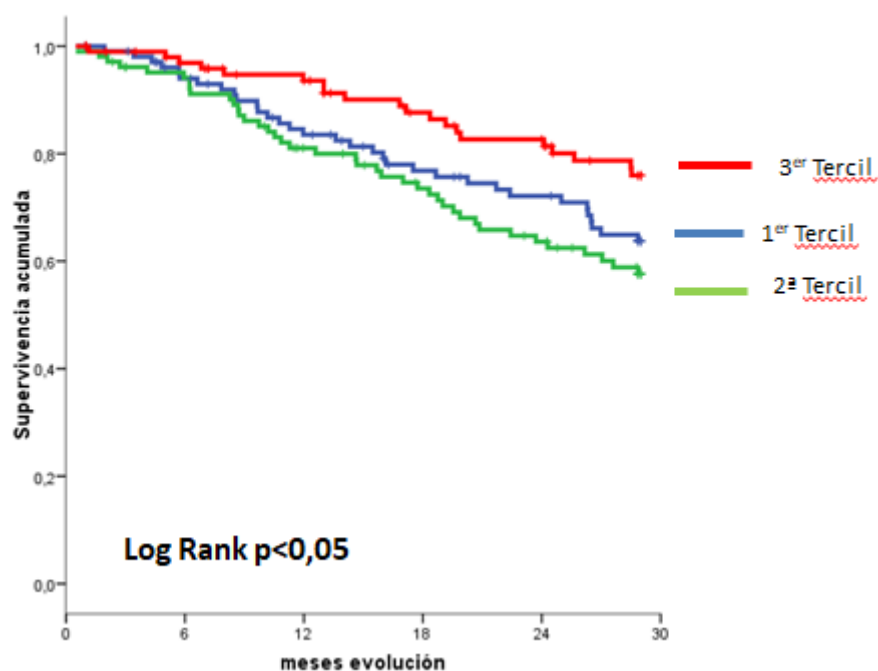


Figura 55. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de colesterol total.

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y TERCILES DE TRIGLICÉRIDOS

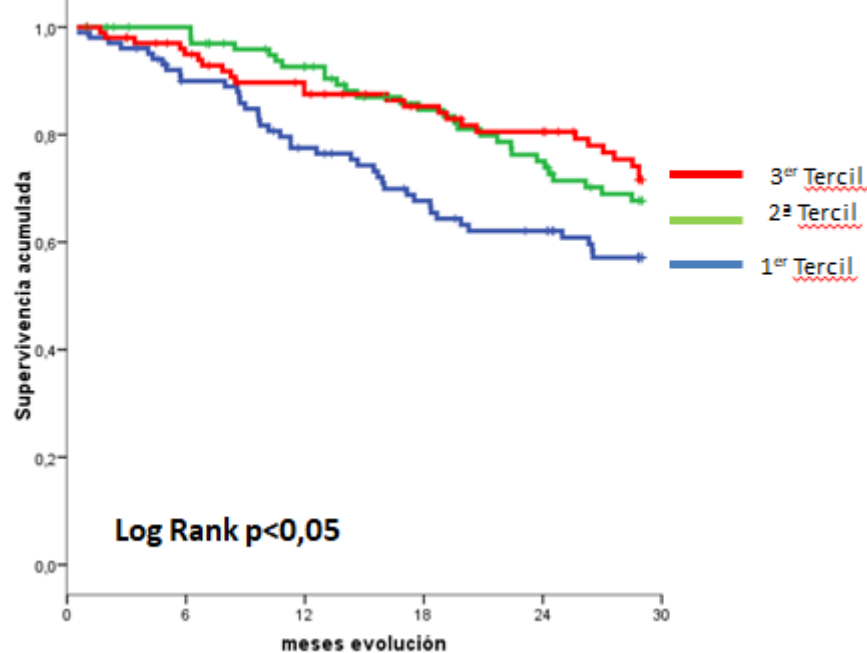


Figura 56. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier según terciles de triglicéridos.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE MEDIANTE REGRESIÓN DE COX Y FRAGILIDAD ESTIMADA POR EFS.

En primer lugar, mostramos el modelo crudo sin ajustar por otras variables.

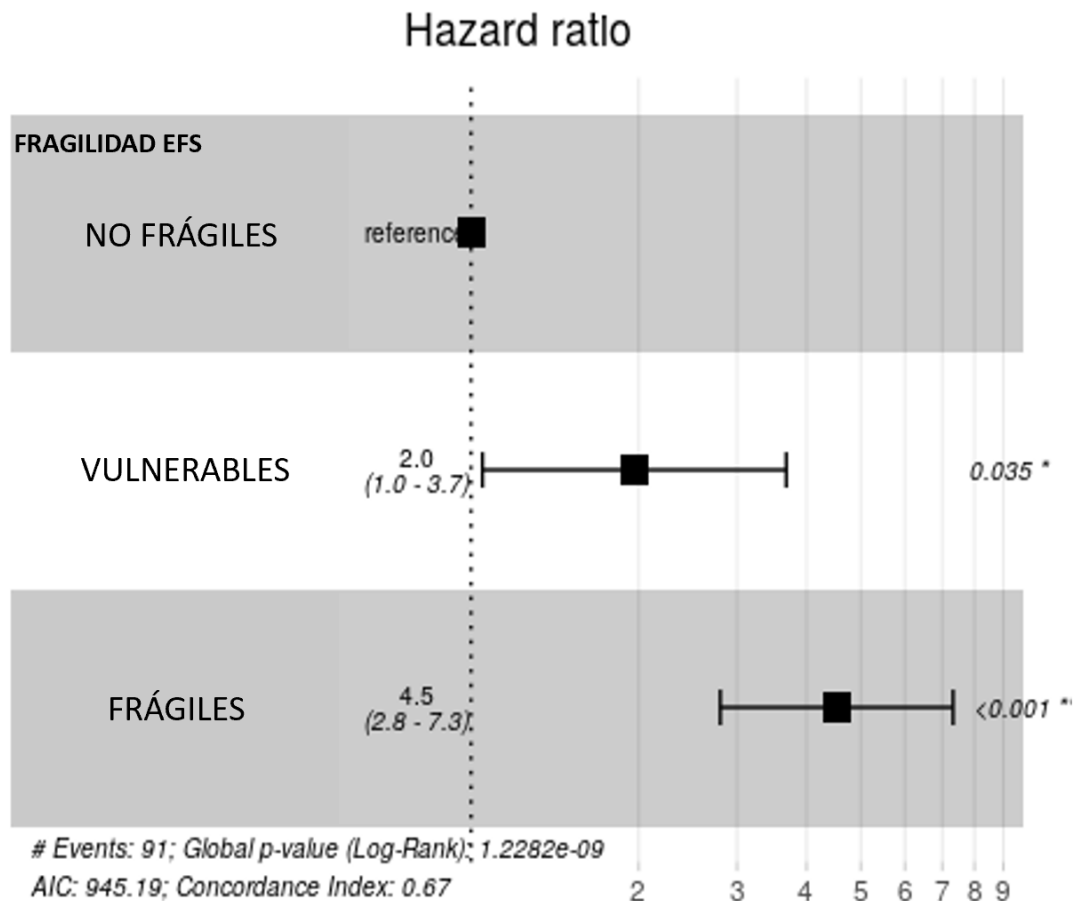


Figura 57. Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Supervivencia del paciente según fragilidad EFS sin ajustar.

El efecto del índice de fragilidad sobre la supervivencia es significativo; concretamente el riesgo de muerte para los sujetos Vulnerables muestra diferencias significativas con los no frágiles; este riesgo es aún mayor para los frágiles que también muestran diferencias significativas con los no-frágiles.

Si comparamos vulnerables con frágiles, la diferencia es también significativa: los frágiles tienen algo más del doble de riesgo que los vulnerables:

HR (CI95%)	coef	se(coef)	z	Pr(> z)
2.31 [1.31; 4.05]	0.8351	0.2876	2.904	0.0037

Tabla 23. Riesgos proporcionales de Cox sin ajustar frágiles frente a vulnerables.

En el modelo de riesgos proporcionales de COX multivariante se introdujeron, aparte de la fragilidad estimadas por EFS otras variables explicativas: sexo, diabetes, edad, meses en diálisis, índice de Charlson sin edad, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica.

Cuando se ajusta por estas variables, utilizando un método paso a paso para descartar aquellas que no resultan significativas, se obtiene el siguiente modelo:

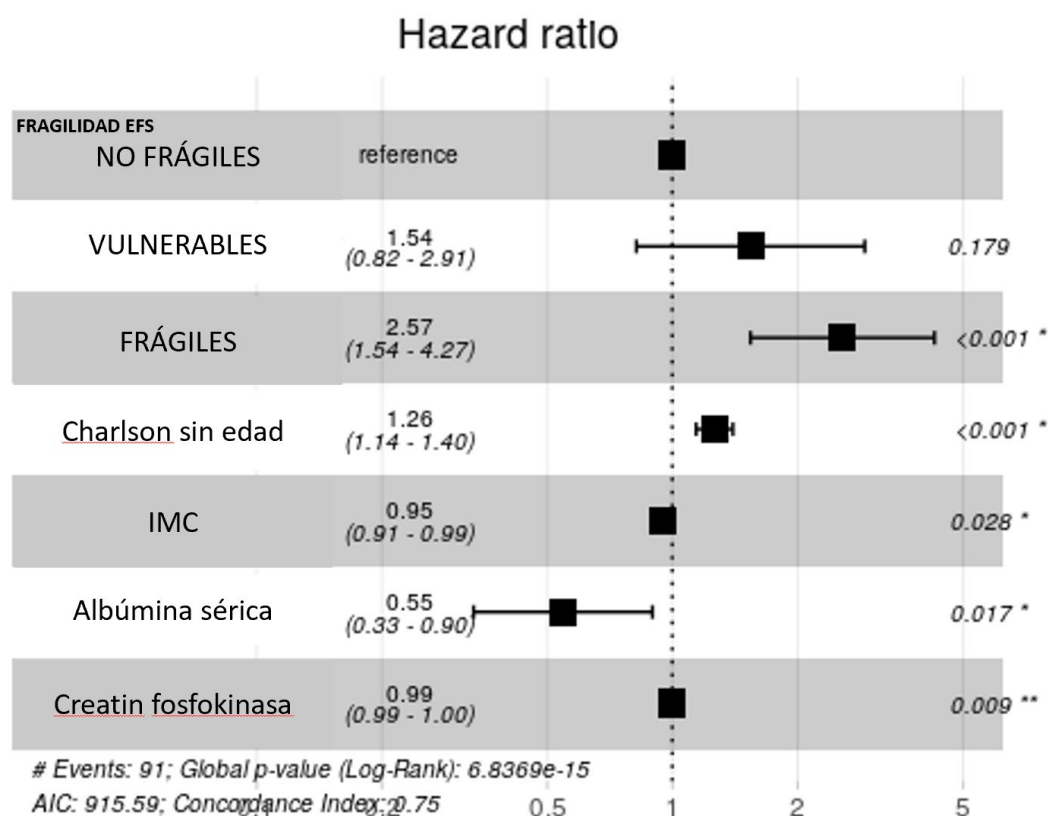


Figura 58. Supervivencia de paciente. Modelo de riesgos proporcionales de Cox, fragilidad por EFS ajustado.

Como puede apreciarse, el índice de fragilidad mantiene su significación en presencia de otras variables. El valor del HR ajustado, una vez que se tiene en cuenta el resto de variables, es 2.57 (el riesgo de muerte es algo más del doble en los sujetos frágiles respecto a los no frágiles). Los sujetos vulnerables no muestran ahora diferencias significativas con los no frágiles. Las otras variables influyentes son el charlson sin edad (incrementa el riesgo en un 26% por cada unidad), el IMC, la albúmina y el CPK, que resultan protectores.

En la siguiente figura se muestra la representación gráfica del modelo:

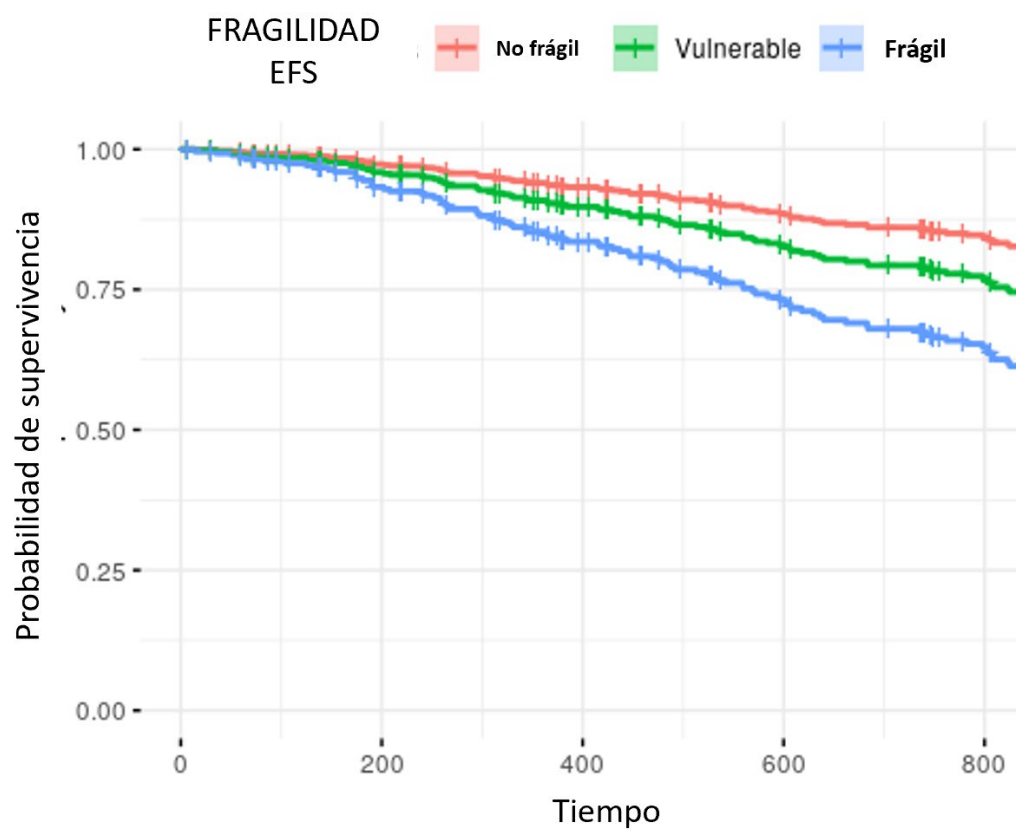


Figura 59. Gráficos de supervivencia regresión de Cox según fragilidad EFS ajustada.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE MEDIANTE REGRESIÓN DE COX Y FRAGILIDAD ESTIMADA POR FPFI.

En primer lugar, mostramos el modelo crudo sin ajustar por otras variables.

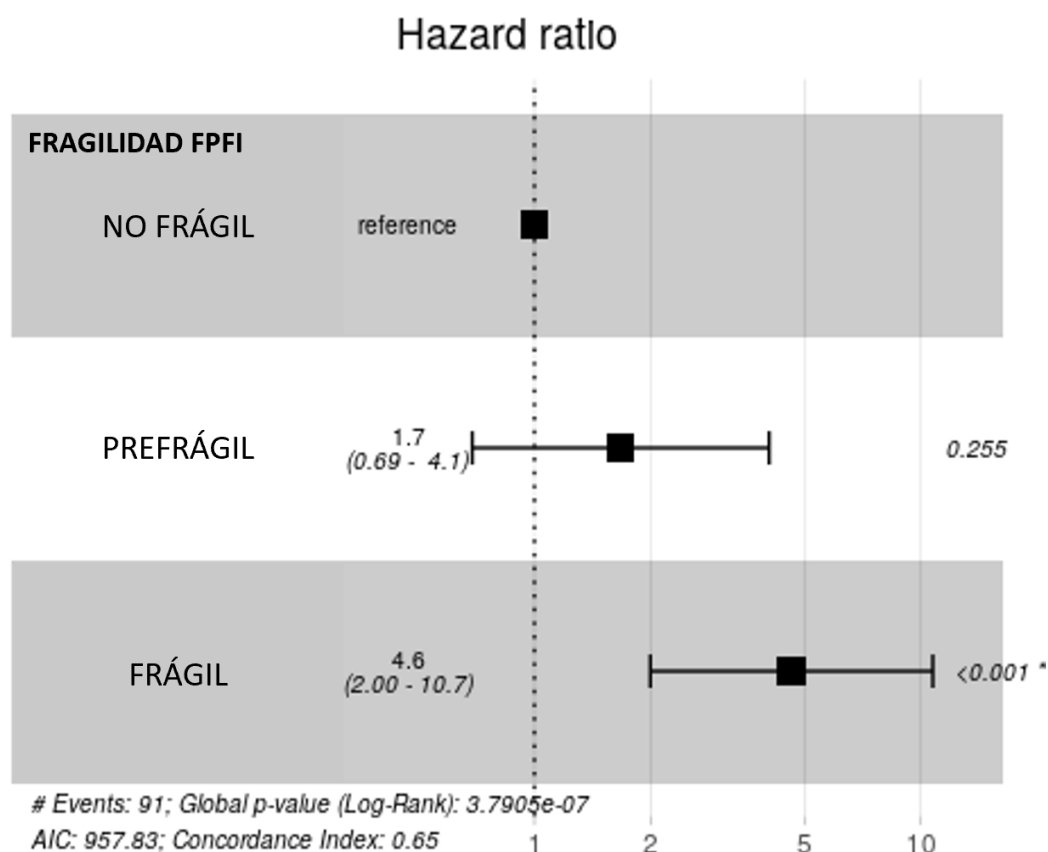


Figura 60. Modelo de riesgos proporcionales de Cox supervivencia del paciente según fragilidad FPFI sin ajustar.

El efecto del índice de fragilidad sobre la supervivencia es significativo; si bien el riesgo de muerte para los sujetos prefrágiles no muestra diferencias significativas con los no frágiles ($p=0.2546$), el riesgo de muerte para los frágiles sí que difiere significativamente de los no frágiles ($p=0.0004$), multiplicando por 4.6 el riesgo de los no-frágiles.

Si comparamos pre-frágiles con frágiles, la diferencia es también significativa: los frágiles tienen más del doble de riesgo que los pre-frágiles ($p<0.0001$):

HR (CI95%)	coef	se(coef)	z	Pr(> z)
2.77 [1.75; 4.38]	1.018	0.2339	4.354	p<0.0001

Tabla 24. Modelo de riesgos proporcionales de Cox supervivencia de pacientes frágiles frente a prefrágiles sin ajustar.

En el modelo de riesgos proporcionales de COX multivariante se introdujeron, aparte de la fragilidad estimadas por FPFI, otras variables explicativas: sexo, diabetes, edad, meses en diálisis, índice de Charlson sin edad, IMC, hemoglobina, albúmina sérica, colesterol total, triglicéridos, proteína C reactiva, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, creatin fosfokinasa, potasio y creatinina sérica.

Cuando se ajusta por estas variables, utilizando un método paso a paso para descartar aquellas que no resultan significativas, se obtiene como mejor modelo uno que no contiene el índice de fragilidad de Fried, y en el que las variables explicativas son la edad, el charlson sin edad y CPK:

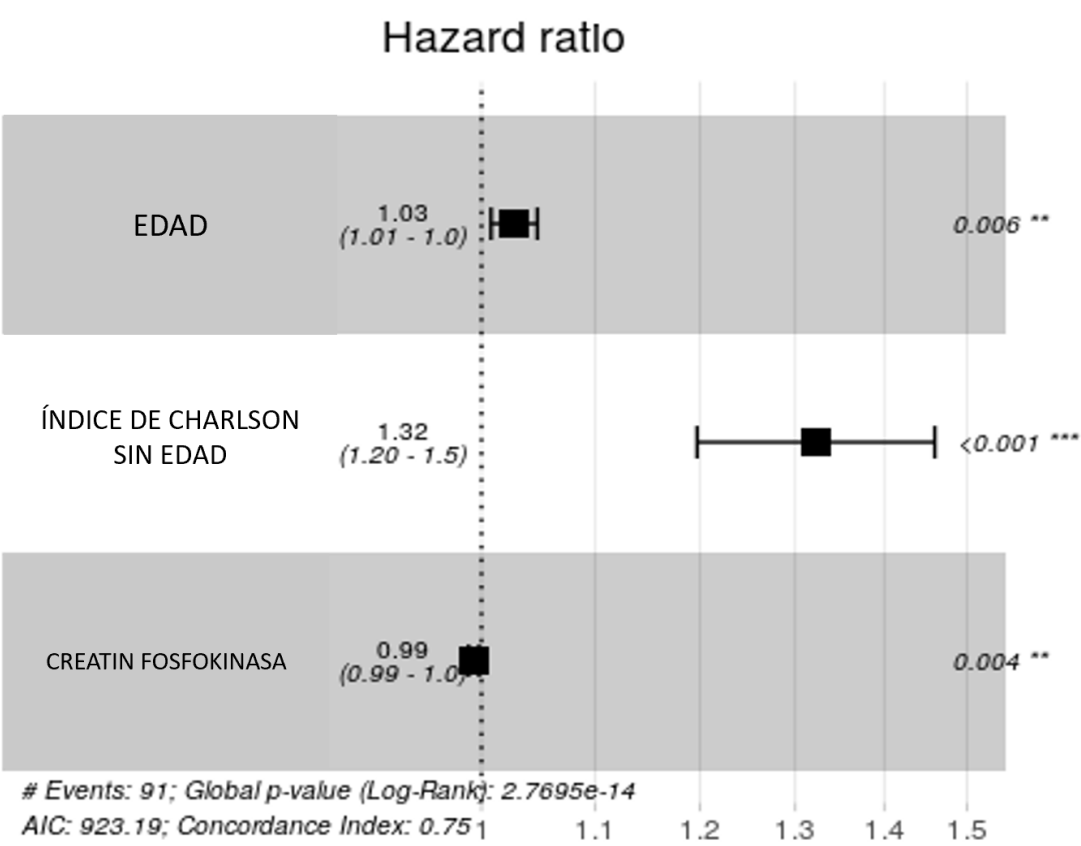


Figura 61. Modelo de regresión de Cox, supervivencia del paciente modelo multivariante con fragilidad FPFI fuera del modelo.

Es posible iterar en el método paso a paso “forzando” la entrada del índice de Fried como variable explicativa. En tal caso, el modelo seleccionado es el que incluye la fragilidad, el charlson sin edad y el CPK:

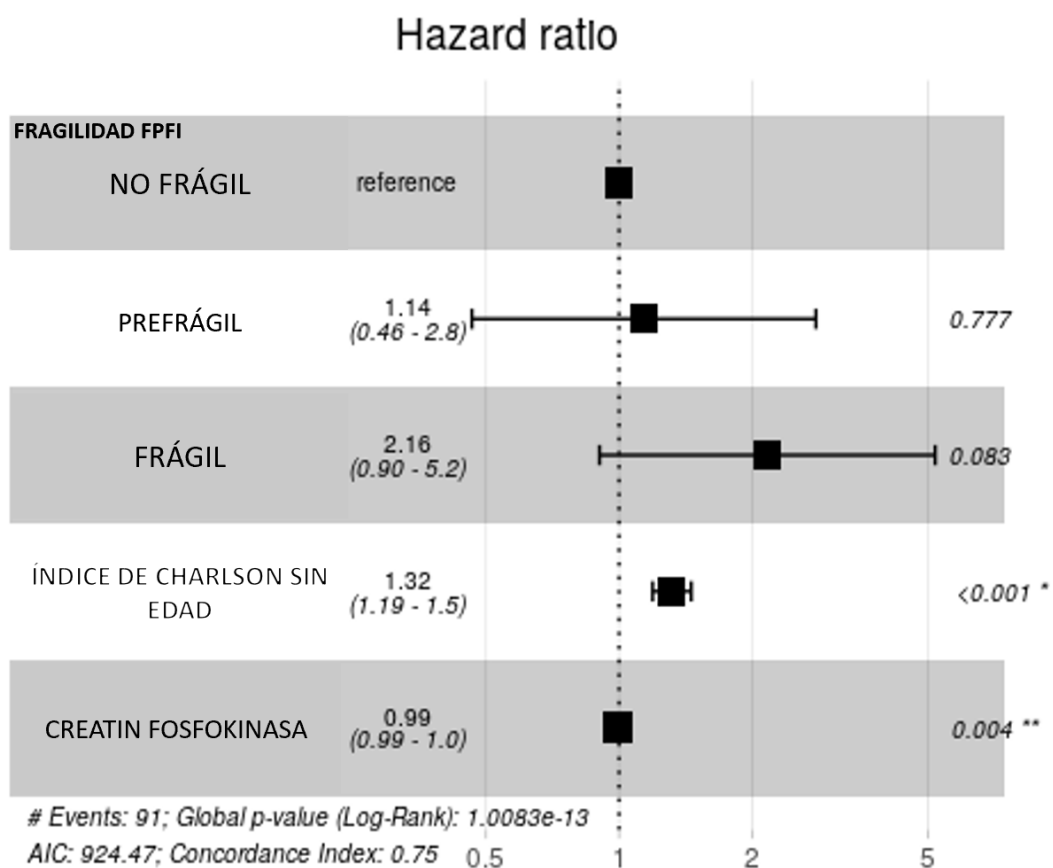


Figura 62. Modelo de riesgos proporcionales de Cox supervivencia del paciente multivariante, forzando la inclusión de fragilidad según FPFI.

En este segundo modelo, si bien aparece una cierta tendencia a un aumento del riesgo de mortalidad a medida que aumenta el índice de fragilidad, la diferencia no es significativa (p=0.083 cuando se comparan frágiles con no frágiles).

Si comparamos estos dos modelos (el que incluye la edad con el que incluye el índice de fragilidad) los valores de AIC de ambos modelos son muy similares (923.19 el primero y 924,47 el segundo), lo que significa que ambos tienen la misma capacidad predictiva. Ello hace pensar que el índice de Fried debe estar muy relacionado con la edad, cosa que confirma la siguiente gráfica, que muestra que la mayor fragilidad se asocia a mayor edad, salvo en un grupo de pacientes con menos de 50 años detectados como frágiles por el índice de Fried:

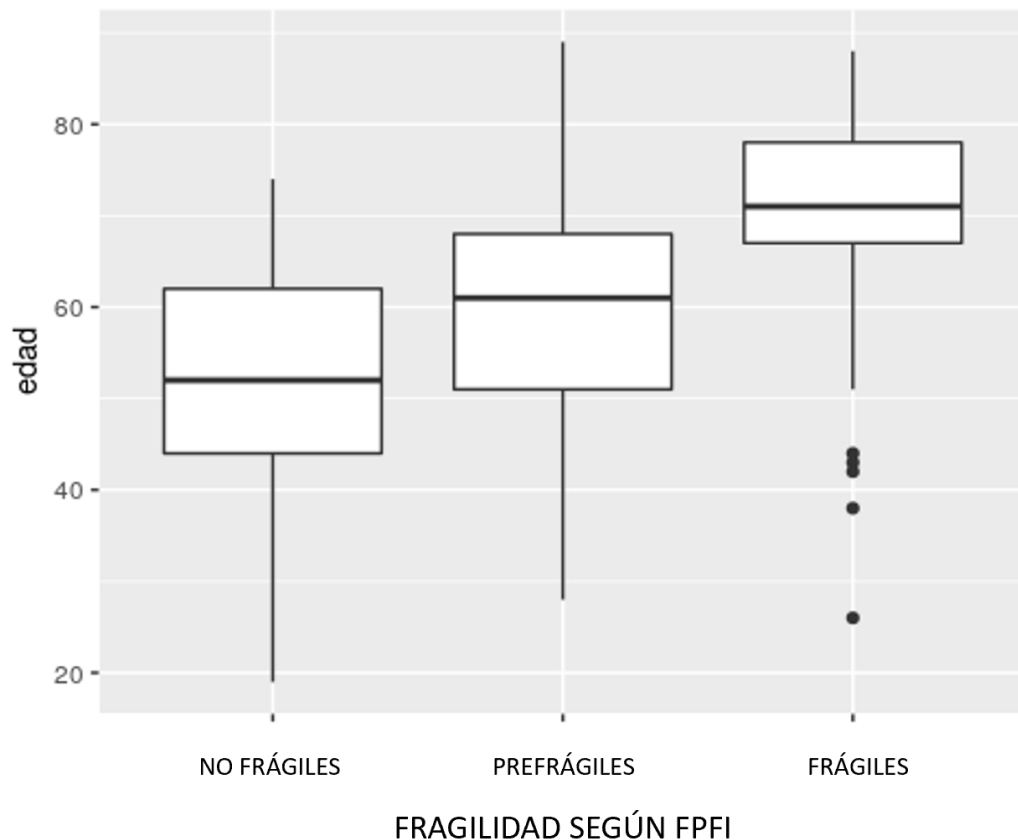


Figura 63. Edad según nivel de fragilidad con FPFI.

FRAGILIDAD Y COMPOSICION CORPORAL CON BIOIMPEDANCIA

BIOIMPEDANCIA MULTIFRECUENCIA.

Se realizó test de composición corporal mediante bioimpedancia eléctrica (BIA) multifrecuencia medida con el monitor BCM (Fresenius Medical Care, Alemania) , relacionando el nivel de fragilidad estimado con EFS y FPFi con los índices de tejido magro (ITM kgm^2) y el índice de tejido graso (ITG kgm^2).

Se incluyó en este subestudio a 266 pacientes, 251 en hemodiálisis y 15 en diálisis peritoneal, con una media de edad de $62,5 \pm 14$ años (25-89), con mediana de edad 64 años (amplitud intercuartil 19,25), 170 hombres (63,9%) y 96 mujeres (36,1%). Con un tiempo medio en diálisis de $48,7 \pm 46$ meses, 146 pacientes (54,9%) eran diabéticos. Con una media del Índice de Comorbilidad de Charlson de $6,4 \pm 2,6$, mediana de 6 (amplitud intercuartil de 4). Presentaron una media del ITM de $11,99 \pm 3,1$ kgm^2 , mediana 11,6 (amplitud intercuartil 4,1) y una media del ITG de $15,27 \pm 5,9$ kgm^2 , mediana 14,7 (amplitud intercuartil 7,1).

Aplicando el EFS 74 pacientes (27,8%) eran frágiles, 47 (17,7%) vulnerables y 145 (54,5%) no frágiles. Aplicando el FPFi 99 pacientes (37,2%) eran frágiles, 125 (47%) prefrágiles y 42 (15,8%) no frágiles.

En la siguiente tabla se muestra el resultado del ITG e IGM según niveles de fragilidad. Las variables se representan como media $\pm$ desviación estándar y mediana y amplitud intercuartil.

FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)				
	NO FRÁGIL N=145	VULNERABLE N=47	FRÁGIL N=74	
ITM kgm ² Media DE	12,7±2,9	11,7±3,9	10,8±2,6	P<0,001
ITM kgm ² Mediana AIC	12,3 (4,35)	11,1 (4,8)	10,5 (3,48)	
ITG kgm ² Media DE	14,6±5,6	16,5±6,8	15,9±5,8	No significativo
ITG kgm ² Mediana AIC	14,1 (6,9)	15,9 (8,3)	15,4 (7,5)	
FRAGILIDAD SEGÚN FRIED PHENOTYPE FRAIL INDEX (FPFI)				
	NO FRÁGIL N=42	PREFRÁGIL N=125	FRÁGIL N=99	
ITM kgm ² Media DE	14,0±2,8	12,3±3,2	10,8±2,7	P<0,001
ITM kgm ² Mediana AIC	13,8 (4,4)	11,9 (4,05)	10,5 (4,0)	
ITG kgm ² Media DE	12,4±4,8	15,4±6,1	16,3±5,8	P<0,005
ITG kgm ² Mediana AIC	12,7 (6,1)	14,6 (6,5)	16 (8,3)	

Tabla 25. Valores de ITM e ITG medidos con BCM y fragilidad.

Se observa un ITM significativamente inferior en los pacientes frágiles estimados con ambos tests, esto podría ser un indicativo de mayor sarcopenia entre los pacientes frágiles, sin embargo dado que el ITM puede variar con la edad avanzada y que también presenta valores diferentes según el sexo, podría haber una interacción de estas variables en la relación entre ITM y fragilidad.

Al realizar el análisis de la covarianza multivariable para valorar esta interacción vemos que la disminución de la ITM sigue manteniéndose significativa con la fragilidad según FPFI, pero pierde la significancia con la fragilidad según EFS. Tal como se expone en la siguiente tabla.

FRAGILIDAD SEGÚN FRIED PHENOTYPE FRAIL INDEX (FPFI)					
VARIABLE	EDAD	SEXO	FRAGILIDAD FPFI	INTERACCIÓN	SHAPIRO P
Log ITM kgm ²	P <0,0001	P <0,0001	P = 0,0260	P =0,1080	P =0,1703
FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)					
VARIABLE	EDAD	SEXO	FRAGILIDAD EFS	INTERACCION	SHAPIRO P
Log ITM kgm ²	P <0,0001	P <0,0001	P =0,0694	P =0,0659	P= 0,1358

Tabla 26. Análisis de la covarianza multivariante interacción de ITM con la fragilidad medida con ambos tests.

Recientemente Lin y cols¹⁴⁶ han desarrollado una fórmula a partir de los datos de composición corporal estimados por bioimpedancia multifrecuencia espectroscópica con el BCM™ de Fresenius, para estimar la masa muscular apendicular esquelética aplicando esta fórmula obtuvimos los siguientes datos según niveles de fragilidad.

FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)				
	NO FRÁGIL N = 145	VULNERABLE N = 47	FRÁGIL N=74	
Masa Muscular Esquelética Apendicular (MMEA). BCM fórmula de Lin	23,2±5 Kg	22,8±5 Kg	20,6±4 Kg	P< 0,001
Índice de MMEA /talla ²	8,1±1 Kg/m ²	8,1±1 Kg/m ²	7,8±1 Kg/m ²	No significativo
FRAGILIDAD SEGÚN FREID PHENOTYPE FRAIL INDEX (FPFI)				
	NO FRÁGIL N = 42	PREFRAGIL N = 125	FRÁGIL N = 99	
Masa Muscular Esquelética Apendicular. BCM fórmula de Lin	23,6±4 Kg	22,8±5 Kg	21,2±4 Kg	P < 0,005
Índice de MMEA /talla ²	8,1±1 Kg/m ²	8,1±1 Kg/m ²	7,9±1 Kg/m ²	No significativo

Tabla 27. Masa muscular esquelética apendicular estimada con BCM y fragilidad.

Observamos que cuando la masa muscular esquelética apendicular se estandariza para la talla al cuadrado se pierde la significación entre los niveles de fragilidad.

Cuando se compara la masa muscular esquelética apendicular entre los niveles de fragilidad ajustando para edad y sexo, también se pierde la significación estadística de dicha relación.

BIOIMPEDANCIA MONOFRECUENCIA VECTORIAL (BIVA)

Se realizó un subestudio realizando composición corporal mediante bioimpedancia monofrecuencia vectorial (BIVA) mediante el analizador modelo EFG y los electrodos

biatrones de AKERN estimando los parámetros de composición muscular mediante los algoritmos aportados por el software Bodygram plus propiedad del fabricante. Se estimaron los siguientes parámetros: Masa magra (FFM), índice de masa magra (FFMI), masa muscular (MM), masa muscular esquelética (SM), índice de músculo esquelético (SMI) y masa muscular esquelética apendicular (ASMM).

Se incluyeron 168 pacientes, todos en hemodiálisis, con una media de edad de 62,9±13 años (25-89) y mediana de edad 64 años (amplitud intercuartil 17), 108 hombres (64,3%) y 60 mujeres (35,7%). Con un tiempo medio en hemodiálisis de 48±40 meses, 96 (57,1%) eran diabéticos. Con una media del índice de comorbilidad de Charlson de 6,2±2,5 con una mediana de 6 (amplitud intercuartil 4). La siguiente tabla muestra los valores de composición muscular obtenidos para todo el grupo.

VALORES BIOIMPEDANCIA	MEDIA±DE	MEDIANA (AIC)
MASA MAGRA (FFM)	54,7±11	54,2 (16)
ÍNDICE DE MASA MAGRA (FFMI)	19,4±3	19,2 (3,5)
MASA MUSCULAR (MM)	33,8±9	33,6 (12,6)
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA (SM)	26,0±7	25,7 (9,4)
ÍNDICE DE MÚSCULO ESQUELÉTICO (SMI)	9,1±2	9,1 (2,3)
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR (ASMM)	20,8±5	20,4 (6,9)

Tabla 28. Valores de composición muscular con BIVA.

Aplicando el EFS 37 pacientes (22%) eran frágiles, 34 (20,2%) vulnerables y 97 (57,7%) no frágiles. Aplicando el FPFI 56 pacientes (33,3%) eran frágiles, 83 (49,4%) prefrágiles y 29 (17,3%) no frágiles.

La siguiente tabla muestra los parámetros musculares estimados por BIVA según los niveles de fragilidad con ambos tests. Aquellas variables que seguían distribución normal se representan como media $\pm$ desviación estándar y las que no como mediana y amplitud intercuartil.

FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRIL SCALE (EFS)				
VALORES BIVA	NO FRÁGIL N=94	VULNERABLE N=34	FRÁGIL N=37	
MASA MAGRA (FFM)	56,5 $\pm$ 10	54,7 $\pm$ 10	49,9 $\pm$ 11	0,0028
ÍNDICE DE MASA MAGRA (FFMI)	19,5 (3,7)	19,5 (3,5)	18,1 (2,6)	0,0782
MASA MUSCULAR (MM)	35,8 (11,1)	32,5 (11,9)	26,4 (11,2)	0.0002
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA (SM)	27,1 $\pm$ 6	25,8 $\pm$ 6	22,9 $\pm$ 8	0,0010
ÍNDICE DE MÚSCULO ESQUELÉTICO (SMI)	9,3 (2,4)	9,1 (2,1)	8,2 (2,1)	0,0102
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR (ASMM)	21,5 $\pm$ 5	20,9 $\pm$ 5	18,9 $\pm$ 6	0,0080
FRAGILIDAD SEGÚN FREID PHENOTYPE FRAILTY INDEX (FPFI)				
VALORES BIVA	NO FRÁGIL N=29	PREFRÁGIL N=83	FRÁGIL N=56	
MASA MAGRA (FFM)	56,8 $\pm$ 10	56,1 $\pm$ 11	51,5 $\pm$ 10	0,0244
ÍNDICE DE MASA MAGRA (FFMI)	19,3 $\pm$ 3	19,5 $\pm$ 2	19,1 $\pm$ 3	0,5332
MASA MUSCULAR (MM)	37,1 $\pm$ 8	34,8 $\pm$ 8	30,6 $\pm$ 9	0,0008
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA (SM)	27,1 $\pm$ 6	26,9 $\pm$ 7	23,9 $\pm$ 7	0,0120
ÍNDICE DE MÚSCULO ESQUELÉTICO (SMI)	9,3 (2,4)	9,3 (2,1)	8,6 (2,5)	0,1014
MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR (ASMM)	21,6 $\pm$ 4	21,5 $\pm$ 5	19,4 $\pm$ 5	0,0318

Tabla 29. Valores de masa muscular con BIVA y niveles de fragilidad.

Se observa una disminución significativa en los parámetros de masa muscular sobre todo FFM, MM SM y ASMM en los pacientes frágiles, sin embargo se podría producir una interacción de las variables edad y sexo en la relación entre parámetros de masa muscular y fragilidad. Por ello se realizó un análisis de la covarianza multivariable para analizar esta relación.

La siguiente tabla muestra los resultados para la fragilidad medida por EFS.

FRAGILIDAD SEGÚN EDMONTON FRAIL SCALE (EFS)					
VARIABLE	EDAD	SEXO	FRAGILIDAD EFS	INTERACCION	SHAPIRO P
MASA MAGRA (FFM)	0,0851	p<0,0001	0,5389	0,4880	0,5182
Log INDICE DE MASA MAGRA (FFMI)	0,3567	p<0,0001	0,9317	0,6645	0,4320
MASA MUSCULAR	0,0002	p<0,0001	0,0158	0,7838	0,2064
Log MASA MUSCULAR ESQUELETICA	0,0002	p<0,0001	0,2043	0,6187	0,9989
Log INDICE MASA MUSCULAR ESQUELETICA.	0,0169	p<0,0001	0,5847	0,8482	0,4762
MASA MUSCULAR APENDICULAR	0,0003	p<0,0001	0,6236	0,1835	0,2767

Tabla 30. Valores de masa muscular con BIVA y fragilidad EFS ajustados para edad y sexo.

Tras comprobar la interacción de las variables edad y sexo en la relación entre parámetros musculares y fragilidad según EFS, se comprueba que solo se mantiene la relación entre fragilidad y el parámetro MASA MUSCULAR cuando se ajusta para edad y sexo.

La siguiente tabla muestra los resultados para la fragilidad medida por FPFI.

FRAGILIDAD SEGÚN FREID PHENOTYPE FRAILTY INDEX (FPFI)					
VARIABLE	EDAD	SEXO	FRAGILIDAD EFS	INTERACCION	SHAPIRO P
MASA MAGRA (FFM)	0,0799	p<0,0001	0,5747	0,2662	0,6780
Log INDICE DE MASA MAGRA (FFMI)	0,3562	p<0,0001	0,8048	0,3022	0,5027
MASA MUSCULAR	0,0002	p<0,0001	0,1370	0,3759	0,6129
Log MASA MUSCULAR ESQUELETICA	0,0002	p<0,0001	0,5027	0,1449	0,9956
Log INDICE MASA MUSCULAR ESQUELETICA.	0,0167	p<0,0001	0,4332	0,1791	0,6479
MASA MUSCULAR APENDICULAR	0,0001	p<0,0001	0,4712	0,3908	0,5805

Tabla 31. Valores de masa muscular con BIVA y fragilidad según FPFI ajustados por edad y sexo.

En este caso, tras ajustar para edad y sexo se pierde la relación observada entre los parámetros musculares con BIVA y la fragilidad según FPFI.

CONCORDANCIA DE LA MASA MUSCULAR ESQUELÉTICA APENDICULAR ESTIMADA POR AMBOS SISTEMAS DE BIOIMPEDANCIA.

Se obtuvo una buena correlación y concordancia en la ASMM y la ASMM/talla² estimados con la bioimpedancia monofrecuencia y multifrecuencia. Correlación entre ASMM con ambos métodos $r=0,9097$ (IC95%:0,879-0,9329); $P<0,000$. Correlación

ASMM/talla² entre ambos métodos $r=0,790$ (IC95%:0,7282-0,8437); $P<0,0001$. En la figura siguiente se ilustra la correlación y la concordancia con las gráficas de Bland-Altman.

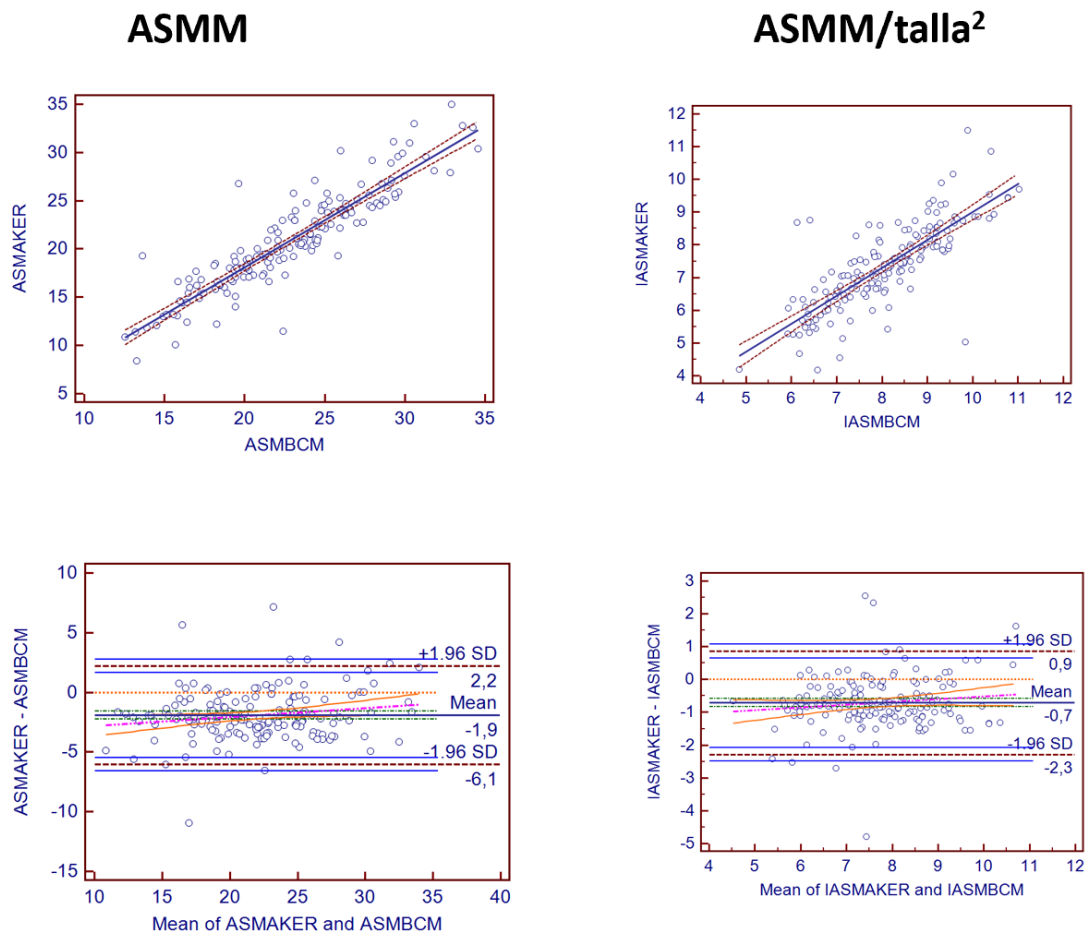


Figura 64. Correlación y concordancia según gráficos de Bland-Altman. ASMM coeficiente de concordancia: 0,8426; Precisión Pearson P: 0.9097; Bias Correction factor Accuracy: 0,9262. ASMM/talla² coeficiente de concordancia:0,6792; Precisión Pearson P:0,7930; Correction factor Accuracy:0,8565.

DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN.

Nuestro trabajo confirma una alta prevalencia de fragilidad en la población en diálisis del área sur de Gran Canaria. 37,7% aplicando el FPFI, dentro del rango de otros estudios publicados con este test^{105,106,108-111}. 29,7% con el EFS, no podemos hacer una comparativa fiable con la literatura científica, ya que el nuestro es el primer estudio publicado que aplica este test en una muestra significativa de pacientes en diálisis^{115,116}.

Los resultados de nuestro estudio también están en concordancia con la hipótesis de que la ERC es un proceso de envejecimiento precoz en el que podemos encontrar una alta prevalencia de fragilidad en rangos de edad más jóvenes con respecto a la población general, en nuestro estudio la prevalencia de fragilidad en población menor de 65 años es de 16,3% con FPFI y de 14,4% con EFS⁹⁸.

Encontramos una falta de concordancia en la detección de fragilidad con ambos tests, de modo que hay un porcentaje de pacientes que son clasificados en distinto nivel de fragilidad con los tests aplicados, en líneas generales el FPFI clasifica un mayor número de pacientes como frágiles y prefrágiles que el EFS. Esta falta de concordancia entre las distintas herramientas para detectar fragilidad puede explicar en parte la gran variabilidad en la prevalencia de la misma en los distintos estudios^{105,109,114,115}. La variabilidad de resultados puede ser debida a que los distintos tests evalúan esferas diferentes de la fragilidad y harán falta más estudios para definir que herramientas son más adecuadas en cada situación clínica para predecir la mala evolución clínica y para detectar déficits funcionales que puedan ser tratados para revertir la situación de fragilidad.

Cuando analizamos los factores asociados a la fragilidad encontramos que esta se asocia con mayor frecuencia al sexo femenino. El resto de factores que se asocian a fragilidad en el análisis multivariante son factores reconocidos de mal pronóstico en los pacientes en diálisis, como la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, la diabetes mellitus, el tiempo en diálisis, la anemia y algunos parámetros analíticos que podrían estar relacionados con la nutrición como los niveles bajos de albúmina, ácido úrico o creatin fosfokinasa¹⁵⁶⁻¹⁶⁰.

Diversos trabajos han estudiado la asociación entre fragilidad, medida con los criterios de Fried y hospitalizaciones como marcador de mala evolución^{107,108,111}, sin embargo, hasta la fecha, según nuestro conocimiento, nuestro trabajo ha sido el único publicado que estudia dicha asociación usando una escala multidimensional de fragilidad como el EFS. Además, hemos estudiado esta asociación desde dos puntos de vista, por una parte, comparando la tasa de hospitalización anual mediante una regresión binomial negativa y por otro estudiando el tiempo hasta primer ingreso por una regresión de Cox, ajustando ambos análisis. Con ambos test de fragilidad encontramos una mayor tasa de hospitalizaciones en los pacientes frágiles ajustada para el resto de variables, de manera que la tasa en paciente frágiles con EFS duplica a las de los no frágiles y la tasa de pacientes frágiles con PPFI casi triplica la de pacientes no frágiles. Con la regresión de Cox encontramos que los pacientes frágiles con EFS tienen un riesgo de ingresar 2,01 (IC95%: 1,28-3,15) veces mayor que los no frágiles y los pacientes frágiles con PPFI tienen un riesgo 2,94 (IC95%: 1,46-5,91) veces mayor que los no frágiles, ajustando para el resto de variables.

También hemos podido observar un perfil diferente en las hospitalizaciones de los pacientes frágiles detectados con ambos tests, por una parte, tienen un mayor número de días de ingreso al año y una estancia media superior y por otro se observa una tendencia diferente en los motivos de ingresos. En los pacientes frágiles parece que predominan las causas infecciosas y aparecen las fracturas óseas, que no aparecen en los no frágiles o prefrágiles, mientras que en los no frágiles o prefrágiles encontramos las causas relacionadas con el acceso vascular, las neoplasias y las intervenciones quirúrgicas con una frecuencia mayor que en los frágiles.

Otro aspecto novedoso de nuestro trabajo, que no hemos encontrado en publicaciones previas, es el estudio del impacto de la fragilidad en diálisis en la frecuentación a los servicios de urgencias hospitalarios. La frecuentación a urgencias es un dato importante en gestión sanitaria, se ha descrito en los pacientes frágiles y pluripatológicos que la falta de unos cuidados precoces en atención primaria cerca del domicilio del paciente , impide evitar complicaciones que les llevan a una sobrefrecuentación a los servicios de urgencias hospitalarios. Esto es importante porque puede provocar saturación de estos servicios, impidiendo dedicar recursos a patología aguda potencialmente curable, aumenta el gasto sanitario y además la estancia en servicios de urgencias saturados puede provocar con frecuencia en los pacientes frágiles eventos adversos relacionados con la asistencia sanitaria, principalmente de naturaleza infecciosa¹⁶¹⁻¹⁶³. Se aplicó un modelo de regresión binomial negativo multivariante ajustado por variables asociadas a mal pronóstico. Los pacientes frágiles con EFS presentan el doble de frecuentación a urgencias frente a los no frágiles (1,42-2,82; $p < 0,0001$) y los frágiles con FPFI presentan una frecuentación 2,55 veces mayor (1,58-4,12; $p = 0,002$) que los no frágiles ajustando para el resto de variables.

En el análisis de supervivencia observamos una asociación de la fragilidad con FPFi y con EFS con el tiempo de supervivencia del paciente estimado mediante curvas de Kaplan-Meier. El resto de variables que se asociaron a menor tiempo de supervivencia fueron la edad, diabetes, índice de comorbilidad de Charlson, albúmina baja, Creatin fosfokinasa, creatinina, colesterol total y triglicéridos. No encontramos asociación de la supervivencia con género, tiempo en diálisis, índice de masa corporal, hemoglobina, ácido úrico, calcio, fósforo, PTHi, Proteína C reactiva y potasio sérico. Cuando realizamos el análisis multivariante con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, si bien se observa una cierta tendencia a un aumento del riesgo de mortalidad de los pacientes frágiles con FPFi esta no sale significativa HR 2,16 (IC95%: 0,9-5,2; P = 0,083), este resultado no concuerda con la mayoría de estudios publicados, que si encuentran significativa esta relación^{106-108,111}.

No hemos encontrado estudios que relacionen la fragilidad medida por la escala multidimensional EFS en diálisis con la supervivencia del paciente. En el análisis multivariante que hemos realizado mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox encontramos que los pacientes frágiles con EFS presentan un riesgo mayor de mortalidad frente a no frágiles, HR 2,57 (IC95%: 1,54-4,27; P < 0,001) ajustando para el resto de variables.

Cuando analizamos la relación entre la fragilidad medida por ambos tests y el ITM medido con bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia, observamos a nivel bruto una disminución de la ITM con la fragilidad, lo cual podría ser un indicador de la asociación entre sarcopenia y fragilidad, sin embargo cuando ajustamos estos resultados a la edad y sexo mediante un análisis de la covarianza multivariante, la

disminución del ITM se mantiene significativo con la fragilidad medida por FPFi pero se pierde con la fragilidad medida por EFS. Recientemente Lin y cols¹⁴⁶ han publicado una fórmula validada para predecir masa muscular apendicular esquelética en pacientes en hemodiálisis mediante bioimpedancia espectroscópica multivariante, hemos aplicado dicha fórmula a nuestra población, pero no hemos podido encontrar ninguna asociación con el estado de fragilidad medido con ambas herramientas.

Utilizando la bioimpedancia vectorial monofrecuencia, en los valores sin ajustar se observa una disminución de los indicadores de masa muscular incluida la masa muscular esquelética apendicular, pero al ajustar para edad y sexo mediante un análisis de la covarianza multivariante se pierde esta asociación para la mayoría de los parámetros de masa muscular.

Conceptualmente es difícil de entender que la fragilidad no se asocie de alguna manera a la disminución de masa muscular esquelética apendicular, por lo que es necesario realizar más estudios, sobre todo para validar la bioimpedancia monofrecuencia y multifrecuencia en la estimación de los parámetros de masa muscular en pacientes en diálisis, en los que se produce de manera habitual una gran variabilidad en el estado de hidratación que podría alterar los resultados.

Somos conscientes de que el trabajo desarrollado en esta tesis doctoral presenta algunas limitaciones, en primer lugar se trata de un trabajo desarrollado en un solo centro y por tanto con un número limitado de pacientes, sin embargo hay que decir que nuestro centro incluye prácticamente al 100% de pacientes en tratamiento renal sustitutivo en el área sur de Gran Canaria por lo que creemos que es una población muy representativa de la población canaria en diálisis.

En segundo lugar, se ha hecho una valoración de la fragilidad en un punto concreto del tiempo de manera transversal, a pesar del seguimiento posterior para valorar la evolución, no se realizó una valoración dinámica de la evolución de la fragilidad con el tiempo, habría que profundizar en este tipo de análisis ya que se ha visto que la fragilidad es una situación variable y que puede ser influenciada por algunas intervenciones sanitarias que se pueden implementar.

Podría también argumentarse que el test multidimensional de EFS no ha sido validado en población española, sin embargo los ítems que se estudian en dicho test están universalmente aceptados y proceden de algunas herramientas de valoración geriátrica en las que la variación intercultural o el idioma tienen poco impacto. Uno de los objetivos de nuestro estudio era utilizar un test multidimensional ya que había una limitada experiencia en pacientes en diálisis. Es importante demostrar el impacto de este tipo de test en el pronóstico, porque nos valora múltiples esferas en las que podemos intervenir para revertir el proceso de fragilidad. En este caso nos inclinamos por la Edmonton Frail Scale porque es una escala que ha sido validada en múltiples situaciones clínicas¹⁶⁵⁻¹⁶⁸, es una escala sencilla que se puede aplicar por personal entrenado no especializado, con un escaso consumo de tiempo, y además es uno de los test que ha sido recomendado como herramienta de screening de fragilidad por la “European Guide screening, diagnostic tools for frailty and relationship between chronic disease and frailty. December 2019” como parte de la “Join Action 724099/ADVANTAGE” dentro de la European Union’s Health Program¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. Se confirma la alta prevalencia de fragilidad entre los pacientes en tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis y se confirma la presencia de fragilidad en una alta proporción de pacientes jóvenes menores de 65 años.
2. Se observa una falta de concordancia en la detección de fragilidad entre las dos herramientas empleadas: con la herramienta de fragilidad física del fenotipo frágil de Freid se observó una prevalencia de fragilidad de 37,7% y con la escala multidimensional del Edmonton Frail Scale de un 27,9%.
3. La fragilidad se asocia en los pacientes en diálisis a otros factores de mal pronóstico como la edad, diabetes mellitus, comorbilidad, anemia, dislipemia o marcadores biológicos de malnutrición.
4. La tasa de hospitalizaciones constituye un signo marcador de mala evolución, la presencia de fragilidad con ambas herramientas utilizadas se asocia a una mayor tasa de hospitalizaciones en el año de seguimiento y a un menor tiempo hasta primera hospitalización, todo ello ajustando para otras covariables de mal pronóstico.

5. La tasa de frecuentación a los servicios de urgencias hospitalarios es considerada también un marcador de mala evolución, la fragilidad medida con ambos tests se asoció a una mayor tasa de frecuentación a los servicios de urgencia, ajustando para otras covariables de mal pronóstico.
6. El análisis univariante de la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier mostró una asociación entre grado de fragilidad medido por ambas herramientas y supervivencia del paciente.
7. Sin embargo, al hacer el análisis multivariante de la supervivencia mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, observamos que la fragilidad medida con Emonton Frail Scale se asocia a una menor supervivencia del paciente, pero con la fragilidad medida con el Freid Phenotype Frail Index se observa una tendencia a menor supervivencia pero con el tiempo de seguimiento estudiado no llega a ser estadísticamente significativo.
8. Cuando analizamos los parámetros de masa muscular y en especial la masa muscular esquelética apendicular medida con bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia y bioimpedancia vectorial monofrecuencia no se pudo demostrar una asociación de dichos parámetros con el estado de fragilidad, cuando se ajustaban los resultados para edad y sexo del paciente. Se necesitan más estudios en este campo para establecer la utilidad de la bioimpedancia en el estudio de la sarcopenia en diálisis y su asociación con la fragilidad.

BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA.

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2020). World Population Ageing 2020 Highlights: Living arrangements of older persons (ST/ESA/SER.A/451).
2. Conde-Ruiz JI, González CI. El proceso de envejecimiento en España. Estudios sobre la economía española.-2021/07.
3. Estrategia de Abordaje de la Cronicidad en la Comunidad Autónoma de Canarias. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud. Consejería de Sanidad. Gobierno de Canarias. 2015. ISBN: 978-84-606-6986-9.
4. Beard JR, Bloom DE. Towards a Comprehensive Public Health Response to Population Ageing. Lancet 2015;385: 658-661.
5. Lloyd-Sherlock P. Population ageing in developed and developing regions: implications for health policy. Social Science & Medicine 2000;51: 887-895.
6. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JPJ. Old or Frail: What Tells Us More?. Journal of Gerontology: Medical sciences 2004; 59A: 962–965.
7. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care. Journal of Gerontology: Medical sciences 2004; 59: 255–263.
8. Zamudio-Rodríguez A, Letenneur L, Féart C, Avila-Funes JA, Amieva H, Pérès K. The disability process: is there a place for frailty?. Age and Ageing 2020; 00: 1–7
9. Lv JC., Zhang LX. (2019) Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: Liu BC., Lan HY., Lv LL. (eds) Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1165. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
10. Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The Global Burden of Kidney Disease and the sustainable developments goals. Bulletin of the World Health Organization 2018;96:414-422D.

11. White SL, Chadban SJ, Jan S, Chapman JR, Cass A. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy?. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:229–237.
12. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, MS, Kelly TN, Chen J, He J. A systematic analysis of world-wide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015 November ; 88(5): 950–957.
13. Bikbov B et al GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–733.
14. Prakash S, O'Hare AM. Interaction of Aging and CKD. *Semin Nephrol.* 2009; 29(5): 497–503.
15. Nitta K, Okada K, Yanai M, Takahashi S. Aging and Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2013;38:109-120.
16. Otero A, De Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86.
17. Informe REER 2019
https://www.senefro.org/contents/webstructure/INFORME_REER_SEN_2020_WEB_SEN.pdf
18. Informe TRASCAN 2018. <https://www.socanne.org/pdf/registros-2018/registro-6-1-2018.pdf>
19. Abdel-Rahman E, Holley JL. End-Stage Renal Disease in the Elderly: Dialysis or Conservative Management?. *Hospital Practice* 2010;38:122-127.
20. Martínez Echevers Y, Toapanta Gaibor NG, Nava Pérez N, Barbosa Martin F, Montes Delgado R, Guerrero Riscos MA. Supervivencia de pacientes de edad avanzada (≥70 años) con enfermedad crónica estadios 4-5: diálisis vs tratamiento conservador. 2016; 36, 283-291
21. Sánchez-Tomero JA. Reflexiones sobre la entrada y la retirada de diálisis. *Nefrologia* 2013;33(6):758-763
22. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, Norton S, Chandna SM, Farrington K. Quality of Life and Survival in Patients with Advanced Kidney Failure Managed Conservatively or by Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12): 2002–2009.

23. Hussain JA, Mooney A, Lynne Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med* 2013;27(9):829-839
24. Rodriguez Villarreal I, Ortega O, Hinostroza J, Cobo G, Gallar P, Mon C, Herrero JC, Ortiz M, Di Giogia C, Olier A, Vigil A. Geriatric Assessment for Therapeutic Decision-Making Regarding Renal Replacement in Elderly Patients with Advanced Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice* 2014;128:73-78.
25. Muthalagappan S, Johansson L, Kong WM, Brown EA. Dialysis or conservative care for frail older patients: ethics of shared decision-making. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28: 2717–2722
26. Frailty and intrinsic capacity. WHO Clinical Consortium on Healthy Ageing. Report of consortium meeting 1–2 December 2016 in Geneva, Switzerland.
27. Vellas B, Cesari M, Li J, Rodriguez-Mañas L, Castro-Rodriguez M. *El Libro Blanco de la Fragilidad*. 2015.
28. Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, Viña J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, Gonzalez-Colaço Harmand M, Bergman H, Carcaillon L, Nicholson C, Scuteri A, Sinclair A, Pelaez M, Van der Cammen T, Beland F, Bickenbach J, Delamarche P, Ferrucci L, Fried LP, Gutiérrez-Robledo LM, Rockwood K, Rodríguez Artalejo F, Serviddio G, Vega E. Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 2013;68(1):62–67
29. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Aging Clinical and Experimental Research. 2003. *Aging Clin ExpRes* 2003;15 (Suppl. 3): 3-29
30. Abizanda P, Romero L, Luengo C. Uso apropiado del término fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40(1):58-59
31. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or

- comorbidity. Which are the main targets in older adults? *J Nutr Health Aging* 2014; 18, 622–627
32. Fried L, Walston J. Frailty and failure to thrive. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH Jr, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*, fourth edition. New York (NY): McGraw- Hill;1998:1387–1402.
 33. Gruenewald TL, Seeman TE, Karlamangla AS, Sarkisian CA. Allostatic Load and Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9): 1525–1531.
 34. Clegg A, Young J, Iliffe S, Olde Rikkert M, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752–762.
 35. Gómez Pavón J, Alcaraz López C, Cristoffori G, Aguado R, Ares Conde B. Concepto de fragilidad: detección y tratamiento. Tipología del paciente anciano. Valoración geriátrica integral y criterios de calidad asistencial. *Medicine.* 2018;12(62):3627-3636.
 36. Conroy SP, Steven T, Parker SG, Gladman JRF. A systematic review of comprehensive geriatric assessment to improve outcomes for frail older people being rapidly discharged from acute hospital: ‘interface geriatrics’. *Age and Ageing* 2011; 40: 436–443
 37. Abreu W, Abreu M. Current Perspectives on Frailty in the Elderly, Evaluation Tools and Care Pathways. 2020. DOI: 10.5772/intechopen.92281
 38. Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee, Schols JMGA. Towards an integral conceptual model of frailty of frailty. *The Journal of Nutrition, Health & Aging;* 2010;14:176-181.
 39. Welstead M, Jenkins ND, Russ T, Luciano M, Muniz-Terrera G. A systematic review of frailty trajectories: their shape and influencing factors. *The Gerontologist.* 2020, gnaa061, <https://doi.org/10.1093/geront/gnaa061>
 40. P. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES.* 2001; Vol. 56A, No. 3, M146–M156.
 41. Wleklik M, Uchmanowicz I, Jankowska EA, Vitale C, Lisiak M, Drozd M, Pobrotyn P, Tkaczyszyn M, Lee C. Multidimensional Approach to Frailty. *Frontiers in Psychology.* 2020;11 (564):1-11.

42. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European Journal of Internal Medicine* 31. 2016, 3–10.
43. Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a Frailty Index from a Standardized Comprehensive Geriatric Assessment. *The American Geriatrics Society*. 2004; *JAGS* 52:1929–1933
44. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5):489-495
45. Wilke Faller J, Do Nascimento Pereira D, De Souza S, Kenji Nampo F, De Souza Orlandi F, Matumoto S. Instruments for the detection of frailty syndrome in older adults: A systematic review. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216166>
46. Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, Wiese B, Albaina O, Bernabei R, Marzetti E. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 56, 3-10.
47. Walston J, Buta B, Xue Q-L. Frailty Screening and Interventions: Considerations for Clinical Practice. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(1): 25–38.
48. Ondera G, Vetrano DL, Marengoni A, Bell JS, Johnell K, Palmer K. Accounting for frailty when treating chronic diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2018;56, 49-52
49. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, PhD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health*. 2018; 3(7): e323–e332
50. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, Maithel SK, Ogan K, Master VA. Frailty and Cancer: Implications for Oncology Surgery, Medical Oncology, and Radiation Oncology. *CA CANCER J CLIN* 2017;67:362–377
51. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CL. The Prevalence of Frailty in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 236: 283–289.
52. Hanlon P, Fauré I, Corcoran N, Butterly E, Lewsey J, McAllister D, Mair FS. Frailty measurement, prevalence, incidence, and clinical implications in people with

diabetes: a systematic review and study-level metaanalysis. *Lancet Healthy Longev.* 2020; 1(3): e106–e116.

53. Aby ES, Saab S. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition in Cirrhotic Patients. *Clin Liver Dis* 23 (2019) 589–605
54. Reese PP, Cappola AR, Shults J, Townsend RR, Gadegbeku CA, Anderson C, Baker JF, Carlow D, Sulik MJ, Lo JC, Go AS, Ky B, Mariani L, Feldman HI, Leonard MB. Physical Performance and Frailty in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2013;38:307–315
55. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and Protein-Energy Wasting in Elderly Patients with End Stage Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24: 337–351
56. Musso CG, Jauregui JR, Macías Núñez JF. Frailty phenotype and chronic kidney disease: a review of the literature. *International Urology and Nephrology.* 2015; 47, 1801–1807
57. Valero Merlos E. Análisis prospectivo de los factores implicados en el desarrollo de fragilidad de las personas mayores en residencias. Universidad Católica de Murcia. Tesis Doctoral 2017.
58. Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, McElhaney J, Loeb M, Mitnitski A, Pawelec G. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010; 11:547–563
59. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nature Reviews Nephrology.* 2014;10,732–742
60. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic Kidney Disease: A Clinical Model of Premature Aging. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:339-351.
61. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, Moreno JA, Egido J, Ortiz A. Klotho, phosphate an inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 (Supple 4): iv6–iv10
62. Kooman JP, Dekker MJ, Usvyat LA, Kotanko P, van der Sande FM, Schalkwijk CG, Shiels PG, Stenvinkel P. Inflammation and premature aging in advanced chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313: F938–F950.
63. Tornero Molina F, Portilla Franco ME, Tornero Romero FJ, Herrero Calvo JA. Fragilidad y Sarcopenia en la Enfermedad Renal Crónica. 2020. *Nefrología al día.*

64. Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrología (English Edition)* 2016;36(6): 609-615.
65. Walker SR, Wagner M, Tangri N. Chronic Kidney Disease, Frailty, and Unsuccessful Aging: A Review. *Journal of Renal Nutrition*, 2014; 24, (No 6),364-370.
66. Anand S, Johansen KL, Tamura MK. Aging and Chronic Kidney Disease: The Impact on Physical Function and Cognition. *Journals of Gerontology: Medical sciences*. 2014;69(3):315–322.
67. Gracia-Iguace C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, Carrero JJ. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrologia* 2014;34(4):507-519.
68. Obia Y, Qadera H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest Consensus and Update on Protein Energy-Wasting in Chronic Kidney Disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(3): 254–262.
69. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and Protein-Energy Wasting in Elderly Patients with End Stage Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24: 337–351.
70. Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:615–623.
71. Tucker PS, Scanlan AT, Dalbo VJ. Chronic Kidney Disease Influences Multiple Systems: Describing the Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, Kidney Damage, and Concomitant Disease. Hindawi Publishing Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 2015, Article ID 806358, 8 pages
72. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: Results from the Women’s Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;54, 9-15.
73. Leurs P, Lindholm B. The AGE–RAGE Pathway and Its Relation to Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Archives of Medical Research* 2013;44:601-610.

74. LaFave L, Haselby D, Hart A. Endocrine Complications of Chronic Kidney Disease Chapter 34 in Chronic Renal Disease (Second Edition), Editor(s): Kimmel PL, Rosenberg ME, Academic Press 2020:541-549,ISBN 9780128158760.
75. Cigarrán S, Pousa M, Castro MJ, González B, Martínez A, Barril G, Aguilera A, Coronel F, Stenvinkel P, Carrero JJ. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013;23:89-95.
76. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 184–190.
77. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(2):307-317.
78. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012;2:279-335.
79. Bruyère O, Cavalier E, Buckinx F, Reginster JY. Relevance of vitamin D in the pathogenesis and therapy of frailty. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017;20:26–29.
80. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. K.A. Hruska et al. / *Bone* 100 (2017) 80–86.
81. Yoneki K, Kitagawa J, Hoshi K, Harada M, Watanabe T, Shimoda T, Matsuzawa R, Yoshida A, Matsunaga Y, Takeuchi Y, Kamiya K, Matsunaga A. Association between frailty and bone loss in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2019; 37, 81–89.
82. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, Fliser D, Fouque D, Heine GH, Jager KJ, Kanbay M, Mallamaci F, Parati G, Rossignol P, Wiecek A, London G. The systemic nature of CKD. *Nature Reviews Nephrology* 2017; 13: 344-358.
83. Kuro-o, M. Klotho, phosphate and FGF-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2013;9, 650–660.

84. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, Moreno JA, Egido J, Ortiz A. Klotho, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27 (Supple 4): iv6–iv10.
85. Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2016;36(6):609–615.
86. LI H, WANG B, LI D, LI J, LUO Y, DAN J. Roles of telomeres and telomerase in age-related renal diseases (Review). *Molecular Medicine Reports* 2021;23: 96-102.
87. Carrero JJ, Stenvinkel P, Fellström B, Qureshi AR, Lamb K, Heimbürger O, Bárány P, Radhakrishnan K, Lindholm B, Soveri I, Nordfors L, Shiels PG. Telomere attrition is associated with inflammation, low fetuin-A levels and high mortality in prevalent haemodialysis patients. *Journal of Internal Medicine* 2007;263: 302–312.
88. Lopez Montes A. Impacto del deterioro asociado a la edad y fragilidad en pacientes en hemodiálisis. Tesis Doctoral. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Castilla La Mancha. 2019.
89. Cheung AK. Biocompatibility of Hemodialysis Membranes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990; 1:150-161.
90. Jeffrey Perl J, Nessim SJ, Bargman JM. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? *Kidney International* (2011) 79, 814–824.
91. Nixon AC, Bampouras TM, Pendleton N, Woywodt A, Mitra S, Dhaygude A. Frailty and chronic kidney disease: current evidence and continuing uncertainties. *Clinical Kidney Journal*, 2018;11, no. 2, 236–245.
92. Walker SR, Wagner M, Tangri N. Chronic Kidney Disease, Frailty, and Unsuccessful Aging: A Review. *Journal of Renal Nutrition* 2014; 24, No 6:364-370.
93. 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: 1487–1492.
94. Siriwardhana DD, Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and

middleincome countries: a systematic review and meta-analysis. Siriwardhana DD, et al. *BMJ Open* 2018;8:e018195.

95. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, Walters K. Prevalence of frailty in Japan: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Epidemiology*. 2017;27: 347-353.
96. O’Caoimh R, Galluzzo L, Rodríguez-Laso A, Van der Heyden J, Hylén Ranhoff A, Lamprini-Koula M, Ciutan M, López Samaniego L, Carcaillon-Bentata L, Kennelly S, Aaron Liew A. Prevalence of frailty at population level in European ADVANTAGE Joint Action Member States: a systematic review and meta-analysis. *Ann Ist Super Sanità* 2018;54, No. 3: 226-238.
97. O’Caoimh R, Sezgin D, O’Donovan MR, Molloy DW, Clegg A, Rockwood K, Liew A. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies. *Age and Ageing* 2020; 1–9.
98. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Song X, Siscovick D, Fried LP, Psaty BM, Newman AB. The Presence of Frailty in Elderly Persons With Chronic Renal Insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004;43:861-867.
99. Kojima G. Prevalence of frailty in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 2017; 49,1989–1997.
100. Dalrymple LS, Katz R, Rifkin DE, Siscovick D, Newman AB, Fried LF, Sarnak MJ, Odden MC, Shlipak MG. Kidney Function and Prevalent and Incident Frailty. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(12): 2091–2099.
101. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and Chronic Kidney Disease: The Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med*. 2009;122(7): 664–671.e2.
102. Roshanravan B, Minesh Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, De Boer IH, Seliger S, Ruzinski J, Himmelfarb J, Kestenbaum B. A Prospective Study of Frailty in Nephrology-Referred Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(6): 912–921.
103. Drost D, Kalf A, Vogtlander N, Van Munster BC. High prevalence of frailty in end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol* (2016) 48:1357–1362.
104. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2017;68:135–142.

105. Zhao Y, Liu Q, Ji J. The prevalence of frailty in patients on hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 2020;52,115–120.
106. Johansen KL, Dalrymple LS, Glidden D, Delgado C, Kaysen GA, Grimes B, Chertow GM. Association of Performance-Based and Self-Reported Function-Based Definitions of Frailty with Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11: 626–632.
107. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, Dialysis Initiation, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Arch Intern Med*. 2012;172(14):1071-1077.
108. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Boyarsky B, Gimenez L, Jaar BG, Walston JD, Segev DL. Frailty as a Novel Predictor of Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients of All Ages. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(6): 896–901.
109. Salter ML, Natasha Gupta N, Allan B Massie AB, McAdams-DeMarco MA, Law AH, Jacob RL, Gimenez LF, Jaar BG, Walston JD, Segev DL. Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *Salter et al. BMC Geriatrics* (2015) 15:52-58.
110. Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, Okuyama Y, Okuyama M, Umebayashi R, Wada K, Sugiyama H, Sugimoto K, Rakugi H, Wada J. The Prevalence of Frailty and its Associated Factors in Japanese Hemodialysis Patients. *Aging and Disease*. 2018;9(2): 192-207.
111. Lee S-Y, Yang DH, Hwang E, Hui Kang SH, , Park S-H, Kim TW, Lee DH, Park K, Kim JC. The Prevalence, Association, and Clinical Outcomes of Frailty in Maintenance Dialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition* 2017;27(No 2):106-112.
112. Bancu I, Graterol F, Bonal J, Fernández-Crespo P, Garcia J, Aguerrevere S, Del Castillo D, Bonet J. Frail Patient in Hemodialysis: A New Challenge in Nephrology—Incidence in Our Area, Barcelonès Nord and Maresme. *Journal of Aging Research* Volume 2017, Article ID 7624139, 5 pages
113. Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, Landry D, Moorhouse P, Tennankore KK. Frailty and Mortality in Dialysis: Evaluation of a Clinical Frailty Scale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 832–840.

114. Van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty Screening Tools for Elderly Patients Incident to Dialysis. *CJASN* 2017; 12 (9) 1480-1488.
115. Chao CT, Hsu YH, Chang PY, He YT, Ueng RS, Lai CF, Chiang CK, Huang J-W, Sheng J, Huang SJ. Simple self-report FRAIL scale might be more closely associated with dialysis complications than other frailty screening instruments in rural chronic dialysis patients. *Nephrology* 2015;20:321–328.
116. De Souza Orlandi F, Dutra Gesualdo G. Assessment of the frailty level of elderly people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Acta Paul Enferm.* 2014; 27(1):29-34.
117. Lee H-J, Son Y-J. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(7), 3471-3483.
118. Nitta K, Norio Hanafusa N, Tsuchiya K. Frailty and mortality among dialysis patients. Nitta et al. *Renal Replacement Therapy* (2017) 3:41-46.
119. Zhang Q, Ma Y, Lin F, Zhao J, Xiong J. Frailty and mortality among patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology* 2020;52:363–370.
120. Mei F, Gao Q, Chen F, Zhao L, Shang Y, Hu K, Zhang W, Zhao B, Ma B. Frailty as a Predictor of Negative Health Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMDA* 2021;22(3):535-543.
121. Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:43–48.
122. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, Sieber CC, Kaufman J-M, Van Kan GA, Boonen S, Adachi J, Mitlak B, Tsouderos Y, Rolland Y, Reginster J-YL. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int* (2012) 23:1839–1848.
123. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet* 2019; 393: 2636–2646.
124. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M.

Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423.

125. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019; 48: 16–31.
126. Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S, Kojima T, Kuzuya M, Lee JSW, Lee SY, Lee W-J, Lee Y, Liang C-K, Lim J-Y, Lim WS, Peng L-N, Sugimoto K, Tanaka T, Won CW, Yamada M, Zhang T, Akishita M, Arai H. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *JAMDA* 2020;21(3), P300-307.
127. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM, Kiel DP, Kritchevsky SB, Shardell MD, Dam T-TL, Vassileva MT. The FNIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014 May;69(5):547–558.
128. Heymsfield SB, Adamek M, Gonzalez MC, Jia G, Thomas DM. Assessing skeletal muscle mass: historical overview and state of the art. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014; 5:9–18.
129. Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, Jensen B, Peine S, Norman K, Müller MJ, Bosy-Westphal A. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients* 2020;12, 755-790.
130. Lee SY, Ahn S, Kim YJ, Ji MJ, Kim KM, Choi SH, Jang HC, Lim S. Comparison between Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Whole Body Muscle Mass and Appendicular Skeletal Muscle Mass. *Nutrients* 2018;10, 738-751.
131. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, Bano G, Coin A, Manzato E, Perissinotto E. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clinical Nutrition*. 2015;34: 667-673.
132. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89: 465–471.
133. López Gómez JM. Bioimpedancia. *Nefrologia* 2012; 31:630-634.

134. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996;64:524S-532S.
135. Basile C, Vernaglione L, Di Iorio B, Bellizzi V, Chimienti D, Lomonte C, Rubino A, D'Ambrosio N. Development and Validation of Bioimpedance Analysis Prediction Equations for Dry Weight in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 675-680.
136. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*.2010;25: 545–551.
137. Piccoli A. Estimation of fluid volumes in hemodialysis patients: comparing bioimpedance with isotopic and dilution methods. *Kidney International*.2014; 85:738–741.
138. Tattersall J. Bioimpedance Analysis in Dialysis: State of the Art and What We Can Expect. *Blood Purif* 2009;27: 70–74.
139. Dumler F, Kilates C. Body Composition Analysis by Bioelectrical Impedance in Chronic Maintenance Dialysis Patients: Comparisons to the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Journal of Renal Nutrition*. 2003; 13 (2): 166-172.
140. Kotanko P, Levin NW, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23: 808–812.
141. Sergi G, De Rui M, Veronese N, Bolzetta F, Berton L, Carraro S, Bano G, Coin A, Manzato E, Perissinotto E. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clinical Nutrition*. 2015;34: 667-673.
142. Kyle UG, Genton L, Hans D, Pichard C. Validation of a bioelectrical impedance analysis equation to predict appendicular skeletal muscle mass (ASMM). *Clinical Nutrition* 2003; 22(6): 537–543.

143. Pietrobelli A, Morini P, Battistini N, Chiumello G, Nuñez C, Heymsfield SB. Appendicular skeletal muscle mass: prediction from multiple frequency segmental bioimpedance analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998; 52: 507-511.
144. Yalin SF, Gulcicek S, Avci S, Erkalma Senates B, Altiparmak MR, Trabulus S, Alagoz S, Yavuze H, Doventas A, Seyahi N. Single-frequency and multi-frequency bioimpedance analysis: What is the difference? *NEPHROLOGY* 2018;23(5): 438 – 445.
145. López-Gómez JM. Evolution and applications of bioimpedance in managing chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011;31(6):630-634.
146. Lin T-Y, Wu M-Y, Chen H-S, Hung S-C, Lim P-S. Development and validation of a multifrequency bioimpedance spectroscopy equation to predict appendicular skeletal muscle mass in hemodialysis patients. *Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.056>
147. Kittiskulnam P, Carrero JJ, Chertow GM, Kaysen GA, Delgado C, Johansen KL. Sarcopenia among patients receiving hemodialysis: weighing the evidence. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2017; 8: 57–68.
148. Kaysen GA, Zhu F, Sarkar S, Heymsfield SB, Wong J, Kaitwatcharachai C, Kuhlmann MK, Levin NW. Estimation of total-body and limb muscle mass in hemodialysis patients by using multifrequency bioimpedance spectroscopy. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 988 –995.
149. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JCD, Bigogno FG, Fetter RL, Avesani CM. PREVALENCE OF SARCOPENIA IN ELDERLY MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS: THE IMPACT OF DIFFERENT DIAGNOSTIC CRITERIA. *J Nutr Health Aging* 2014;18:710-718-
150. Slee A, McKeaveney C, Adamson G, Davenport A, Farrington K, Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Mallett J, Maxwell AP, Mullan R, Noble H, O'Donoghue D, Porter S, Seres DS, Shields J, Witham M, Reid J. Estimating the Prevalence of Muscle Wasting, Weakness, and Sarcopenia in Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2020; 30 (4):313-321.
151. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P ,Heimbürger O, Cederholm T, Stenvinkel P, Carrero JJ. Comparative Associations of Muscle Mass and Muscle Strength with Mortality in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9: 1720–1728.

152. Kittiskulnam P, Chertow GM, Carrero JJ, Delgado C, Kaysen GA, Johansen KL. Sarcopenia and its individual criteria are associated, in part, with mortality among patients on hemodialysis. *Kidney International. Clinical investigation*. 2017;92(1): 238-247.
153. Ren H, Gong D, Jia F, Xu B, Liu Z. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Renal Failure*. 2016;38(3): 364-371.
154. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, Gatti E, Grassmann A, Wang Y, Marelli C, Scatizzi L, Stopper A, Van der Sande FM, Kooman J. Body Composition and Survival in Dialysis Patients: Results from an International Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10: 1192–1200.
155. Delgado C, Doyle JW, Johansen, KL. Association of Frailty With Body Composition Among Patients on Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2013; 23 (59):356-362.
156. Johnson JG, Gore SM, Firth J. The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14 (9): 2156–2164.
157. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney International*. 2005; 68: 2323–2330.
158. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, Carrero JJ. Prevalencia del síndrome de desgaste proteico-energético y su asociación con mortalidad en pacientes en hemodiálisis en un centro en España. *Nefrologia* 2013;33(4):495-505.
159. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Outcomes in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;37(2):337-342.
160. Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar MZ, Dukkipati R, Kovesdy CP, Nissenson AR, Norris KC, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44: 1813–1823.
161. George F, Evridiki K. The Effect of Emergency Department Crowding on Patient Outcome. *Health Sci J*. 2015; 9:6-12.

162. Stang AS, Wingert AS, Hartling L, Plint AC. Adverse Events Related to Emergency Department Care: A Systematic Review. *PLoSOne*. 2013; 8: e74214.
163. Dent E, Hoogendijk EO, Cardona-Morrell M, Hillman K. Frailty in Emergency Departments. *The Lancet*. 2016; 387: 434.
164. Perna S, Francis MD, Bologna Ch, Moncaglieri F, Riva A, Morazzoni P, Allegrini P, Isu A, Vigo B, Guerriero F, Rondanelli M. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr*. 2017; 17: 2, DOI 10.1186/s12877-016-0382-3.
165. Meyers BM, Al-Shamsi HO, Rask S, Yelamanchili R, Philips CM, Papaioannou A, Pond GR, Jeyabalan N, Zbuk KM, Dhesy-Thind SK. Utility of the Edmonton Frail Scale in identifying frail elderly patients during treatment of colorectal cancer. *J Gastrointest oncol*. 2017; 8: 32-38.
166. Partridge JS, Fuller M, Harari D, Taylor PR, Martin FC, Dhesi JK. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular surgical patients and affect postoperative outcomes. *International Journal of Surgery*. 2015; 18: 57-63.
167. Blanco S, Ferrières J, Bongard V, Toulza O, Sebai F, Billet S, Biendel C, Lairez O, Lhermusier T, Boudou N, Campelo-Parada F, Roncalli J, Galinier M, Carrié D, Elbaz M, Bouisset F. Prognosis Impact of Frailty Assessed by the Edmonton Frail Scale in the Setting of Acute Coronary Syndrome in the Elderly, *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33 (7): 933-939.
168. Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *Journal of Geriatric Oncology*. 2017; 8: 206–210.
169. Onder G, Bernabei R, Targowski T, Kadalska E, Junius-Walker U, Macijauskiene J, Benjav T, Redón J, Roller-Wirnsberger R. D4.2 European Guide screening, diagnostic tools for frailty and relationship between chronic disease and frailty. 2019.
170. Bernabei R, Benjak T, Kern A, Junius-Walker U, Macijauskiene J, Onder G, Palmer K, Taragowski T, Soleymani D, Caballero-Mora MA. Knowing Frailty at Individual Level: A Systematic Review. 2017.

171. Informe divulgativo sobre el estado del arte en la prevención y manejo de la fragilidad. ADVANTAGE Join Action. Health Program of the European Union, 2018.

ANEXO I

FRIED PHENOTYPE FRAIL INDEX (FPFI)

FRIED PHENOTYPE FRAIL INDEX

Bandein-Roche 2006

Debilidad. Estandarizada para edad y sexo por un dinamómetro

Menor del 20% para género y BMI (menos de 30 kg en varones y 18 kilos en mujeres)

hombres BMI/resultado ≤ 24 <29 24,1-26 <30 26,1-28 <30 >28 <32

mujeres BMI/resultado <23 <17 23,1-26 <17,3 26,1-29 <18 >29 <21



Agotamiento. Respuesta a cuestionario sobre esfuerzo y motivación.

Todo lo que ha hecho le ha costado mucho esfuerzo en la última semana:

Nunca o casi nunca (1 día) / solo a veces (1 o 2 días) / de manera moderada (3 o 4 días) / casi todo el tiempo (5 a 7 días).

No he tenido fuerza para hacer nada:

Nunca o casi nunca (1 día) / solo a veces (1 o 2 días) / de manera moderada (3 o 4 días) / casi todo el tiempo (5 a 7 días).

Si alguna de las dos preguntas 3 o 4 días o mayor=1

Si en ambas preguntas es igual o menor a 1 o 2 días= 0



Lentitud al andar. Tiempo en recorrer 4 metros.

Criterio >0,8 m/s

Baja actividad física. Cuestionario estandarizado de actividad en tiempo libre (LASA).

menos de 383 kcal /sem hombres menos de 270 kcal semana mujeres.

Perdida de peso. >4,5 kilos en los últimos 12 meses.

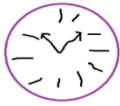
0 NO FRÁGIL

1-2 PRE-FRÁGIL

3-5 FRÁGIL

ANEXO II

EDMONTON FRAILTY SCALE (EFS)

EDMONTON FRAIL SCALE					Rolfson DB et al . Age and Ageing. 2006
DOMINIO	ITEM	0 PUNTOS	1 PUNTO	2 PUNTOS	
COGNITIVO	Dibujar un reloj que marque las once y diez	SIN ERRORES	ERRORES ESPACIOS	OTROS ERRORES	
ESTADO GENERAL DE SALUD	Ingresos	0	1-2	>2	
	Sensación subjetiva	Excelente, bueno	Regular	Malo	
INDEPENDENCIA	Cuantas actividades necesita ayuda	0-1	2-4	5-8	
APOYO SOCIAL	Cuando dispongo de apoyo	SIEMPRE	A VECES	NUNCA	
USO DE MEDICACIÓN	>5 medicinas	NO	SI		0-5 NO FRÁGIL 6-7 VULNERABLE
	Olvido	NO	SI		
NUTRICIÓN	Ha perdido peso	NO	SI		8-17 FRÁGIL (8-9 MEDIA 10-11 MODERADA 12-17 SEVERA)
ÁNIMO	Se siente triste	NO	SI		
CONTROL DE ESFINTERES	Perdida de orina	NO	SI		
ACTIVIDAD FUNCIONAL	Levantarse de la silla	<10 S	10-20 S	>20S	

ANEXO III

INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.

Comorbilidad	Presente	Puntos
Infarto del miocardio		1
Insuficiencia cardiaca congestiva		1
Enfermedad vascular periférica		1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1
Demencia		1
Enfermedad pulmonar crónica		1
Enfermedad del tejido conectivo		1
Enfermedad ulcerosa		1
Enfermedad hepática leve		1
Diabetes (sin complicaciones)		1
Diabetes con daño a órgano blanco		2
Hemiplejía		2
Enfermedad renal moderada o severa		2
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2
Leucemia		2
Linfoma, mieloma múltiple		2
Enfermedad hepática moderada o severa		3
Tumor sólido secundario metastásico		6
Sida		6

Comentarios:

Puntuación: _____

Extensión opcional

Edad (años)

50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Total de la puntuación combinada

(comorbilidad + edad)

ANEXO IV

FINANCIACIÓN.

El presente trabajo se financió parcialmente mediante una beca de investigación para equipos de la XXI edición de **Becas de investigación y Estancia de la Fundación Colegio de Médicos de Las Palmas. 2016.**

ANEXO V

COMUNICACIONES A CONGRESOS.

XLVII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA.

6 a 9 de octubre de 2017. Burgos.

COMUNICACIÓN ORAL: Prevalencia de fragilidad en la población en hemodiálisis del área sur de Gran Canaria.

COMUNICACIÓN ORAL: Sarcopenia asociada fragilidad en hemodiálisis, valoración mediante bioimpedancia eléctrica.

XLVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA Y IX CONGRESO IBEROAMERICANO DE NEFROLOGÍA.

16 a 19 de noviembre de 2018. Madrid.

COMUNICACIÓN E-POSTER: Asociación entre visitas a servicios de urgencias hospitalaria, tasa de ingresos hospitalarios y mortalidad con los índices de fragilidad en pacientes en hemodiálisis.

COMUNICACIÓN PÓSTER: Fragilidad y sarcopenia en hemodiálisis, valoración de la masa muscular mediante bioimpedancia vectorial monofrecuencia (BIVA)

COMUNICACIÓN PÓSTER: Paradoja de la obesidad en hemodiálisis, relación entre la mortalidad a corto plazo y obesidad valorada por el índice de masa corporal e índice de tejido graso valorado por bioimpedancia espectroscópica.

55th ERA-EDTA CONGRESS.

24 a 27 may 2018 . Copenhagen.

COMUNICACIÓN POSTER: Frailty, comorbidity index and the annual frequency of visits to hospital emergency service in patients on hemodialysis.

COMUNICACIÓN PÓSTER: Association of hospitalization and mortality with frailty and comorbidity indexes in patients on hemodialysis.

COMUNICACIÓN PÓSTER: Lean tissue index measured by bioimpedance (BIAS) and strength and physical performance test associated with sarcopenia in a hemodialysis population.

XXXV REUNIÓN DE LA SOCIEDAD CANARIA DE NEFROLOGÍA.

18 a 19 de mayo de 2018. Las Palmas de Gran Canaria.

COMUNICACIÓN ORAL: Índices de fragilidad en hemodiálisis: relación con visitas a urgencias, hospitalización y mortalidad.

Incluido en ISI Web of knowledge, Index Medicus y Medline

nefrología

Volumen 37 • Suplemento 1 • 2017

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

resúmenes

XLVII Congreso Nacional
de la Sociedad Española de
Nefrología

6-9 de octubre de 2017

doi: 10.5604/nefrologia.practica.2017.09.001



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com

A. RÓDENAS GALVEZ¹, C. LOPEZ APERADOR², Y. RIVERO³, T. MONZÓN VAZQUEZ², G. ANTÓN³, A. TOLEDO GONZALEZ³, N. DIAZ NOVO³, M. LAGO ALONSO³, I. CHAMORRO BUCHELLI³, C. GARCIA-CANTÓN¹

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ²NEFROLOGÍA. ULPGC (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ³CENTRO HEMODIÁLISIS. AVERICUM TEL-DE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

Objetivo: Estimar la prevalencia de fragilidad en los pacientes en tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis en el área sur de Gran Canaria y estudiar los factores asociados a la misma.

Material y Método: Se realizaron dos test de fragilidad, el Fried Phenotype Frail Index (FPFI) y el Edmonton frail Scale (EFS) a la población prevalente en hemodiálisis. El primero define el fenotipo frágil en las esferas nutricional, fatiga, debilidad, lentitud y nivel de actividad. Mientras que el segundo incluye otras esferas como la cognitiva, psicológica, comorbilidad, dependencia y nivel de apoyo social.

De 284 pacientes prevalentes se incluyeron 277 pacientes, 7 pacientes fueron excluidos por declinar su participación o por no cumplir criterios de inclusión. Mediana de edad 65 años, 65,3% hombres, prevalencia de diabetes mellitus 57,4%, tiempo medio en hemodiálisis 50,4 meses.

Resultados: Según FPFI la prevalencia de fragilidad fue 41,2%, prefragilidad 44,4% y no fragilidad 14,4%. Se observa una asociación estadísticamente significativa con la edad (69,5/60,8/51,7; $p<0,001$), sexo femenino (53,1% vs 34,8%; $p<0,01$) y presencia de diabetes (50,9% vs 28%; $p<0,001$). La media del índice de comorbilidad de Charlson en los tres grupos era de 7,5/6,2/4,9; $p<0,001$.

Según EFS la prevalencia de fragilidad fue 29,6%, vulnerable 19,1% y no fragilidad 51,3%. Se observa una asociación estadísticamente significativa con la edad (69/63,9/59,2; $p<0,001$), sexo femenino (40,6% vs 23,8%; $p<0,01$) y presencia de diabetes (40,9% vs 14,4%; $p<0,001$). La media del índice de comorbilidad de Charlson en los tres grupos era 7,3/7,1/6; $p<0,001$.

Se observa una falta de concordancia entre ambos tests. De los pacientes frágiles con EFS el 82,9% son frágiles con el FPFI, un 17,1% prefrágiles y un 0% no frágiles. De los pacientes frágiles con FPFI el 59,6% son frágiles con el EFS, un 22,8% prefrágiles y un 17,5% no frágiles. Los pacientes no frágiles con el FPFI el 95% eran no frágiles con el EFS, el 5% prefrágiles y el 0% frágiles. Sin embargo de los pacientes no frágiles con el EFS, solo el 26,8% eran no frágiles con el FPFI, un 59,2% prefrágiles y un 14,1% frágiles.

Conclusiones: Se observa una alta prevalencia de fragilidad en los pacientes en hemodiálisis, esta prevalencia es mayor medida con el FPFI que con el EFS. La falta de concordancia entre ambos test puede ser explicada por las diferentes esferas de la fragilidad estudiadas con ambos test. En ambos test se encuentra una asociación de la fragilidad con la edad, el sexo femenino, la presencia de diabetes mellitus y la comorbilidad de los pacientes. Es necesario realizar mas estudios para establecer el valor pronóstico de estos test de fragilidad.

Financiado en parte por beca investigación I+E 124/16 COMLP

A. RÓDENAS GALVEZ¹, C. LOPEZ APERADOR², Y. RIVERO³, T. MONZÓN VAZQUEZ³, G. ANTÓN³, N. DÍAZ NOVO¹, E. BOSCH BENITEZ-PARODI⁴, A. TOLEDO GONZALEZ¹, M. LAGO ALONSO¹, C. GARCÍA-CANTÓN⁴

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (GRAN CANARIA), ²FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. ULPGC (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ³CENTRO HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (GRAN CANARIA), ⁴NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

Introducción y objetivos. El fenotipo frágil presenta una alta prevalencia en hemodiálisis, siendo un factor de mal pronóstico. Un componente principal de la fragilidad es la sarcopenia. Algunos de los ítems que contienen los tests de fragilidad miden la esfera de la debilidad o lentitud, cuyo desempeño podría estar afectado por la sarcopenia asociada a la fragilidad. Nuestro objetivo fue valorar la asociación entre fenotipo frágil y nivel de sarcopenia estimado por bioimpedancia en nuestra población prevalente en hemodiálisis.

Material y métodos. Se realizaron el Fried Phenotype Frail Index (FPFI) y el Edmonton Frail Scale (EFS) a nuestra población prevalente en hemodiálisis en el cuarto trimestre de 2016, a aquellos pacientes que no presentaban contraindicación se les realizó un test de composición corporal mediante Biomedancia eléctrica (BIA) multifrecuencia medida con el BCM (Fresenius Medical Care, Alemania) para medir el índice de tejido magro (ITM en kg/m²) como indicador de masa muscular y por tanto marcador de posible sarcopenia.

Se incluyeron 251 pacientes, media de edad 60 años, 63,9% hombres, 56,3% diabéticos, tiempo medio en diálisis 49,8 meses.

Resultados. Según FPFI 39% frágil, 46,6% prefrágil y 14,3% no frágil. Según EFS 29,1% frágil, 18,3% vulnerable y 52,6% no frágil. La media del ITM (kg/m²) fue de 11,9±3, significativamente mayor en hombres que en mujeres (12,9±3 vs 10,3±2,6 p<0,001). Se encontró una asociación entre ITM y cuartiles de edad. La media del ITM en los distintos grupos según FPFI fue, frágil: 10,8±3; prefrágil: 12,3±3; no frágil: 13,9±3; p<0,001. Según EFS, frágil: 10,8±2,6; vulnerable: 11,7±3,9; no frágil: 12,7±2,9; p<0,001. Cuando se analizó por separado hombres y mujeres, en los hombres la media del ITM era significativamente inferior en los grupos frágiles medidos por ambos test, en las mujeres mantenía la diferencia significativa en los grupos según el FPFI pero no según EFS. En el análisis multivariante se mantiene la relación significativa entre ITM y ambos test de fragilidad ajustando para edad, sexo e Índice de comorbilidad de Charlson, para FPFI -0,864 (IC95% -1,418 a -0,310; p<0,005) y para EFS -0,510 (IC95% -0,919 a -0,100; p<0,05).

Conclusiones. Se observa asociación entre el ITM por BIA y la fragilidad estimada por FPFI y EFS, lo cual apoya la importancia de la sarcopenia en el fenotipo frágil. Esa asociación es independiente del sexo, la edad o la comorbilidad. Se necesitan más estudios para evaluar esta asociación y sus implicaciones pronósticas así como el impacto que las intervenciones nutricionales y de ejercicio físico destinadas a aumentar la masa muscular podrían tener en la fragilidad. Trabajo financiado en parte por beca investigación I+E 124/16 COMLP.



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

A RÓDENAS GALVEZ, C LOPEZ APERADOR, Y RIVERO, T
MONZÓN VAZQUEZ, G ANTÓN, A TOLEDO GONZALEZ, N DIAZ
NOVO, M LAGO ALONSO, I CHAMORRO BUCHELLI, C GARCIA-
CANTÓN

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

**"PREVALENCIA DE FRAGILIDAD EN LA POBLACIÓN EN
HEMODIÁLISIS EN EL ÁREA SUR DE GRAN CANARIA."**

en el XLVII CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N., celebrado
en Burgos del 6 al 9 de octubre de 2017.

07 Ref.11786

Burgos, a 9 de octubre de 2017



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

A RÓDENAS GALVEZ, C LOPEZ APERADOR, Y RIVERO, T
MONZÓN VAZQUEZ, G ANTÓN, N DIAZ NOVO, E BOSCH
BENITEZ-PARODI, A TOLEDO GONZALEZ, M LAGO ALONSO, C
GARCÍA-CANTÓN

Han presentado la Comunicación Oral titulada:

**"SARCOPENIA ASOCIADA A FRAGILIDAD EN HEMODIÁLISIS
VALORACIÓN MEDIANTE BIOIMPEDANCIA ELECTRICA."**

en el XLVII CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N., celebrado
en Burgos del 6 al 9 de octubre de 2017.

081 Ref.11837

Burgos, a 9 de octubre de 2017



Incluida en ISI Web of knowledge, Index Medicus y Medline

nefrología

Volumen 38 - Suplemento 1 - 2018

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

resúmenes

XLVIII Congreso Nacional
de la Sociedad Española de
Nefrología

16-19 de noviembre de 2018

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2018.Nov.n38.v51



Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología
Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com

298 ASOCIACIÓN ENTRE VISITAS A SERVICIOS DE URGENCIA HOSPITALARIA, TASA DE INGRESOS HOSPITALARIOS Y MORTALIDAD CON LOS ÍNDICES DE FRAGILIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

C. GARCÍA CANTÓN¹, A. RÓDENAS GÁLVEZ², N. ESPARZA MARTÍN³, C. LÓPEZ APERADOR⁴, T. MONZÓN VÁZQUEZ⁵, G. ANTÓN PÉREZ⁶, R. GUERRA RODRÍGUEZ⁷, A. RAMÍREZ PUGA⁸, E. FERNÁNDEZ TAGARRO⁹, A. TOLEDO GONZÁLEZ¹⁰

¹NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ²NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ³HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁴HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁵HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁶HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁷HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁸HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁹HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ¹⁰HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

Introducción: La fragilidad se ha definido como un estado de aumento de la vulnerabilidad a situaciones de estrés que aumenta el riesgo de evolución desfavorable hacia la discapacidad, hospitalización y fallecimiento.

Objetivos: Relacionar la presencia de fragilidad medida por el Fried Phenotype Frail Index (FPFI) y la Edmonton Frail Scale (EFS) con la frecuencia de los siguientes eventos en pacientes en hemodiálisis: visitas a urgencias, tasa de hospitalización y mortalidad.

Material y métodos: Se realizaron los índices de fragilidad a los pacientes prevalentes en hemodiálisis en nuestra área sanitaria, se midió simultáneamente el índice de comorbilidad de Charlson (ICH) y se realizó un seguimiento durante 12 meses registrándose el número de eventos objeto de estudio. Se incluyeron 277 pacientes, 65,7% hombres, mediana edad 65 años, 57,4% diabéticos, con una media de 50,4 meses en hemodiálisis.

Resultados: 217 pacientes completan los 12 meses de seguimiento, 16 reciben trasplante renal, 42 fallecen y 2 perdida por traslado. media de seguimiento 10,85 meses. 114 pacientes (41,2%) son frágiles con FPFI, 82 pacientes (29,6%) son frágiles con el EFS. Se registraron un total de 518 visitas a urgencias en 178 de los 277 pacientes. El número de visitas a urgencias paciente/mes (u.p.m.) fue significativamente mayor en los pacientes frágiles medidos con ambos índices frente a los pacientes no frágiles. FPFI u.p.m. no frágiles 0,1348 vs frágiles 0,2779; $p < 0,001$, EFS u.p.m. no frágiles 0,1424 vs frágiles 0,3155; $p < 0,001$. La u.p.m. de pacientes con ICH mayor/igual 6 fue de 0,2142; $p < 0,05$. Se registraron un total de 154 ingresos hospitalarios en 105 de los 277 pacientes con un total de 1446 días de ingreso. La media de hospitalización por paciente/mes (m.h.p.m.) fue significativamente mayor en los pacientes frágiles con ambos índices. FPFI m.h.p.m. no frágiles 0,045 vs frágiles 0,084; $p < 0,005$, EFS m.h.p.m. no frágiles 0,0512 vs frágiles 0,0861; $p < 0,005$. No se observó diferencia significativa en la t.h.p.m. entre los pacientes con ICH menor o mayor/igual 6. Fallecen un 11% de pacientes no frágiles frente a un 21% de los pacientes frágiles con el FPFI; $p < 0,05$. Fallecen un 10,3% de pacientes no frágiles frente a un 26,8% de pacientes frágiles con el EFS; $p < 0,001$. No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de muertes según ICH 10,3% vs 17,8%.

Conclusiones: La presencia de fragilidad en los pacientes en hemodiálisis se asocia a una mala evolución a corto plazo medida por la frecuencia de visitas a servicios de urgencias, la tasa de hospitalización y la mortalidad a un año. Nuestros resultados sugieren que los índices de fragilidad podrían ser mejores predictores de mala evolución que los índices de comorbilidad.

264 PARADOJA DE LA OBESIDAD EN HEMODIÁLISIS, RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD A CORTO PLAZO Y OBESIDAD VALORADA POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) E ÍNDICE DE TEJIDO GRASO (ITG) POR BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA

Y. RIVERO VIERA¹, A. RÓDENAS GÁLVEZ², N. ESPARZA MARTÍN³, C. LÓPEZ APERADOR⁴, M. LAGO ALONSO⁵, E. BOSCH BENÍTEZ-PARODI⁶, S. FERNÁNDEZ GRANADOS⁷, G. PÉREZ SUÁREZ⁸, E. BATISTA GARCÍA⁹, C. GARCÍA CANTÓN¹⁰

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ²NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ³NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁴NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁵NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁶NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁷NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁸NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ⁹NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA); ¹⁰NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

Introducción: En pacientes en hemodiálisis se ha descrito la paradoja de la obesidad como la menor mortalidad global de los pacientes con mayor IMC. Sin embargo se ha discutido si el IMC es un buen indicador del exceso de tejido adiposo en esta población.

Objetivo: Nos proponemos relacionar IMC con mortalidad a corto plazo de nuestra población en hemodiálisis, ver relación del IMC con ITG medido por bioimpedancia espectroscópica (BCMfresenius) y la relación de este con mortalidad.

Material y método: Estudio transversal en 252 pacientes prevalentes en hemodiálisis, mediana de edad 65 años, 64,3% hombres, 56,3% diabéticos. se registró basalmente IMC, parámetros clínicos y demográficos y se realizó estudio de composición corporal mediante BCM fresenius, se realizó un seguimiento a 12 meses registrando mortalidad o salida de hemodiálisis por trasplante u otra causa. Se consideraron los criterios de la OMS para sobrepeso y obesidad por IMC y para el ITG se consideró bajo por debajo del percentil 10, normal entre el percentil 10-90 y alto por encima del percentil 90 para sexo y edad según población de referencia.

Resultados: La tabla 1 muestra los resultados clínicos por grupos según el IMC, en la misma se muestra una menor mortalidad en los pacientes obesos y con sobrepeso, también observamos una aceptable correspondencia entre el IMC y la masa de tejido adiposo y el ITG medido por BCM. Observamos una buena correlación entre el IMC y ITG en ambos sexos: mujeres $r = 0,914$; $p < 0,001$, hombres $r = 0,832$; $p < 0,001$. La mortalidad en los diferentes grupos según percentil de ITG fue: percentil < 10 , mortalidad 55,6%; percentil 10-90, mortalidad 18,2%; percentil > 90 , mortalidad 5,6%; $P < 0,001$

Conclusión: Se observa la paradoja de obesidad, con menor mortalidad en el grupo con mayor IMC a pesar de presentar dicho grupo un mayor porcentaje de diabéticos y un mayor índice de comorbilidad.

Observamos una buena correlación entre IMC e ITG. Los pacientes con mayor ITG presentan también menor mortalidad.

	Clasificación según IMC				P
	Delgado	Normal	Sobrepeso	Obesidad	
	N=6	N=80	N=101	N=65	
Fallecen	2 (33,3%)	19 (23,8%)	13 (12,9%)	4 (6,2%)	$P < 0,05$
Masa de tejido adiposo (BCM)	11,2±8 Hombre	21,2±8 Hombre	31,2±7 Hombre	43,2±12 Hombre	$P < 0,001$
ITG (BCM)	12,9±13 Mujer	22,9±5 Mujer	31,2±5 Mujer	45,2±10 Mujer	$P < 0,001$
ITG (BCM)	5±3 Hombre	10,1±4 Hombre	14,5±3 Hombre	19,5±5 Hombre	$P < 0,001$
ITG Percentil %	33/67/0	9/85/6	0/71/29	0/15/85	$P < 0,001$
% Hombre	50	61,3	73,3	58	
Media edad (años)	49,5	61,4	64,1	64,6	
Meses diálisis	53,5	55,4	50,1	42,2	
% Diabéticos	50	37,5	60,4	73,8	$P < 0,001$
Ind Charlson	5,3	6	6,7	7	

A. RÓDENAS GÁLVEZ¹, Y. RIVERO VIERA¹, C. LÓPEZ APERADOR², S. FERNÁNDEZ GRANADOS¹, G. ANTÓN PÉREZ¹, T. MONZÓN VÁZQUEZ², S. SURIA GONZÁLEZ¹, R. GUERRA RAMÍREZ¹, N. VEGA DÍAZ³, C. GARCÍA CANTÓN⁴

¹NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ²NEFROLOGÍA. UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ³HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ⁴HEMODIÁLISIS. AVERICUM TELDE (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA), ⁵NEFROLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR NEGRÍN (LAS PALMAS DE GRAN CANARIA)

Introducción: La fragilidad ha sido descrita como un estado de vulnerabilidad altamente prevalente en los pacientes en hemodiálisis, uno de los componentes de la fragilidad lo constituye la sarcopenia. Nuestro objetivo fue relacionar los índices de fragilidad en hemodiálisis con los valores de masa muscular estimados por BIVA.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal observacional en 168 pacientes prevalentes en hemodiálisis, 64,9% hombres, 56,5% diabéticos, mediana de edad 64 años, una mediana de 32,9 meses en diálisis, se estimó prevalencia de fragilidad mediante el Fried Phenotype Frail Index (FFPI) y el Edmonton Frailty Scale (EFS) y se relacionó con los parámetros de composición corporal obtenidos mediante BIVA realizado por el analizador modelo EFG y electrodos Biatrodos de AKERN. Se estimaron los valores de masa magra (FFM), masa grasa (FM), índice de masa magra (FFMI), índice de masa grasa (FMI), masa muscular (MM), masa muscular esquelética (SM), índice de músculo esquelético (SMI) y masa muscular esquelética apendicular (ASMM) mediante los algoritmos aportados por el software Bodygram plus propiedad del fabricante.

Resultados: 32,7% de los pacientes eran frágiles según FFPI y el 20,8% según EFS. La tabla adjunta muestra los valores de composición corporal mediante BIVA en los pacientes frágiles y no frágiles según ambos tests utilizados. En la misma se observa unos valores significativamente menores de FFM, MM, SM, SMI y ASMM en los pacientes frágiles con ambos tests.

En el análisis multivariante introduciendo los parámetros MM, SM, SMI, ASMM, edad y sexo la fragilidad según ambos test se asoció a mayor edad, menor MM, SM y ASMM.

Conclusiones: Se encuentra una asociación entre la condición de fragilidad de los pacientes en hemodiálisis y las medidas indirectas de valoración de la masa muscular mediante BIVA. Se necesitan más estudios para establecer la utilidad de la BIVA en la valoración de la sarcopenia asociada a fragilidad.

Tabla 1.

	total	Fragilidad según PFI			Fragilidad según EFS		
	n=168	Si n=55	No n=113	Sig.	Si n=35	No n=133	Sig.
FM	24,5	26,4	22,3	P<0,05	24,6	24,3	n.s.
FFM	54,2	49,8	56,4	P<0,05	47,4	55,8	P<0,005
FMI	8,6	10,2	7,9	P<0,005	9,9	8,5	P<0,05
FFMI	19,2	18,3	19,4	n.s.	18,1	19,5	P<0,05
MM	33,5	29,9	35,6	p>0,005	25,8	35,4	P<0,001
SM	25,6	23,1	26,7	P<0,005	21,7	26,7	P<0,001
SMI	9,1	8,6	9,3	P<0,05	8,1	9,3	P<0,005
ASMM	20,4	19,3	21,1	P<0,05	17,8	21	P<0,005

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

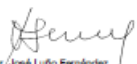
C GARCIA CANTÓN, A RÓDENAS GÁLVEZ, N ESPARZA MARTÍN, C LÓPEZ APERADOR, T MONZÓN VÁZQUEZ, G ANTÓN PÉREZ, R GUERRA RODRÍGUEZ, A RAMÍREZ PUGA, E FERNÁNDEZ TAGARRO, A TOLEDO GONZÁLEZ

Han presentado la Comunicación E-póster titulada:

"ASOCIACIÓN ENTRE VISITAS A SERVICIOS DE URGENCIA HOSPITALARIA, TASA DE INGRESOS HOSPITALARIOS Y MORTALIDAD CON LOS ÍNDICES DE FRAGILIDAD EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS."

en el XLVIII CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N. y IX CONGRESO IBEROAMERICANO DE NEFROLOGÍA, celebrado en Madrid del 16 al 19 de noviembre de 2018.

Madrid, a 19 de noviembre de 2018


Dr. José Lluís Fernández
Presidente del Comité Organizador


Dra. M. Dolores del Pino y Pino
Presidenta de la S.E.N.

EG4 Ref.12097

SECRETARÍA TÉCNICA: Secretaría de la S.E.N.
Tfno. +34 942 230902 - Fax: +34 942 231058
e-mail: seninfo@senefro.org
Web: www.senefro.org/congreso2018



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

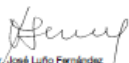
Y RIVERO VIERA, A RÓDENAS GÁLVEZ, N ESPARZA MARTÍN, C LÓPEZ APERADOR, M LAGO ALONSO, E BOSCH BENÍTEZ-PARODI, S FERNÁNDEZ GRANADOS, G PÉREZ SUÁREZ, F BATISTA GARCÍA, C GARCÍA CANTÓN

Han presentado la Comunicación Póster titulada:

"PARADOJA DE LA OBESIDAD EN HEMODIÁLISIS, RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD A CORTO PLAZO Y OBESIDAD VALORADA POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) E ÍNDICE DE TEJIDO GRASO (ITG) POR BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA."

en el XLVIII CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N. y IX CONGRESO IBEROAMERICANO DE NEFROLOGÍA, celebrado en Madrid del 16 al 19 de noviembre de 2018.

Madrid, a 19 de noviembre de 2018


Dr. José Lluís Fernández
Presidente del Comité Organizador


Dra. M. Dolores del Pino y Pino
Presidenta de la S.E.N.

P235 Ref.12098

SECRETARÍA TÉCNICA: Secretaría de la S.E.N.
Tfno. +34 942 230902 - Fax: +34 942 231058
e-mail: seninfo@senefro.org
Web: www.senefro.org/congreso2018



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Certificamos que:

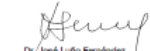
A RÓDENAS GÁLVEZ, Y RIVERO VIERA, C LÓPEZ APERADOR,
S FERNÁNDEZ GRANADOS, G ANTÓN PÉREZ, T MONZÓN
VÁZQUEZ, S SURIA GONZÁLEZ, R GUERRA RAMÍREZ, N
VEGA DÍAZ, C GARCÍA CANTÓN

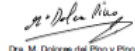
Han presentado la Comunicación Póster titulada:

**"FRAGILIDAD Y SARCOPENIA EN HEMODIÁLISIS: VALORACIÓN DE
LA MASA MUSCULAR MEDIANTE BIOIMPEDANCIA
MONOFRECUENCIA VECTORIAL (BIVA)"**

en el XLVIII CONGRESO NACIONAL DE LA S.E.N. y IX
CONGRESO IBEROAMERICANO DE NEFROLOGÍA,
celebrado en Madrid del 16 al 19 de noviembre de 2018.

Madrid, a 19 de noviembre de 2018


Dr. José Lluís Fernández
Presidente del Comité Organizador


Dra. M. Dolores del Pino y Pino
Presidenta de la S.E.N.

P2344 Rec.1.23449

SECRETARÍA TÉCNICA: Secretaría de la S.E.N.
Tfno. +34 942 230902 - Fax: +34 942 231058
e-mail: seninfo@sen.es
Web: www.sen.es/congresos2018



Ana Cristina Rodenas-Galvez
C/ Juan Manuel Duran N°33, 3° C
Las Palmas de Gran Canaria 35017
Spain

September 2018

We hereby declare that Dr Ana Cristina Rodenas-Galvez presented the abstract below as a poster at the 55th ERA-EDTA Congress, held in Copenhagen, Denmark between May 24 and 27, 2018, in collaboration with the Danish Society of Nephrology:

"ASSOCIATION OF HOSPITALIZATION AND MORTALITY WITH FRAILTY AND COMORBIDITY INDEXES IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS"

by Cesar Garcia-Canton^{1,2}, Ana C. Rodenas-Galvez¹, Celia Lopez-Aperador³, Yalza Rivero¹, Tania Monzon³, Gloria Anton³, Ernesto Fernandez-Tagarro¹, Saulo Fernandez¹, Selene Gonzalez¹, Santiago Surta¹,

¹Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

²Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

³Avericum, Hemodialysis, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

Presentation number: FP661

Sincerely,



Prof. Danilo Fliser
Chair, ERA-EDTA Paper Selection Committee

Ana Cristina Rodenas-Galvez
C/ Juan Manuel Duran N°33, 3° C
Las Palmas de Gran Canaria 35017
Spain

September 2018

We hereby declare that Dr Ana Cristina Rodenas-Galvez presented the abstract below as a poster at the 55th ERA-EDTA Congress, held in Copenhagen, Denmark between May 24 and 27, 2018, in collaboration with the Danish Society of Nephrology.

"LEAN TISSUE INDEX MEASURED WITH BIOIMPEDANCE (BIA) AND STRENGTH AND PHYSICAL PERFORMANCE TESTS ASSOCIATED WITH SARCOPENIA IN A HEMODIALYSIS POPULATION."

by Cesar Garcia-Canton^{1,2}, Ana C. Rodenas-Galvez¹, Celia Lopez-Aperador³, Yalza Rivero¹, Tania Monzon³, Gloria Anton³, Mar Lago¹, Ana Ramirez¹, Rita Guerra¹, Agustin Toledo¹.

¹Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

²Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

³Avericum, Hemodialysis, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

Presentation number: SP663

Sincerely,



Prof. Danilo Fliser
Chair, ERA-EDTA Paper Selection Committee

Ana Cristina Rodenas-Galvez
C/ Juan Manuel Duran N°33, 3° C
Las Palmas de Gran Canaria 35017
Spain

September 2018

We hereby declare that Dr Ana Cristina Rodenas-Galvez presented the abstract below as a poster at the 55th ERA-EDTA Congress, held in Copenhagen, Denmark between May 24 and 27, 2018, in collaboration with the Danish Society of Nephrology:

"FRAILITY, COMORBIDITY INDEXES AND THE ANNUAL FREQUENCY OF VISITS TO HOSPITAL EMERGENCY SERVICE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS"

by Cesar Garcia-Canton^{1,2}, Ana C. Rodenas-Galvez¹, Celia Lopez-Aperador², Yaiza Rivero¹, Tania Monzon³, Gloria Anton³, Fatima Batista¹, Ingrid Auyanet¹, German Perez¹, Noemi Esparza¹,

¹Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

²Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Nephrology, Las Palmas de Gran Canaria, Spain,

³Averium, Hemodialysis, Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

Presentation number: FP671

Sincerely,



Prof. Danilo Fliser
Chair, ERA-EDTA Paper Selection Committee



ÍNDICES DE FRAGILIDAD EN HEMODIÁLISIS: RELACIÓN CON VISITAS A URGENCIAS, TASA DE HOSPITALIZACIÓN Y MORTALIDAD.

A Ródenas Gálvez, Y Rivero, C López, M Lago, E Bosch, T Monzón, G Antón, S Fernández, A Ramírez, R Guerra, I Auyanet, E Fernández, G Pérez, F Batista, N Esparza, S Suria, A Toledo, C García Cantón.



COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
INSULAR-MATERO INFANTIL DE GRAN
CANARIA.

PUBLICACIONES EN REVISTAS INDEXADAS DE DIFUSIÓN INTERNACIONAL.

García Cantón C, Ródenas Gálvez A, López Aperador C, Rivero Y, Díaz N, Antón G, Esparza N. Frailty prevalence and associated factors in hemodialysis patients. *Nefrología* 2019;32:204-206.

García Cantón C, Ródenas A, López Aperador C, Rivero Y, Antón G, Monzón T, Díaz N, Vega N, Loro JF, Santana A, Esparza N. Frailty in hemodialysis and prediction of short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services. *Renal Failure* 2019;41:567-575.

Frailty prevalence and associated factors in hemodialysis patients[☆]

Prevalencia de fragilidad y factores asociados en pacientes en programa de hemodiálisis

Dear Editor,

Frailty has been defined as a syndrome or state of deterioration and increased vulnerability to situations of stress which occurs with ageing. It is characterised by weakness and diminishing of functional biological reserves, which leads to an increased risk of further deterioration towards disability, hospitalisation and death.^{1,2} Frailty is not the same as disability and comorbidity; although the three concepts are closely related and affect each other, they do not always coexist.³

Although frailty has been defined as generally associated with advanced age and ageing, there are conditions and diseases that cause changes similar to ageing which can lead to a state of frailty at younger ages, and one of these situations is chronic kidney disease.⁴⁻⁶ The prevalence of frailty in patients on haemodialysis has been estimated by different studies at 26-73%.^{7,8} The huge variability can be explained by differences in the populations studied and the different tools used to assess frailty.^{9,10} In Spain, no studies have been published to date on the prevalence of frailty in patients on haemodialysis.

Our aim was to estimate the prevalence of frailty in patients on haemodialysis in the southern health area of Gran Canaria and to study some of the associated demographic, clinical and analytical factors. We designed a cross-sectional study of 277 patients on haemodialysis, estimating frailty using the Fried Frailty Phenotype Index (FFPI) and the Edmonton Frail Scale (EFS). The FFPI is a standardised five-item scale that measures weakness, slow gait speed, exhaustion, low physical activity

and weight loss. The EFS contains 11 items that also measure other spheres of frailty, such as cognitive, psychological and social factors. We collected demographic and clinical data, the Charlson comorbidity index and analytical parameters. Patients were then followed up for a year to assess mortality rates according to frailty.

The prevalence of frail patients with the FFPI was 41.2% and, with the EFS, 29.6%. Fig. 1 shows graphs of the prevalences found with both tests. We found a lack of consistency between the scales; of patients frail with EFS, 83% were frail with FFPI and 17% pre-frail, and of patients frail with FFPI, 60% were frail with EFS and 40% vulnerable or non-frail. The EFS classified a larger number of patients as non-frail, while the FFPI classified a larger number as pre-frail. It is difficult in a cross-sectional study to determine the reason and the prognostic implications of this lack of consistency, but it could be a result of the different spheres of frailty measured by each of the tests.

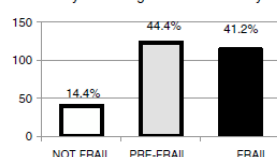
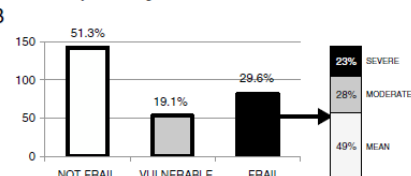
Table 1 shows the main demographic, clinical and analytical characteristics according to the results of the two tests. We can see that there is an association between frailty and other clinical data suggesting poor prognosis, such as advanced age, diabetes mellitus, a higher Charlson comorbidity index and being female. Among the analytical parameters, a slight but statistically significant decrease in haemoglobin, albumin and uric acid was found in the pre-frail and frail groups with respect to the non-frail. We found no differences between groups in the parameters of bone-mineral metabolism or lipid profile. There was a significant decrease in CPK with frailty, which may reflect a decrease in muscle mass due to

DOI of original article:
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.012>.

[☆] Please cite this article as: García-Cantón C, Ródenas Gálvez A, Lopez Aperador C, Rivero Y, Díaz N, Antón G, et al. Prevalencia de fragilidad y factores asociados en pacientes en programa de hemodiálisis. Nefrología. 2019;39:204-206.

Table 1 – Demographic, clinical and analytical characteristics.

	Fried Frailty Phenotype Index				Edmonton Frail Scale			
	Not frail	Pre-frail	Frail	p	Not frail	Vulnerable	Frail	p
Age	52	62	71	<0.001	62	65	71	<0.001
Percentage of males	77.5	70.7	55.3	<0.01	71.8	67.9	52.4	<0.05
Percentage with diabetes	37.5	51.2	71.1	<0.001	43	32.3	79.3	<0.001
Charlson Index	4.7	5.9	7.9	<0.001	5.6	6.7	8	<0.001
Months RRT	30.6	28.3	49.1	<0.05	29	33	50	n.s.
BMI	26.5	27	27	n.s.	27	27	26	n.s.
Haemoglobin	11.8	11.3	11.4	<0.05	11.7	11.3	11.1	<0.01
Albumin	3.7	3.6	3.5	<0.001	3.7	3.5	3.5	<0.01
Uric acid	6.6	6.4	5.7	<0.001	6.4	6.5	5.6	<0.001
Calcium	8.7	8.8	8.9	n.s.	8.8	8.9	8.8	n.s.
Phosphorus	4.7	4.3	4.2	n.s.	4.4	4.5	4	<0.05
iPTH	262	275	249	n.s.	277	225	272	n.s.
CPK	104	82	56	<0.001	91	67	50	<0.001
Total cholesterol	132	145	140	n.s.	147	140	135	n.s.
Triglycerides	130	139	112	n.s.	130	126	113	n.s.
Potassium	5.4	5.3	5.3	n.s.	5.3	5.5	5.3	n.s.
C-reactive protein	0.32	0.42	0.6	<0.05	0.41	0.61	0.48	n.s.
NT-proBNP	2637	3230	6944	<0.001	3122	6523	7599	<0.001
RDW	14.6	15.4	16	<0.001	15.1	15.6	16.3	<0.005

A Frailty according to the Fried Frailty Phenotype Index.**B** Frailty according to the Edmonton Frail Scale.**Fig. 1 – Prevalence of frailty according to the Fried Frailty Phenotype Index (A) and the Edmonton Frail Scale (B).**

frailty-associated sarcopenia. We also found an increase in certain analytical parameters described as markers of poor prognosis for their relationship with inflammation or overhydration, such as C-reactive protein, NT-proBNP and red cell distribution width.

At one-year follow-up, the mortality rate was 21.1% in frail patients versus 11% in pre-frail and non-frail patients with the FFPI ($p < 0.05$). With the EFS, the mortality rate was 26.8% in frail patients compared to 10.3% in vulnerable and non-frail patients ($p < 0.001$).

In conclusion, we found a high prevalence of frailty in patients on haemodialysis. Frailty is associated with poor short-term outcomes. However, we found a lack of consistency between the tests used to measure frailty, and further studies

are therefore necessary to validate the frailty tests in patients on haemodialysis, determine their prognostic value and establish the impact of possible therapeutic measures to reverse frailty in this group of patients.

Funding

This study was funded in part by a grant from the *Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas* [Official College of Physicians of Las Palmas] 21st invitation for grant application proposals for research projects and work placements.

REFERENCES

- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752–62.
- Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15 Suppl.:1–29.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56A: M146–56.
- Reese PP, Cappola AR, Shults J, Townsen RR, Gadegbeku CA, Anderson C, et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;38: 307–15.
- Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:337–51.
- Portillo Franco ME, Tormero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2016;30:609–15.
- Johansen KL, Dalrymple LS, Glidden D, Delgado C, Kaysen GA, Grimes B, et al. Association of performance-based and self-reported function-based definitions of frailty with mortality among patients receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:626–32.

8. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, Kaye GA, Kornak J, Grimes B, et al. Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: A US renal data system special study. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:381-9.
9. Van Loon IN, Goto NA, Boereboom FT, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. Frailty screening tools for elderly patients incident to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1480-8, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.11801116>.
10. Bohm C, Storsley L, Tangri N. The assessment of frailty in older people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:498-504.

César García-Cantón ^{a,b,*}, Ana Ródenas Gálvez ^a,
Celia Lopez Aperador ^b, Yaiza Rivero ^a, Noa Díaz ^a,
Gloria Antón ^c, Noemi Esparza ^a

^a Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^b Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

^c Centro de Hemodiálisis Avericum, Las Palmas de Gran Canaria, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: cgarcan@gmail.com (C. García-Cantón).

2013-2514/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.011>

CLINICAL STUDY

 OPEN ACCESS Check for updates

Frailty in hemodialysis and prediction of poor short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services

Cesar Garcia-Canton^{a,b}, Ana Rodenas^a, Celia Lopez-Aperador^b, Yaiza Rivero^a, Gloria Anton^c, Tania Monzon^c, Noa Diaz^a, Nicanor Vega^d, Juan F. Loro^b, Angelo Santana^e and Noemi Esparza^a

^aDepartment of Nephrology, Insular University Hospital of Gran Canaria, Gran Canaria, Spain; ^bFaculty of Health Sciences, University of Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, Spain; ^cAvericum Dialysis Center, Gran Canaria, Spain; ^dDepartment of Nephrology, University Hospital of Gran Canaria Dr Negrin, Las Palmas, Spain; ^eFaculty of Mathematics, University of Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, Spain

ABSTRACT

Background: Frailty is an aging-associated state of increased vulnerability, which raises the risk of adverse outcomes. Chronic kidney disease is associated with higher prevalence of frailty. Our aim was to estimate frailty prevalence in a hemodialysis population and its influence on short-term outcomes.

Design: Observational prospective longitudinal study of 277 prevalent hemodialysis patients. Frailty was estimated through the Edmonton Frail Scale (EFS). Demographic and clinical data, comorbidity index, and laboratory parameters were recorded. A 29-month follow-up was conducted on mortality, including hospitalization, and visits to hospital emergency services in the first 12 months of this period.

Results: According to the EFS, 82 patients (29.6%) were frail, 53 (19.1%) were vulnerable, and 142 (51.3%) were non-frail. During follow-up, 58.5% frail patients, 30.2% vulnerable, and 16.2% non-frail ones died ($p < .005$). In the analysis of survival using an adjusted Cox model, a higher hazard of mortality was observed in frail than in non-frail patients (HR 2.34; 95% CI 1.39–3.95; $p = .001$). During follow-up the hospitalization rate was 852 episodes/1000 patient-years for frail patients, 784 episodes/1000 patient-years for vulnerable patients, and 417 episodes/1000 patient-years for non-frail patients ($p = .0005$). The incidence ratio of visits to emergency services was 3216, 1735, and 1545 visits/1000 patient-years for each group ($p < .001$).

Conclusions: Hemodialysis patients present high frailty prevalence. Frailty is associated with poor short-term outcomes and higher rates of mortality, visits to hospital emergency services, and hospitalization.

ARTICLE HISTORY

Received 16 December 2018
Revised 19 May 2019
Accepted 31 May 2019

KEYWORDS

Hemodialysis; frailty;
outcome; mortality;
hospitalization

Introduction

Frailty has been defined as a deterioration syndrome or state of increased vulnerability to stressful situations, resulting from aging-associated decline, characterized by a reduction in biological functional reserves, which raises the risk of poor outcomes such as the progression of disease, disability, hospitalization, and death [1–3]. Frailty is closely related to disability, dependence, and comorbidity, although these are different concepts, which do not always coexist [4].

Although frailty has been generally defined in association with advanced age, certain conditions that produce changes similar to aging may lead to a frailty state at younger ages. One of these conditions is chronic

kidney disease [5,6]. Some studies have estimated 21–73% frailty prevalence in hemodialysis patients [7,8]. Such a large variability can be accounted for by differences in the studied populations or in the tools used to assess frailty. Tools have been classified into three types: those assessing the frailty phenotype through physical tests, subjective scales applied by healthcare staff and multi-domain scales evaluating further frailty dimensions such as cognitive, psychological, and social ones [9,10].

Some studies have established an association between frailty in hemodialysis and poor prognosis, leading to hospitalization, and death. In most of these studies, frailty was assessed through the presence of a frail phenotype as in the Fried Phenotype Frailty

CONTACT Cesar Garcia-Canton  cgarcan@gmail.com  Department of Nephrology, Insular University Hospital of Gran Canaria, Pintor Daniel Vazquez Diaz 8, Las Palmas de, Gran Canaria 35017, Spain

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Index, or through subjective scales like the Canadian Frailty Scale [11–13]. However, there is less experience in the use of multi-domain scales, like the Edmonton Frail Scale (EFS), in hemodialysis.

Our objective was to estimate frailty prevalence in a hemodialysis population using the EFS [14] – a simple assessment tool comprising eleven items focusing on different frailty dimensions, which can be applied in the clinical practice – and to evaluate the association with demographic, clinical, and laboratory variables, as well as, with poor short-term outcome assessed through visits to hospital emergency services, hospitalization episodes, and death.

Materials and methods

Design

We conducted a prospective, observational, and longitudinal study with patients on the hemodialysis program in the South Healthcare Area of Gran Canaria, Spain, which corresponds to a population of 375 000. To estimate frailty prevalence, a cross-section was established for prevalent patients in October 2016. Inclusion criteria were: patient older than 18 years, more than 3-month prevalence in hemodialysis and ability to understand the information provided and to sign an informed consent form. Exclusion criteria were: patient with an active neoplastic or infectious disease or hospitalized in the previous 3-month period due to infectious, cardiovascular, or surgical complications. Demographic and clinical data were collected through the electronic medical records. Baseline complete laboratory tests were conducted on mid-week pre-dialysis blood extraction samples using the standard laboratory determination methods in our center. The modified Charlson comorbidity index [15,16] was calculated for all patients included in the study.

Patients

Out of 294 available patients, 17 were excluded because they met the exclusion criteria, resulting in a final number of 277 patients included.

Frailty

To estimate frailty prevalence, patients were administered the EFS, which comprises 11 items distributed into nine domains: cognitive (evaluated through the clock-drawing test), general health status, dependence, social support, medication, nutrition, depression,

sphincter continence, and a physical test consisting of standing up and walking. Every item can be scored between 0 and 2, so that the global score varies from 0 to 17. Scores 0–5 correspond to non-frail, 6–7 to vulnerable, 8–9 to mild frail, 10–11 to moderate frail, and 12–17 to severe frail. For the statistical analysis, all frailty categories were grouped into frail: scores 8–17.

Follow up

A one-year follow-up was conducted, where all visits to hospital emergency services were recorded through the electronic medical records. Additionally, all hospital admissions, their cause and duration, were recorded. A follow-up of patients was conducted until April 2019 (29 months), recording all deaths and any other reason for abandoning the study before the end of the follow-up period.

Ethics

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Clinical Research Ethics Committee in our Center. All patients signed written informed consent before participating in the study.

Statistical analysis

Because the data did not follow a normal distribution, they were expressed as median and interquartile ranges (percentile 25 and 75, IQR) for continuous variables or as absolute frequency and percentages for qualitative variables. For comparison of qualitative variables between two or more groups, the Chi-squared test or the Fisher's exact test were used, depending on data distribution. For comparison of continuous variables between two or more groups, the Mann-Whitney U-test or the Kruskal-Wallis test were used, as applicable. For all qualitative and continuous variables we also calculated the *p* values for the trend between groups using the appropriate test. All statistical tests were considered bilateral and significance was considered for *p* values lower than .05.

Survival times of patients under different frailty conditions were evaluated by a longitudinal cohort study. The Kaplan-Meier method was used to examine crude survival in the three groups defined by their frailty status (frail, vulnerable, and non-frail). Cox proportional hazards regression was applied firstly to estimate unadjusted hazard ratios (HRs) in the three groups. Next, multidimensional Cox regression was

used to adjust for possible confounders. This was performed by entering all the variables potentially associated with survival into the model: Edmonton Frailty, age, sex, diabetes mellitus, months on dialysis, Charlson comorbidity index without age, body mass index (BMI), hemoglobin, albumin, prealbumin, T cholesterol, triglycerides, C reactive protein, uric acid, calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (iPTH), creatine kinase, potassium, and creatinine. After using the backward selection method, only the significant variables remained: Edmonton frailty, Charlson comorbidity index without age, BMI, albumin, and creatine kinase. The Cox modeling results were summarized with HRs for each variable, 95% confidence intervals, and associated *p* values.

A negative binomial regression model was used to model both the number of hospital admissions and the number of emergency visits during the period of patient follow-up as a linear function of frailty status and other possible influential variables. This model was used as an alternative to Poisson regression model for count data due to its ability to adapt to situations in which the average number of events and their variance are different, as in this case. Because events were counted over different time intervals for different individuals, duration of the follow-up period was included in the model as an offset variable. Results of the negative binomial regression models were summarized as incidence rate ratios for each variable, 95% confidence interval and corresponding *p* values. As in the case of survival times, the negative binomial model was used first to estimate unadjusted incidence rate ratios for each frailty level (considering non-frail as the reference level), and then a stepwise selection method was used to include possible confounders in the model and calculate adjusted incidence rate ratios.

In all cases, hypothesis testing was considered significant when the corresponding *p* values were less than .05.

All statistical analyses were conducted with statistical software R version 3.5.3 (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Results

The study included 277 patients of 65 years median age (IQR 53–73): 182 men (65.7%) and 95 women (34.3%), with 34.6 months median time in dialysis (IQR 15.6–74.5); 159 patients were diabetic (57.4%). The most frequent etiology of renal disease was diabetic nephropathy

(41.5%) followed by nephropathy of vascular origin (13%), interstitial nephropathy (8.3%), glomerular nephropathy (7.9%), ADPKD (7.9%), and nephropathy of other or unknown origin (the remaining 21.4%). The median Charlson index was 6 (IQR 5–8).

According to the EFS, 82 patients (29.6%) were frail, 53 patients (19.1%) were vulnerable, and 142 patients (51.3%) were non-frail. Among frail patients, 48.8% were mild frail, 28% were moderate frail, and 23.2% were severe frail. Figure 1 shows these results.

Table 1 shows demographic and laboratory variables for the different frailty groups. An association was found between frailty and certain variables often associated with poor prognosis, such as age, diabetes, high Charlson comorbidity index or female sex. Regarding laboratory parameters, we would like to highlight the association between frailty and lower hemoglobin, albumin, prealbumin, uric acid, phosphate, creatinine, and creatine kinase counts.

In the patient follow-up to April 2019, the mean follow-up time was 22 ± 9 months. In total, 145 patients (52.3%) completed the follow-up period, 87 (31.4%) died, 42 (15.2%) received a kidney transplant, and 3 (1.1%) were lost to follow-up after transferring to another medical center. The number of deaths was 48 patients in the frail group (58.5%), 16 in the vulnerable group (30.2%) and 23 in the non-frail group (16.2%). Figure 2 shows the Kaplan–Meier survival curves, with lower survival of frail than non-frail patients ($p < .001$). In the Cox model of patient survival, the unadjusted hazard rate of mortality for frailty, using the non-fragile group as a reference, was 1.8; 95% CI 0.94–3.5; $p = .075$ and 4.1; 95% CI 2.51–6.8; $p < .001$ for vulnerable and frail patients, respectively. When adjusted by the other significant variables for mortality, HR of frail compared to non-frail patients was 2.34; 95% CI 1.39–3.95; $p = .001$. Vulnerable patients did not show a significantly higher hazard than non-frail patients. The other

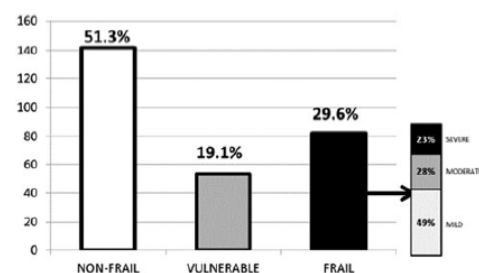
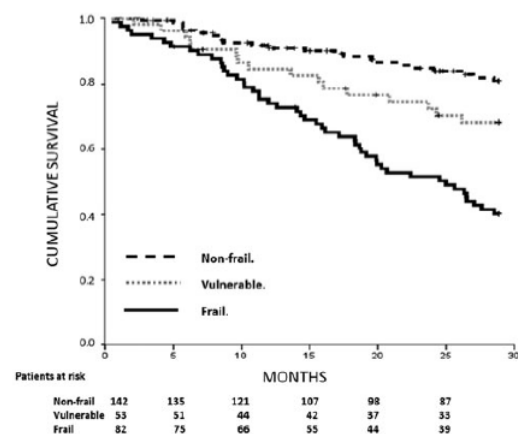


Figure 1. Prevalence of frailty among our hemodialysis population according to the Edmonton Frail Scale (EFS).

Table 1. Edmonton frail scale (EFS).

	Non-frail N = 142	Vulnerable N = 53	Frail N = 82	p Value for trend
Age	62 (50–69)	65 (54–76)	71 (63–78)	<.001
% Sex (male)	72.5	67.9	52.4	.003
% Diabetes	43	62.3	79.3	.001
Charlson comorbidity index	6 (4–7)	7 (4.5–9)	8 (6–10)	<.001
Months on dialysis	29 (15–67)	33 (17–78)	50 (21–82)	.047
Body mass index	27 (24–30)	27 (24–31)	26 (24–30)	.776
Hemoglobin, g/dL	11.7 (11–12.3)	11.3 (10.6–11.9)	11.1 (10.2–12)	.001
Glucose, mg/dL	109 (95–146)	114 (95–168)	138 (108–194)	.001
Albumin, g/dL	3.7 (3.4–3.8)	3.5 (3.3–3.8)	3.5 (3.2–3.8)	.001
Prealbumin, mg/dL	28 (24–33)	26 (21–31)	26 (20–30)	<.001
Uric acid, mg/dL	6.4 (5.4–7.3)	6.5 (5.3–7.1)	5.6 (5–6.3)	.001
Calcium, mg/dL	8.8 (8.2–9.3)	8.9 (8.5–9.2)	8.8 (8.4–9.3)	.550
Phosphate, mg/dL	4.4 (3.7–5.4)	4.5 (3.5–5.4)	4 (3.4–4.8)	.027
iPTH, pg/mL	277 (182–414)	225 (174–458)	272 (173–391)	.672
Creatin kinase, U/L	91 (58–143)	67 (50–107)	50 (29–82)	<.001
Creatinine, mg/dL	8.5 (6.4–10.4)	7.5 (6.1–9.7)	7.2 (5.6–8.3)	.001
T cholesterol, mg/dL	147 (121–175)	141 (124–156)	135 (112–163)	.033
Triglycerides, mg/dL	130 (92–191)	126 (95–181)	113 (80–181)	.121
Potassium, mM/L	5.3 (4.6–6.1)	5.5 (4.6–6.4)	5.3 (4.7–5.7)	.497
C reactive protein, mg/dL	0.41 (0.19–0.99)	0.61 (0.24–1.12)	0.48 (0.22–1.09)	.377

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves by frailty status. Log-Rank test *p* values <.001.

significant variables maintained in the model were the Charlson index without age, BMI, albumin level, and CPK (Figure 3).

Excluding hospitalization for kidney transplant, the rates of hospitalization/1000 patient-years were 852, 784, and 417 episodes for frail, vulnerable and non-frail patients, respectively. To compare the incidence ratio of hospitalization between the three groups, a negative binomial regression model was used. Table 2 shows that the rate of hospitalization is significantly higher in the frail and vulnerable patients than in the non-frail patients, both in the unadjusted model and the model adjusted for other significant variables. Table 3 shows the data corresponding to hospitalizations in the three groups. It can be observed that the number of hospitalization days per patient

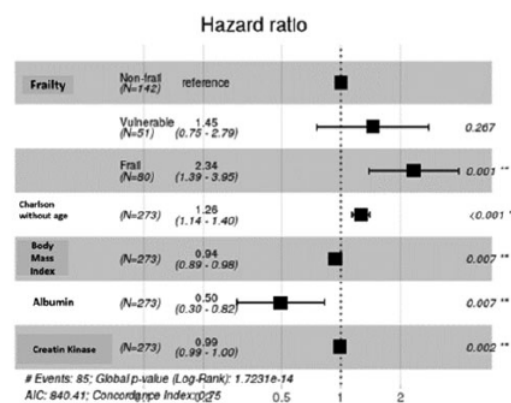


Figure 3. Multivariable Cox proportional hazards models of the association of frailty and mortality adjusted by Charlson Comorbidity Index without age, body mass index, serum albumin, and creatin kinase.

and year, and the mean duration of hospital stay per hospitalization episode, were higher in frail patients. Regarding hospitalization causes, non-frail patients showed higher tendency to hospitalization due to complications with dialysis access and surgical interventions; while frail patients showed higher tendency to hospitalization due to infectious or cardiovascular complications. Additionally, bone fractures as the cause of hospitalization appeared in this group, but not in the others.

The rates of visits to emergency services were 3216, 1735, and 1545 visits/1000 patient-years for frail, vulnerable and non-frail patients, respectively. To compare the rate of visits to hospital emergency services between the three groups, a univariate negative

binomial regression model and a multivariate model adjusted for other significant explanatory variables were used.

Table 4 shows the results, in which the rate of visits to hospital emergency services among frail patients is almost twice that of non-frail patients and the difference is statistically significant after adjusting for other variables ($p = .0002$).

Discussion

While there is no consensus on the definition of frailty, it is currently recognized that frailty is an age-associated status of reduced resilience and increased vulnerability to stressful situations, characterized by weakness and lower biological functional reserves, which entails higher risk of unfavorable outcomes toward disability, hospitalization, and death [1,2,17]. Although it is closely related to sarcopenia, dependence, comorbidity, and disability, and these situations influence each other, they do not always coexist [18].

Although frailty was initially defined as associated with aging, situations have been described, such as chronic kidney disease, which may not only increase its prevalence at advanced ages, but also result in earlier onset [5–7,19].

Large differences in the prevalence of frailty in hemodialysis patients found in previous studies may be due to several reasons, such as differences in the study populations in terms of age, morbidity, and inclusion of prevalent or incident patients. However, they may also be due to differences in the methods used to detect frailty. In general, three frailty-detection tests are used: those based on the description of a frail phenotype through physical tests, such as the one described by Fried [4]; those based on subjective assessment scales, such as the Frailty Score developed by Rockwood in Canada [20], and multi-domain tools that explore various frailty dimensions such as cognitive state, degree of dependence, psychological dimension, social support, or physical dimension, e.g., the Groningen Frailty Indicator [21], the Tilburg Frailty Indicator [22], and the EFS [14].

Most studies conducted on hemodialysis patients have used the Fried Frail Phenotype, observing frailty prevalence of 21.9–73% [11,12,23,24].

Studies on hemodialysis in which subjective scales were used to assess frailty described a prevalence of 19.6–26% [13,25].

Multi-domain tests assessing a range of frailty dimensions have been less studied in hemodialysis. Van Loon observed 67% frailty prevalence using the

Table 2. Negative binomial regression hospitalization.

	IRR	Pr(> z)
Unadjusted		
(Intercept)	0.03 [0.03; 0.05]	$p < .0001$
Vulnerable	1.94 [1.20; 3.13]	.0056
Frail	2.09 [1.38; 3.18]	.0005
Adjusted		
(Intercept)	0.05 [0.01; 0.29]	.0007
Vulnerable	1.82 [1.13; 2.92]	.0124
Frail	1.78 [1.15; 2.77]	.0094
Charlson CI without age	1.16 [1.06; 1.27]	.0014
Albumin	0.61 [0.39; 0.96]	.0283
Phosphate	1.18 [1.03; 1.34]	.0100

Table 4. Negative binomial regression emergency visits.

	IRR	Pr(> z)
Unadjusted		
(Intercept)	0.13 [0.10; 0.16]	$p < .0001$
Vulnerable	1.20 [0.80; 1.81]	.3744
Frail	2.20 [1.58; 3.08]	$p < .0001$
Adjusted		
(Intercept)	0.65 [0.13; 3.25]	.5716
Vulnerable	1.21 [0.80; 1.81]	.3541
Frail	1.91 [1.36; 2.70]	.0002
Charlson CI without age	1.11 [1.03; 1.20]	.0057
Albumin	0.55 [0.37; 0.80]	.0012
Uric acid	0.87 [0.79; 0.97]	.0087
Phosphate	1.20 [1.08; 1.34]	.0007

Table 3. Hospitalization.

	Total $n = 277$	Non-frail $n = 142$	Vulnerable $n = 53$	Frail $n = 82$
%HP	37.9%	26.8%	41.5%	54.9%
H rate	615	417	784	852*
Days pat./y	5.8	3.2	6	10.1
ADS days	9.4	7.7	7.7	11.8
% Cause of admission				
Infectious	30.5%	24.1%	27.8%	37.5%
Cardiovascular	29.9%	24.1%	27.8%	35.9%
Dialysis access	14.9%	18.5%	13.8%	12.5%
Neoplasm	3.9%	7.4%	5.6%	0%
Bone fracture	2.0%	0%	0%	4.7%
Surgery	7.1%	16.6%	5.6%	0%
Other	11.7%	9.3%	19.4%	9.4%

%HP: percentage of patients admitted to hospital at least once during follow-up; H rate: hospitalization rate per 1000 patients-year; Days pat./y: number of days at hospital per patient and year; ADS days: average duration of stay in days
 $p < .001$.

Groningen Frailty Indicator, although the study was conducted on an advanced-age population of 123 incident hemodialysis patients, all older than 65 years [26]. We have recently published our data for prevalent patients on hemodialysis measuring frailty using the Fried Phenotype Frailty Index and the EFS, where the proportion of frail patients was 41.2% when measured with the Fried criteria and 29.6% when measured with the EFS [27].

We chose the EFS because it can be easily administered in daily clinical practice and has been validated for different populations [9,28–30]. Using this test, we found 29.6% frailty prevalence in our population, which was close to the data reported with other methods in previous studies. Few studies have been published on the use of this test in hemodialysis patients. We found only two small studies: a study by Chao in Taiwan, including only 46 patients and reporting 43.6% frailty prevalence with the EFS, and a study by Orlandi, in Brazil, including 60 hemodialysis patients, all older than 60 years, reporting 38.3% frailty prevalence [25,31]. Our study is therefore the most extensive to date in which the EFS is applied to hemodialysis patients.

As shown in Table 1, frailty in hemodialysis patients is associated with demographic and clinical factors, which are usually associated with poor prognosis, such as older age, diabetes mellitus, and higher Charlson comorbidity index [32,33]. An association was also found between frailty and certain laboratory parameters such as lower hemoglobin, albumin, and prealbumin [34,35]. However, the association with laboratory parameters of bone and mineral metabolism and lipids is less clear. We failed to find an association with the inflammation marker C-reactive protein [36,37]. The association between frailty and serum creatinine and creatine kinase may be accounted for by lower muscle mass due to frailty-associated sarcopenia [38,39].

This relation found between surrogate markers of sarcopenia and frailty is of great interest. Sarcopenia is highly prevalent in hemodialysis and is associated not only with frailty, but also with the protein-energy wasting (PEW) syndrome. This syndrome, also known as malnutrition inflammation complex syndrome (MICS), is associated with poor prognosis [40,41]. We also found an association between frailty and markers of malnutrition (serum albumin and prealbumin). Further studies are needed to determine the relation between frailty and PEW in dialysis and its influence on prognosis.

Our results show a significant relation between frailty and mortality after a 29-month follow-up. In the Cox proportional hazards model, with the addition of other

variables significantly related to mortality (age, diabetes mellitus, Charlson comorbidity index without age, and BMI) and analytical parameters associated with bone and mineral metabolism, lipid profile and nutrition parameters (albumin, prealbumin, creatinine, and CPK), the HR of mortality in frail patients compared to non-frail patients was 2.34; 95%CI 1.39–3.95; $p = .001$. These results agree with others previously published. In a study by McAdams-DeMarco on 146 hemodialysis prevalent patients, frailty was found to be a potent predictor of mortality at three years, when the risk was 2.6 times higher (CI 95%: 1.04–6.49) [12]. Johansen, in a study with 762 hemodialysis patients, observed a 2.1-fold higher risk of death at 2 years (CI 95%: 1.41–3.29) [11]. In both studies, frailty was assessed through the 5-item frailty phenotype described by Fried, including strength measured by a dynamometer and the walking speed test.

Two further studies with larger patient populations have been published: one by Bao on incident patients [24] and the other by Lee on prevalent patients [42]. In both studies, the Fried frail phenotype evaluated through questionnaires was used. Both studies showed independent association between frailty and mortality, with 1.57 (CI 95%: 1.25–1.97) and 2.37 (CI 95%: 1.11–5.02) HR in the first and second study, respectively. Alfaadhel evaluated frailty through the subjective clinical frailty scale in 390 incident hemodialysis patients. In this study, every incremental point on the frailty scale was associated with an increase in the mortality risk with a 1.22 HR (CI 95%: 1.04–1.43) [13]. Our results are in agreement with all of these studies. However, ours is the first study conducted on hemodialysis patients to show an association between mortality and frailty assessed through a multi-domain test that explores multiple aspects of frailty.

The number of hospitalization episodes has also been considered a sign of poor clinical prognosis, which may be associated with frailty. In our study, the percentage of patients admitted to hospital was significantly higher in frail and vulnerable patients than in non-frail patients. We also observed higher rates of hospitalization per 1000 patient-years among frail and vulnerable patients than among non-frail patients. In the cited studies by McAdams-DeMarco [12], Bao et al. [24], and Lee et al. [42], associations were demonstrated between frailty, number of hospitalization episodes, and time until first hospitalization. However, in those studies, frailty was assessed through the Fried Frailty Phenotype; while our study is the first to associate hospitalization with frailty assessed through a multi-domain test like the Edmonton test. Furthermore, in

our study, a higher number of hospitalization episodes and longer mean hospital stay were found for frail patients. However, the mean stay duration was not adjusted for complexity and it might reflect a different patient profile, given that, as previously shown, frail patients are usually older, show higher mortality and their hospitalization causes tend to be different, e.g., cardiovascular and infectious causes are more frequent among frail patients, while vascular access complications and major surgery are more frequent among non-frail patients.

The number of visits to the emergency service is important information for the management of healthcare resources. It has been reported that failure to provide early primary care close to the patient's home, in frail and multimorbid patients, impairs prevention of complications, and leading to frequent visits to hospital emergency services. This is important, because it may result in saturation of these services, thus preventing resource allocation to acute, potentially curable conditions, and increasing healthcare costs. Furthermore, the time frail patients spend in saturated emergency departments often results in healthcare-related adverse events, mainly of an infectious nature [43–45]. To the best of our knowledge, our study is the first to relate frailty in hemodialysis to the number of visits to hospital emergency services. We found that the rate of annual visits to emergency services in frail patients was twice that of non-frail patients. This difference was significant after adjusting for other variables in a negative binomial regression model. These findings are important because some studies have demonstrated that adequate frailty management through nutritional intervention strategies, physical exercise, and healthcare support, administered in the primary healthcare setting or in the dialysis units, may enhance patients' baseline situation and eventually prevent poor short-term prognosis [46,47].

The EFS is very simple to administer and can be carried out by hemodialysis nursing staff after minimal training, without the need for specialist medical staff, in less than 15 min. Its association with poor short-term outcome highlights its utility in detecting frail patients, but because it is a multi-domain test, it also gives health professionals information about which areas of frailty are affected. This would allow specialists to administer specific, more complex scales to detect deficits in independence for basic and instrumental activities of daily life, cognition, emotional status, and social support. Detecting at-risk patients for a broader, more specific global geriatric assessment would allow health professionals to identify areas that require higher

priority preventive or corrective action by the most appropriate professionals: geriatricians, neurologists, psychologists, physiotherapists, occupational therapists, and primary care and social work teams. The purpose of applying these preventive or corrective measures is to improve patient outcome and avoid complications associated with frailty.

The main strength of our study is that it is the first to analyze the association between frailty in hemodialysis patients, measured through a multi-domain test like the EFS, and poor clinical prognosis of patients. Additionally, we consider that including visits to hospital emergency services as a poor-prognosis variable gives greater interest to the study.

This study has also several limitations. First, it is a single-center study with a limited number of patients. It could also be argued that the EFS has not been validated in the general Spanish population, although many of the items used are commonly applied in Spain in other global geriatric assessment scales to measure dependence, depression, cognitive decline, and comorbidity. The EFS has also been used in a wide range of populations, including others in the Mediterranean that are similar to the Spanish population, e.g., Portuguese and Italian [28,48] and a Spanish version of the test validated in a Spanish speaking population in Colombia has been used [49]. Conducting the study on the prevalent but not the incident patient population may also be considered a limitation, because the frailty situation of patients at the beginning of renal replacement therapy was not known and may have been influenced by the time on therapy. Additionally, frailty was assessed at a particular time point, with no longitudinal follow-up, and therefore possible variations in the state of frailty and their impact on patient prognosis were not detected. However, a large impact on results is not expected, because this was a short-term follow up analysis. It would be interesting to compare the impact of frailty on patient outcome, assessed through a multi-domain test *versus* the frail phenotype, to determine whether including further frailty dimensions provides new data that could be useful for prognosis. For these reasons, the results of our study provide interesting data, although they should be taken with caution and supported by wider studies comparing the results of various frailty tests.

Our study demonstrated frailty prevalence in hemodialysis, assessed through the EFS, which was consistent with most of the studies where other test types were used. The results also showed that the occurrence of frailty, assessed through a multi-

domain test was associated with poor outcome in hemodialysis patients, evidenced in higher mortality, hospitalization rates, and frequency of visits to hospital emergency services.

Acknowledgments

We thank the research unit of Insular University Hospital of Gran Canaria for assistance in the preparation of this manuscript

Disclosure statement

No conflict of interest declared by authors.

References

- [1] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381:752–762.
- [2] Hogan DB, MacKnight C, Bergman H. Models, definitions and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:1–29.
- [3] Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D. Frailty and the prediction of negative health outcome: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:1163e1–1163e17.
- [4] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci*. 2001;56A:M146–M156.
- [5] Reese PP, Cappola AR, Shults J, et al. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;38:307–315.
- [6] Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:337–351.
- [7] Chowdhury R, Peel MN, Krosch M, et al. Frailty and chronic kidney disease: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135–142.
- [8] Johansen KL, Chertow GM, Jin C, et al. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2960–2967.
- [9] Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: a review. *Eur J Intern Med*. 2016;31:3–10.
- [10] Armstrong JJ, Stolee P, Hirdes JP, et al. Examining three frailty conceptualizations in their ability to predict negative outcomes for home-care clients. *Age Ageing*. 2010;39:755–758.
- [11] Johansen KL, Dalrymple LS, Glidden D, et al. Association of performance-based and self-reported function-based definitions of frailty with mortality among patients receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:626–632.
- [12] McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty as a novel predictor of mortality and hospitalization in individuals of all ages undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:896–901.
- [13] Alfaadhel TA, Soroka SD, Kiberd BA, et al. Frailty and mortality in dialysis: evaluation of a clinical frailty scale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:832–840.
- [14] Rolfson D, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35:526–529.
- [15] Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1245–1251.
- [16] Bedhu S, Bruns FJ, Saul M, et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med*. 2000;108:609–613.
- [17] Morley JE, Vellas B, Abellan Van Kan G, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–397.
- [18] Rodríguez-Mañas L, Féart C, Mann G, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:62–67.
- [19] Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, et al. Frailty and chronic kidney disease: the third national health and nutrition evaluation survey. *Am J Med*. 2009;122:664–671.
- [20] Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489–495.
- [21] Drubbel I, Bleijenberg N, Kranenburg G, et al. Identifying frailty: do the frailty index and Groningen frailty indicator cover different clinical perspectives? A cross sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:64–71.
- [22] Gobbens RJJ, Van Assen MA, Luijckx KG, et al. The Tilburg frailty indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11:344–355.
- [23] Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, et al. The prevalence of frailty and its associated factors in Japanese hemodialysis patients. *Aging Dis*. 2018;9:172–207.
- [24] Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, et al. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2012;172:1071–1077.
- [25] Chao C, Hsu Y, Chang P, et al. Simple self-report FRAIL scale might be more closely associated with dialysis complications than other frailty screening instruments in rural chronic dialysis patients. *Nephrology*. 2015;20:321–328.
- [26] Van Loon IN, Goto NA, Boereboom FT, et al. Frailty screening tools for elderly patients incident to dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1480–1488.
- [27] García-Cantón C, Ródenas-Gálvez A, López-Aperador C, et al. Prevalencia de fragilidad y factores asociados en pacientes en programa de hemodiálisis. *Nefrología*. 2018;39:111–222. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.012>.
- [28] Perna S, Francis MD, Bologna C, et al. Performance of Edmonton Frail Scale on frailty assessment: its association with multi-dimensional geriatric conditions assessed with specific screening tools. *BMC Geriatr*. 2017;17:2.
- [29] Meyers BM, Al-Shamsi HO, Rask S, et al. Utility of the Edmonton Frail Scale in identifying frail elderly patients during treatment of colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:32–38.
- [30] Partridge JS, Fuller M, Harari D, et al. Frailty and poor functional status are common in arterial vascular

- surgical patients and affect postoperative outcomes. *Int J Surg*. 2015;18:57–63.
- [31] Orlandi FS, Gesualdo GD. Assessment of the frailty level of elderly people with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Acta Paul Enferm*. 2014;27:29–34.
- [32] Johnson JG, Gore SM, Firth J. The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2156–2164.
- [33] Hecking M, Bieber BA, Ethier J, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *PLoS Med*. 2014;11:e1001750.
- [34] Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, et al. Anemia and mortality in hemodialysis patients: accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int*. 2005;68:2323–2330.
- [35] Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Perez-Gomez MV, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in a haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrología*. 2013;33:495–505.
- [36] Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, et al. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1956–1960.
- [37] Lacson E, Levin NW. C-reactive protein and end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2004;17:438–448.
- [38] Ren H, Gong D, Jia F, et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk. *Ren Fail*. 2016;38:364–371.
- [39] Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JCD, et al. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging*. 2014;18:710–717.
- [40] Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the international society of renal nutrition and metabolism. *J Ren Nutr*. 2018;28:380–392.
- [41] Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, et al. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:1251–1263.
- [42] Lee S, Yang DH, Hwang E, et al. The prevalence, association and clinical outcomes of frailty in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2017;27:106–112.
- [43] George F, Evridiki K. The effect of emergency department crowding on patient outcome. *Health Sci J*. 2015;9:6–12.
- [44] Stang AS, Wingert AS, Hartling L, et al. Adverse events related to emergency department care: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e74214.
- [45] Dent E, Hoogendijk EO, Cardona-Morrell M, et al. Frailty in emergency departments. *Lancet*. 2016; 387:434.
- [46] Tentori F, Elder SJ, Thumma J, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3050–3062.
- [47] Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330:1769–1775.
- [48] Castro ML, Martins AM, Pinela AS, et al. Reproducibility of the adapted Portuguese Edmonton Frail Scale in elective cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:542.
- [49] Ramírez Ramírez JU, Cadena Sanabria MO, Ochoa ME. Aplicación de la Escala de Fragilidad de Edmonton en población Colombiana. Comparación con los criterios de fried. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:322–325.