



TESI DOCTORAL UPF / 2022



Sarcopenia: Replantando las estrategias en el abordaje diagnóstico y terapéutico

Delky Meza de Valderrama

TESI DOCTORAL UPF / 2022



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona

Sarcopenia: Replantando las estrategias en el abordaje diagnóstico y terapéutico

Delky Meza de Valderrama

Sarcopenia: Replantando las estrategias en el abordaje diagnóstico y terapéutico

Sarcopenia: Rethinking strategies in the diagnostic and therapeutic approach

Delky Meza de Valderrama

TESIS DOCTORAL UPF / 2021-2022

DIRECTORAS DE TESIS

Ester Marco, MD, PhD.

Servei de Medicina Física i Rehabilitació, Parc de Salut Mar,
Rehabilitation Research Group - Institut d'Investigacions Mèdiques Hospital del Mar.
Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra.
Barcelona, Catalunya, Espanya.

Dolores Sánchez-Rodríguez, MD, PhD.

Geriatrics Department, Brugmann University Hospital, Université Libre de Bruxelles,
Brussels, Belgium.
World Health Organisation Collaborating Centre for Public Health aspects of
musculoskeletal health and ageing, Division of Public Health, Epidemiology and Health
Economics, University of Liège, Liège, Belgium
Geriatrics Service, Parc Salut Mar, Barcelona, Catalonia, Spain.
Rehabilitation Research Group - Hospital del Mar Medical Research Institute,
Barcelona, Catalonia, Spain.

Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida



*¡Dadme un punto de apoyo y
moveré el mundo!*

Arquímedes, 287 a.C.

¡Gracias por ser ese punto!

Diego V. y Ester M.



**Universitat
Pompeu Fabra**
Barcelona

AGRADECIMIENTO

Gracias a mis dos grandes supervisoras de tesis: Ester Marco y Dolores Sánchez-Rodríguez, quienes, con su tiempo, sus palabras, sus correcciones y su paciencia, han sido una guía imprescindible todos estos años.

Agradezco profundamente al Grupo de Investigación en Rehabilitación-IMIM: al Dr. Ferran Escalada y la Dra. Ester Duarte y a los médicos rehabilitadores, por abrirme las puertas y poder hacer realidad este proyecto.

Agradezco a las instituciones de Panamá, la SENACYT, el Instituto Nacional de Medicina Física y Rehabilitación y a la Caja de Seguro Social, por creer en mi y en el crecimiento de la investigación en nuestro país a través de su apoyo a programas formativos como este doctorado.

Agradezco, a las personas que me motivaron desde el inicio de este sueño, cuando aún no parecía una realidad, muy especialmente a las Dras. Gladys Rumbo, Ixora Reyes y Ana Urrutia.

A mis compañeras de batalla en toda circunstancia y desde diferentes puntos de control: Betzaida T., Noemi B., Paola f., Elena M. y Andrea M.

Gracias a mi familia a la distancia, porque han trabajado conmigo de distintas maneras, para lograrlo.

A mi esposo Diego Valderrama, por su apoyo verdaderamente incondicional para poder cumplir con todos nuestros objetivos.

Gracias a Dios por su continua obra. Porque este trabajo final quizás no logra representar mi profundo agradecimiento por el *milagro de vida* que me ha regalado en este proceso.

CONTENIDO

	Página
Resumen	11
Abstract	13
Prólogo	15
Colaboraciones	17
Publicaciones relacionadas	19
Comunicaciones y ponencias	21
Abreviaturas	23
Lista de figuras y tablas	27
1 INTRODUCCIÓN	31
1.1. Evolución del concepto sarcopenia	31
1.2. Consensos internacionales	32
1.2.1. Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Adultos Mayores –	32
1.2.2. Grupo de Trabajo Asiático en Sarcopenia	33
1.2.3. Consorcio de Definiciones y Resultados	34
1.3. Definición actual	36
1.4. Clasificación de la sarcopenia	37
1.4.1. Sarcopenia primaria y secundaria	38
1.4.2. Sarcopenia aguda y crónica	38
1.4.3. Sarcopenia severa	38
1.5. Fisiopatología del daño muscular	39
1.5.1. Disminución y Diferenciación de las fibras musculares	39
1.5.2. Inhibición de factores anabólicos	40
1.5.2.1. Factores reguladores miogénicos	41
1.5.2.2. Factor de crecimiento similar a la insulina	41
1.5.2.3. Hormona del crecimiento	42

1.5.2.4.	La diana de la rapamicina en mamíferos	42
1.5.3	Alteración de la función neuromuscular	43
1.5.4.	Aumento de citoquinas inflamatorias	44
1.5.4.1	Citoquinas y sistema ubiquitina-proteosoma	44
1.5.4.2.	Miostatina	45
1.5.5.	Disfunción mitocondrial	46
1.5.6.	Estrés oxidativo	48
1.5.7.	Cambios en los niveles hormonales	50
1.5.7.1.	Glucocorticoides	50
1.5.7.2.	Andrógenos y estrógenos	51
1.5.7.3	Hormonas tiroideas	52
1.5.7.4.	Leptina	52
1.5.7.5.	Insulina	53
1.5.7.6.	Vitamina D	53
1.5.7.7.	Angiotensina II	54
1.5.8.	Disfunción de las células satélites	55
1.5.9.	Inactividad física	56
1.6.	Diagnóstico de sarcopenia	57
1.6.1.	Herramientas de cribaje	57
1.6.2.	Evaluación de la Fuerza Muscular	59
1.6.2.1.	Fuerza de prensión o Handgrip	59
1.6.2.2.	Prueba de levantarse y sentarse de la silla	61
1.6.3.	Confirmación: Evaluación de la Masa Muscular	61
1.6.3.1.	Tomografía axial computarizada y Resonancia magnética nuclear	61
1.6.3.2.	Absorciometría dual de rayos X	63
1.6.3.3.	Bioimpedanciometría eléctrica	65
1.6.3.4.	Ecografía musculoesquelética	66
1.6.3.5.	Mediciones antropométricas	69
1.6.4.	Severidad: Evaluación del Rendimiento Físico	70
1.6.4.1.	Velocidad de marcha	70

1.6.4.2	Batería corta del rendimiento físico.	71
1.6.4.3.	Prueba cronometrada de levántate y anda	71
1.6.4.4.	Prueba de caminata de 400 metros	71
1.6.5.	Criterios diagnósticos y puntos de corte	72
1.7	Tratamiento del paciente con sarcopenia	73
1.7.1	Entrenamiento físico	73
1.7.1.1	Tipos de ejercicios en el adulto mayor	73
1.7.1.2	Prescripción de ejercicio de fuerza	74
1.7.1.3	Calculo de la intensidad del ejercicio de fuerza	75
1.7.1.4	Variables del ejercicio	76
1.7.2	Intervención nutricional	78
1.7.2.1	Suplementación proteica	78
1.7.2.2	B-hidroxi β-metilbutirato	79
1.7.2.3	Vitamina D y otros suplementos nutricionales	79
1.7.3	Tratamiento farmacológico	80
2.	JUSTIFICACIÓN	87
3.	HIPOTESIS	91
4.	OBJETIVOS	95
5.	METODOLOGÍA	99
6.	RESULTADOS	103
7.	DISCUSIÓN	171
8.	CONCLUSIÓN	181
9.	OTRAS PUBLICACIONES	185
10.	PERPECTIVAS DEL FUTURO	202
11.	REFERENCIAS	205

RESUMEN

Introducción: Dado que la sarcopenia es un fuerte predictor de resultados adversos como discapacidad y muerte, se requieren nuevas estrategias en el enfoque diagnóstico y terapéuticos. Los estudios que se presentan tenían como objetivo evaluar 1) la factibilidad y la fiabilidad de la medición del grosor del músculo del antebrazo (MT), 2) los cambios prospectivos en el MT y el área transversal (CSA) del músculo recto femoral (RF) utilizando la ecografía musculoesquelética en un entorno clínico geriátrico, y 3) determinar la eficacia de la adición de suplementos de β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) a un programa de ejercicios de fuerza en los adultos mayores con sarcopenia tras una hospitalización por enfermedad aguda.

Métodos: El estudio (1) es un estudio piloto transversal en 25 participantes (12 pacientes de edad ≥ 70 años y 13 voluntarios sanos de 25-50 años). Se calculó la fiabilidad intra e inter-actores de las mediciones musculares. Se realizó un análisis de factibilidad. El estudio (2) es un estudio de cohorte prospectivo de 40 adultos de 79,5 años. Se realizó la evaluación de los cambios de la MT y el CSA de la RF mediante ecografía, se estudiaron las diferencias en el estado de fragilidad, y las correlaciones de la MT y el CSA con los criterios diagnósticos actuales de sarcopenia. El estudio (3) es un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. El grupo de intervención recibió 3g/día de suplemento de HMB y participó en un programa de entrenamiento de fuerza de 12 semanas (3 sesiones/semana).

Resultados: 1) La fiabilidad de la evaluación del MT por parte de los evaluadores fue excelente, con un coeficiente de correlación intra-clase (CCI) de 0,947 (IC del 95%: 0,902 a 0,974), 0,969 (IC del 95%: 0,942 a 0,985) y 0,950 (IC del 95%: 0,907 a 0,975) para los observadores A, B y C,

respectivamente. La comparación entre evaluadores mostró una buena concordancia (CCI de 0,873 [IC 95%: 0,73 a 0,94]). Se dieron recomendaciones específicas para mejorar la factibilidad. 2) En los hombres, se observó un aumento de la TA de 0,5 mm (IC del 95%: -0,02 a 0,98) y de 1,7 mm (IC del 95%: 0,31 a 3,01) en la primera y segunda semana de seguimiento, respectivamente. En las mujeres, se observaron cambios en el CSA a las 3 semanas de seguimiento: aumento medio, 0,6 mm (IC del 95%: 0,1 a 1,2); los pacientes frágiles tuvieron valores significativamente menores de MT (IC del 95%: 0,02 a 2,65) y CSA (IC del 95%: 0,29 a 1,47). 3) La intervención se asoció con ganancias significativas intergrupo en la puntuación SPPB de (1,82, IC del 95%: -3,6 a -0,1). El análisis intragrupo mostró una mejora en la puntuación total de SPPB de (1,8; IC del 95%: 0,1 a 3,5). Las mujeres mejoraron la velocidad de la marcha en 4 metros (0,14 m/s, IC del 95%: 0,01 a 0,27) y la fuerza de prensión de la mano (3,7 kg, IC del 95%: 0,2 a 7,3) al final de la intervención.

Conclusiones: La ecografía musculoesquelética es una herramienta factible para evaluar el grosor de los músculos del antebrazo con una buena fiabilidad inter-observador y una excelente fiabilidad intra-observador y puede detectar cambios en el MT y CSA en adultos mayores hospitalizados. El HMB combinado con un ejercicio de fuerza mejora el rendimiento físico y la fuerza muscular en adultos mayores.

Palabras clave: sarcopenia; grosor muscular; área transversal; ecografía músculo-esquelética; β -hidroxi- β -metilbutirato; entrenamiento de fuerza

ABSTRACT

Introduction: Given that Sarcopenia is a strong predictor of adverse outcomes such as disability and mortality, new strategies in the diagnosis and therapeutic approaches are required. These studies aimed to assess: (1) the feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness (MT); (2) the prospectively changes in MT and cross-sectional area (CSA) of the rectus femoris (RF) muscle using musculoskeletal ultrasound in a geriatric clinical setting; and (3) to determine the efficacy of adding β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation to a 12-week resistance exercise program in older adults with sarcopenia in the period after hospitalization due to acute disease.

Methods: Study (1) is a Cross-sectional pilot study in 25 participants (12 patients aged ≥ 70 years and 13 healthy volunteers aged 25–50). Intra- and inter-rater reliability of muscle measurements were calculated. A feasibility analysis was performed. Study (2) is a prospective cohort study of 40 adults aged 79.5 years. The assessment of MT and CSA of RF changes was performed by musculoskeletal ultrasound differences in frailty status, and correlations of MT and CSA with current sarcopenia diagnostic criteria were also studied. Study (3) is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The intervention group received 3g/day of HMB supplementation and participated in a 12-week resistance training program (3 sessions/week).

Results: Study (1) showed excellent intra-rater reliability of muscle thickness, with intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.947 (95%CI 0.902 to 0.974), 0.969 (95%CI 0.942 to 0.985), and 0.950 (95%CI 0.907 to 0.975) for observer A, B, and C, respectively. Inter-rater comparison

showed good agreement (ICC of 0.873 [95%CI 0.73 to 0.94]). Specific recommendations to improve feasibility were given. Study (2) revealed that in men there is an increase in MT of 0.5 mm (95%CI -0.02 to 0.98) and 1.7 mm (95%CI 0.31 to 3.01) in the first and 2-weeks follow-up, respectively. In women, changes in CSA were observed at 3-week follow-up: mean increase, 0.6 mm (95%CI 0.1 to 1.2); frail patients had significantly lower values of MT (95%CI: 0.02 to 2.65) and CSA (95%CI: 0.29 to 1.47). Study (3) indicated that the intervention was associated with significant intergroup gains in SPPB score of (1.82, 95%CI -3.6 to -0.1). Intra-group analysis showed improvement in the total SPPB score of (1.8, 95%CI 0.1 to 3.5). Women had improved 4-meter gait speed (0.14 m/s, 95%CI 0.01 to 0.27) and handgrip strength (3.7 kg, 95%CI: 0.2 to 7.3) at the end of the intervention. The increased handgrip strength persisted at one-year follow-up.

Conclusions: The study findings suggest that musculoskeletal ultrasound is a feasible tool to assess the thickness of the forearm muscles with good inter-rater and excellent intra-rater reliability and can detect MT and CSA changes in hospitalized older adults. HMB combined with a resistance exercise improves physical performance and muscle strength in older adults.

Keywords: sarcopenia; muscle thickness; cross-sectional area; musculoskeletal ultrasound; β -hydroxy- β -methylbutyrate; resistance training.

PRÓLOGO

La tesis doctoral presentada a continuación lleva como título “Sarcopenia: Replanteando las estrategias en el abordaje diagnóstico y terapéutico”. Recopila la investigación realizada en tres artículos científicos, dos editoriales y una revisión no sistemática. Ha sido escrita como parte del Programa de Doctorado en Biomedicina del Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida de la Universidad Pompeu Fabra y bajo la coordinación del Rehabilitation Research Group del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques.

Dos de los artículos que sustentan la tesis, se han enfocado en la evaluación de la masa muscular a través de la ecografía musculoesquelética en adultos mayores hospitalizados en una sala de geriatría. El tercer artículo fue dirigido a determinar la eficacia de la suplementación con β -hidroxi- β -metilbutirato en conjunto con un programa de ejercicios de fuerza en adultos mayores con sarcopenia tras una hospitalización por enfermedad aguda.

Parte de esta investigación ha sido acreedora por parte de la Sociedad Catalana de Medicina Física y Rehabilitación *al Premio Mejor Trabajo Presentado* en las XXX Jornada - 2020 y en la XXXII Jornada – 2022. También obtuvo por parte de La Sociedad Española De Medicina Física y Rehabilitación el *1º premio al Mejor Trabajo Presentado* en el 60ºcongreso -2022.

COLABORACIONES

Los tres estudios que conforman esta tesis, se han llevado a cabo en colaboración de los servicios de Geriátrica y de Medicina Física y Rehabilitación.

Estudio 1: *The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study*, fue llevado a cabo con la participación del University Center of Geriatrics, Antwerp University, Antwerp, Belgium, y el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Parc de Salut Mar, Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona, Catalonia, Spain.

Estudio 2: *Musculoskeletal ultrasound shows muscle mass changes during post-acute care hospitalization in older adults: A prospective cohort study*.

y

Estudio 3: *Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial*.

Se realizaron en colaboración del Departamento de Geriátrica, Centre Fòrum-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar con el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital de la Esperanza, Parc de Salut Mar.

PUBLICACIONES RELACIONADAS

A continuación, se mencionan algunos estudios científicos en los que hemos podido colaborar como parte del Grupo de Investigación en Rehabilitación; pero que no forman parte del cuerpo de esta tesis.

1. Andrea Morgado Pérez, Elena Muñoz-Redondo, **Delky Meza de Valderrama**, María José Pérez Sáez, Julio Pascual Santos, Ester Marco Navarro. Cambios en el grosor muscular del antebrazo y del cuádriceps mediante ecografía tras un programa de prehabilitación de 8 semanas en candidatos a trasplante renal. <https://doi.org/10.24175/sbd.2022.000016>
2. De Spiegeleer A, Kahya H, Sanchez-Rodriguez D, Piotrowicz K, Surquin M, Marco E, Detremerie C, Hussein D, Hope S, Dallmeier D, Decker G, Hrniciarikova D, Czesak J, Toscano-Rico M, **Meza-Valderrama D**, Bahat G, Descamps A, Wynendaele E, Elewaut D, Vankova H, Landi F, Benoit F, Gasowski J, Van Den Noortgate N. Acute sarcopenia changes following hospitalization: influence of pre-admission care dependency level. *Age Ageing*. 2021 Aug 9; afab163. doi: 10.1093/ageing/afab163. Epub ahead of print. PMID: 34379741. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379741/>
3. Dávalos-Yerovi V, Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Duran X, **Meza-Valderrama D**, Rodríguez DA, Muñoz E, Tejero-Sánchez M, Muns MD, Guillén-Solà A, Duarte E. *Malnutrition According to GLIM Criteria Is Associated with Mortality and Hospitalizations in Rehabilitation Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Nutrients*. 2021 Jan 26;13(2):369. doi: 10.3390/nu13020369. PMID: 33530364; PMCID: PMC7911981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33530364/>
4. Sanchez-Rodriguez D, Marco E, **Meza-Valderrama D**, Dávalos-Yerovi V, Duarte E. *Taking a step toward implementation of Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria in geriatric rehabilitation*. *Eur Geriatr Med*. 2020 Jun;11(3):349-352. doi: 10.1007/s41999-020-00325-y. PMID: 32347449. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32347449/>
5. Marco E, Sanchez-Rodriguez, D, **Meza-Valderrama D**, A.J. Cruz-Jentof. Evolución del concepto de sarcopenia. Perspectivas desde rehabilitación. *Evolution of the concept of sarcopenia. Rehabilitation perspectives*. *Rehabilitación*. Volume 54, Issue 2, April–June 2020, Pages 75-78. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.01.002>

6. Marco E, Sanchez-Rodriguez D, López-Escobar J, **Meza D**, Dávalos-Yerovi V, Duran X, Messaggi-Sartor M, Guillén-Solà A, Muniesa JM, Duarte E. *Is peak expiratory flow an accurate sarcopenia screening tool in older patients referred to respiratory rehabilitation?* Eur Geriatr Med. 2020 Apr;11(2):297-306. doi: 10.1007/s41999-019-00286-x. Epub 2020 Jan 13. PMID: 32297196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297196/>
7. Sanchez-Rodriguez D, Hope S, Piotrowicz K, Benoit F, Czesak J, Dallmeier D, Decker G, De Spiegeleer A, Højmann AH, Hrnčiarikova D, Marco E, Mendes D, **Meza D**, Nascimento P, Rodrigues A, Surquin M, Toscano-Rico M, Vankova H, Vetrano DL, Gąsowski J, Van Den Noortgate N, Landi F. *Sarcopenia in Acute Care Patients: Protocol for the European Collaboration of Geriatric Surveys: Sarcopenia 9+ EAMA Project.* J Am Med Dir Assoc. 2019 Nov;20(11):e1-e3. doi: 10.1016/j.jamda.2019.04.030. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31230903. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230903/>

COMUNICACIONES Y PONENCIAS RELACIONADAS

1. Presentación de estudio de investigación en el 60º Congreso de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) y II Encuentro Iberoamericano de Rehabilitación. Del 15 al 18 de junio de 2022: Efectos de un programa de ejercicio de fortalecimiento y equilibrio en combinación con Beta-hidroxi-metil-butirato en el adulto mayor con sarcopenia. *1º premio SERMEF a mejor trabajo presentado.*
2. Presentación de estudio de investigación en la XXXII Jornada de la Societat Catalana de Medicina Física i Rehabilitació. Celebrado el 24 de mayo del 2022: Efectos del entrenamiento de fuerza combinado con suplementación nutricional en el adulto mayor con sarcopenia: ensayo clínico aleatorizado a doble-ciego. *Premio SCMFIR al mejor trabajo presentado en las jornadas.*
3. Participación como ponente la Segunda Jornada Nacional Virtual de Medicina Física y Rehabilitación de la Caja de Seguro Social, 18 y 19 de noviembre de 2021, con los temas: Sarcopenia y Síndrome Post-Covid-19.
4. Participación como ponente en el 19º Curso Teórico Práctico SORECAR 2020 "Actualización en rehabilitación respiratoria" con el taller virtual: Evaluación muscular mediante ecografía en pacientes con sarcopenia.
5. Presentación de estudio de investigación en el 58º Congreso SERMEF, celebrado en formato virtual del 11 a 13 de Noviembre de 2020: Factibilidad y fiabilidad de la ecografía muscular para detectar cambios relacionado con la edad en el grosor muscular del antebrazo.

6. Participación como ponente la Primera Jornada Nacional Virtual de Medicina Física y Rehabilitación de la Caja de Seguro Social, 29 y 30 de octubre de 2020, con los temas: a) Malnutrición, sarcopenia y caquexia en el adulto mayor y b) Evaluación ecográfica en sarcopenia.

7. Presentación de estudio de investigación en el XXX Congreso de la Societat Catalana de Medicina Física i Rehabilitació- SCMFIR es celebrará el Divendres, 30 d'octubre 2020: The SARCUS Project: the SARCopenia measurement by UltraSounds Project: Factibilitat i fiabilitat de l'ecografia per detectar canvis relacionats amb l'edat en el gruix i la qualitat muscular de l'avantbraç. *Premio SCMFIR al mejor trabajo presentado en las jornadas*

8. Participación en “Meeting of the European SARCUS group: Anwerten, June 2019”.

ABREVIATURAS

1,25-(OH) ₂ D ₃ :	Calcitriol.
25(OH)D ₃ :	25-Hidroxivitamina D (o Calcidiol).
ADNmt:	ADN mitochondrial.
ASHT:	<i>American Society of Hand Therapists.</i>
ASM/height ² :	Índice de masa muscular esquelética apendicular.
ASMM:	<i>Appendicular Skeletal Muscle Mass.</i>
AWGS:	<i>Asian Working Group on Sarcopenia.</i>
BC:	<i>Biomarkers Consortium.</i>
BIA:	Análisis de bioimpedanciometría eléctrica.
CC:	<i>Calf circumference</i> (perímetro de la pantorrilla).
CCI:	Coefficiente de correlación intra-clase.
CSA:	<i>Cross-sectional área.</i>
DHA:	Ácido docosahexaenoico.
DM:	Diabetes Mellitus.
DXA:	Absorciometría dual de rayos X.
EMA:	<i>European Medicines Agency.</i>
EPA:	Acido eicosapentaenoico.
ESCEO:	<i>Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases.</i>
ESPEN:	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.</i>
EuGMS:	<i>European Union Geriatric Medicine Society.</i>
EWGSOP:	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People.</i>
F-A-C-S:	<i>Find-Assess-Confirm-Severity.</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration.</i>
FFM:	<i>Fat-free mass.</i>

FM:	<i>Fat mass.</i>
FNIH:	<i>Foundation for the National Institutes of Health.</i>
GCs:	Glucocorticoides.
GDF-8:	<i>Growth and differentiation factor 8.</i>
GH:	<i>Growth hormone.</i>
HMB:	β -hidroxi β -metilbutirato.
HU:	Unidades Hounsfield.
IAGG-ER:	<i>International Association of Gerontology and Geriatrics European Region.</i>
IANA:	<i>International Association of Nutrition and Aging.</i>
IC:	Intervalo de confianza.
ICD-10-CM:	Clasificación Internacional de enfermedades, Modificación Clínica.
ICFSR:	<i>International Conference on Frailty and Sarcopenia Research.</i>
IGF-1:	<i>Insulin-like growth factor 1.</i>
IOF:	<i>International Foundation of osteoporosis.</i>
IS:	Indoxyl sulfato.
MRFs:	<i>Miogenic regulator factors.</i>
MT:	<i>Muscle thickness.</i>
mTOR:	<i>Mammalian target of rapamycin.</i>
mTORC1:	<i>Mammalian target of rapamycin complex 1.</i>
mTORC2:	<i>Mammalian target of rapamycin complex 2.</i>
NF- κ B:	<i>Factor nuclear kappa B.</i>
NIA:	<i>National Institute of Aging.</i>
p38MAPK:	Proteínas quinasas activadas por mitógenos.
RM:	Repetición máxima.
RMN:	Resonancia magnética nuclear.

ROS:	<i>Reactive oxygen species.</i>
SARC-F:	<i>Strength, walking Ability, Rising from a Chair, stair climbing and experiences with Falls.</i>
SARCUS:	SARCopenia measurement by UltraSound.
SCs:	Células satélites.
SCWD:	<i>Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders.</i>
SDOC:	<i>Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium.</i>
SMAD:	Factores transcritores, efectores de la miostatina.
SMM:	<i>Skeletal muscle mass.</i>
SPPB:	<i>Short Physical Performance Battery.</i>
T3:	Hormona triyodotiroxina.
T4:	Hormona tiroxina.
TAC:	Tomografía axial computarizada.
TAMA:	<i>Total abdominal muscle área.</i>
TELOS:	Componentes tecnológicos, económicos, legales, operativos y de Programación.
TGF- β :	<i>Transforming growth factor beta.</i>
TH:	Hormonas tiroideas.
TNF α :	Factor de necrosis tumoral.
TUG:	<i>Timed-Up and Go test.</i>
TWEAK:	<i>TNF-like weak inducer of apoptosis.</i>
VD:	Vitamina D.
VDR:	<i>Receptor nuclear de la Vitamina D.</i>
WHO:	<i>World Health Organization.</i>
XDH:	Xantina deshidrogenasa.
XO:	Xantina oxidasa.

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

	Página
Figura 1. Criterios y puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia.	60
Figura 2. Grosor muscular y área transversal del músculo recto femoral.	69
Figura 3. Señalización de las terapias farmacológicas en sarcopenia.	81
Tabla 1. Fármacos en estudio para el manejo de la sarcopenia.	82

I

INTRODUCCIÓ



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Evolución del concepto sarcopenia

Durante décadas, el estudio de las alteraciones de la masa muscular y su función, ha generado un creciente interés en el campo de la investigación; ya desde 1931, MacDonald Critchey definió cambios involutivos en la musculatura humana, que se manifestaban como un desgaste muscular asociado a la edad¹. Años más tarde, Irwing Rosenberg describe la pérdida de la masa corporal magra y la afectación en la función muscular como el cambio más sorprendente del envejecimiento² y considera de extrema necesidad acuñar esta condición bajo un término que permitiera unificar criterios. Fue así como, en el encuentro sobre Epidemiología del Envejecimiento de 1989, introdujo el término “Sarcopenia”, proveniente del griego *Sarx* (carne) y *Penia* (disminución)³. Teniendo ya este concepto, Chumlea et al. propone técnicas de evaluación para determinar estos cambios en la masa libre de grasa y la función muscular⁴. Gallagher et al, demostraron la relación entre la disminución de la masa muscular esquelética apendicular (ASMM- *Appendicular Skeletal Muscle Mass*) y la edad⁵. Posteriormente, a través de un estudio poblacional, Baumgartner desarrolló y verificó una ecuación para predecir la ASMM, que le permitió definir la sarcopenia como la ASMM inferior a dos desviaciones estándar (DE) de la media de un grupo de referencia de 18 a 40 años⁶, y determinar la prevalencia de sarcopenia en adultos mayores.

Muchos otros investigadores han contribuido a avanzar en el conocimiento de los cambios musculares y su función. Sin embargo, preguntas como las formuladas por el Rosenberg: ‘¿la pérdida de masa muscular relacionada

con la edad, se trata de una enfermedad o de un proceso normal del envejecimiento?, *¿se trata de un proceso en el que se puede influir?*, han sido debatidas durante años por médicos e investigadores^{3,6-8}. La asociación de la sarcopenia con el deterioro en la calidad de vida⁹, la aparición de resultados adversos y la mortalidad¹⁰ en los adultos mayores logra despertar el interés de la comunidad científica, promoviendo el aumento de investigaciones sobre el tema y la formación de diferentes grupos internacionales que buscan lograr consensos para unificar criterios de actuación basados en la evidencia, y en consecuencia, lograr un mejor diagnóstico y tratamiento de la sarcopenia en los adultos mayores.

1.2. Consensos internacionales

1.2.1. Grupo Europeo de Trabajo en Sarcopenia en Adultos Mayores - *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

Ante la necesidad de una definición aplicable tanto en los contextos de investigación como en la práctica clínica, la *European Union Geriatric Medicine Society* (EuGMS), la *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), la *International Association of Gerontology and Geriatrics—European Region* (IAGG-ER) y la *International Association of Nutrition and Aging* (IANA), crean el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP). Su consenso sobre definición y diagnóstico de sarcopenia del 2010 reconoce que existe una reducción grave y progresiva de la masa muscular esquelética asociada a la edad, que puede llevar a una disminución de la fuerza y la función. En este momento, el

EWGSOP define la sarcopenia como un síndrome geriátrico caracterizado por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza¹¹. Una vez determinada la disminución de la masa muscular, el EWGSOP recomienda determinar una medida de función como la fuerza muscular y/o el rendimiento físico¹¹⁻¹⁴. Otro hito importante en el avance de la sarcopenia se produce en septiembre de 2016 cuando la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Modificación Clínica (ICD-10-CM) reconoce la sarcopenia como una enfermedad, y le asigna el código M62.84^{15,16}. Este reconocimiento conlleva importantes implicaciones en las estrategias para el desarrollo de nuevos tratamientos¹⁷. Casi 10 años después, y avalado por la EuGMS, la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases* (ESCEO), la ESPEN, la IAGG-ER y la Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF), el EWGSOP se reúne de nuevo para actualizar el consenso y, en setiembre del 2018, se publica el nuevo consenso europeo sobre definición y diagnóstico de sarcopenia: EWGSOP2. Con esta actualización, se pretende mejorar la consistencia entre los diseños de los estudios de investigación, el diagnóstico clínico y la atención de personas con sarcopenia¹⁸.

Entre las recomendaciones más importantes destacan la introducción de una herramienta de cribaje y la propuesta de colocar la evaluación de la fuerza muscular como el primer y más importante criterio diagnóstico de sarcopenia, ya que múltiples estudios han demostrado que la fuerza muscular es mejor predictor de resultados adversos que la masa muscular^{19,20}. Con este nuevo documento, el EWGSOP insta a los profesionales sanitarios a tomar medidas que promuevan la detección y el tratamiento temprano de la sarcopenia; también señala la importancia de realizar más

estudios de investigación que ayuden a prevenir resultados adversos en el paciente¹⁸.

1.2.2. Grupo de Trabajo Asiático en Sarcopenia - Asian Working Group on Sarcopenia

En marzo de 2013, expertos e investigadores de siete países del continente asiático, forman el *Asian Working Group on Sarcopenia* (AWGS), con el objetivo de desarrollar la investigación en esta población específica. En el 2014, el grupo publica su primer consenso, que acoge un enfoque muy similar al del EWGSOP, con adaptaciones para la población asiática. El AWGS propone evaluar inicialmente la fuerza muscular y la velocidad de la marcha y, en caso de estar alterados, proceder a la evaluación de la masa muscular para confirmar el diagnóstico de sarcopenia. En mayo del 2019, un grupo de 25 investigadores miembros del AWGS, decide actualizar sus recomendaciones en base a todas las investigaciones realizadas en el continente. En este mismo año, se publica la Actualización del Consenso 2019 (AWGS2) sobre el diagnóstico y tratamiento de la sarcopenia. Aunque este consenso sigue siendo muy similar al del EWGSOP 2010, incorpora el concepto de ‘posible sarcopenia’^{21,22} que definen como una nueva entidad que comentaremos más adelante, en la sección de diagnóstico. De igual forma, también invitan a la realización de más estudios de intervención que ayuden a sentar las bases en las prácticas clínicas relacionadas con el estilo de vida, la nutrición y las opciones farmacológicas para las personas con sarcopenia²¹.

1.2.3. Consorcio de Definiciones y Resultados de la sarcopenia - Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium

En 2010, la Foundation for the *National Institutes of Health* (FNIH) *Biomarkers Consortium* (BC) lanza el proyecto ‘Sarcopenia 1’ con el objetivo de establecer la primera definición de sarcopenia basada en la evidencia, e implementa una guía para desarrollar criterios diagnósticos en Estados Unidos²³. El proyecto reúne a expertos del *National Institute on Aging* (NIA) y la *Food and Drug Administration* (FDA), varias instituciones de investigación académica y socios de la industria farmacéutica. Se recoge información sobre masa y fuerza muscular de 26.625 participantes a partir de nueve bases de datos de personas adultas mayores que vivían en la comunidad y de seis ensayos clínicos²⁴. Los primeros resultados y conclusiones se presentan ante la comunidad científica internacional en una conferencia en mayo del 2012, y las recomendaciones finales se publican en el 2014 en una serie de manuscritos sobre intervenciones clínicas dirigidas a mejorar la fuerza y la función, determinación de los puntos de corte para baja masa muscular apendicular y fuerza de agarre, las asociaciones entre los criterios de debilidad, masa muscular y deterioro de la movilidad y, por último, las comparaciones entre los hallazgos encontrados y las definiciones operativas publicadas previamente para la sarcopenia ²⁴⁻²⁹. El éxito obtenido con el proyecto *Sarcopenia 1* da lugar al inicio del proyecto *Sarcopenia 2*. Se adicionan otros estudios epidemiológicos y ensayos clínicos en busca de más evidencia que ayude a establecer puntos de corte de masa y fuerza muscular, así como la validez de estos parámetros para predecir resultados clínicos adversos como caídas, fracturas o muerte ^{23,30}. En esta línea, en el 2016, el NIA y el FNIH crean el *Sarcopenia Definitions and Outcomes Consortium* (SDOC), “*El Consorcio*”, una colaboración de expertos

encargados del análisis de toda la evidencia recabada, quienes en octubre del 2017 presentan sus resultados preliminares en una conferencia con expertos de todas partes del mundo. De esta conferencia, surgen una serie de recomendaciones específicas con el objetivo de convertir los hallazgos analíticos en una definición consensuada de la sarcopenia. Estas recomendaciones incluyen la creación de un panel internacional de expertos independientes para revisar los resultados finales, además del desarrollo de una serie de declaraciones de posicionamiento basadas en los hallazgos encontrados. El SDOC sugiere que estas declaraciones sean presentadas y sometidas a votación al panel de expertos en una conferencia final³¹. Es así como, en un giro controversial, el consorcio recomienda eliminar la masa muscular medida por absorciometría dual de rayos X (DXA) de la definición, puesto que no se ha logrado demostrar su capacidad de predecir resultados adversos en los adultos mayores con sarcopenia^{31,32}. El SDOC reconoce que aún hace falta seguir trabajando en nuevas herramientas diagnósticas estandarizadas y una adecuada formación del personal, de manera que se logre realizar la evaluación de la fuerza muscular y la velocidad de la marcha en todos los entornos clínicos, identificando y eliminando las barreras que obstaculizan su implementación³².

1.3. Definición actual

No existe una definición unificada a nivel internacional, por lo que enlistaremos las dadas por los principales grupos de trabajo.

Según el EWGSOP2, uno de los consensos que más aceptación ha tenido a nivel internacional, la sarcopenia es *“un trastorno muscular esquelético progresivo y generalizado que se asocia a una mayor probabilidad de*

resultados adversos, como caídas, fracturas, discapacidad física y muerte”; donde la fuerza muscular pasa a ser el parámetro diagnóstico más relevante, ya que ha demostrado ser un mejor indicador de resultados adversos, por lo tanto una medida de la función muscular más real que la masa muscular¹⁸.

El AWGS2, define la sarcopenia como "*la pérdida de masa muscular esquelética relacionada con la edad más la pérdida de fuerza muscular y/o reducción del rendimiento físico*", haciendo hincapié en que debe diferenciarse del desgaste muscular causado por otras condiciones como son la caquexia y la malnutrición²¹.

El SDOC define la sarcopenia como "*la disminución de la salud muscular, relacionada con la edad*"³³; que puede ser identificada por la presencia de baja fuerza de prensión (debilidad) y disminución de la velocidad de la marcha habitual (enlentecimiento), excluyendo de esta definición la medida de masa magra derivada de la DXA^{31,32}.

1.4. Clasificación de la sarcopenia

El EWGSOP divide la sarcopenia en tres grandes categorías: 1) primaria y secundaria, según la etiología de la enfermedad; 2) aguda y crónica, según el tiempo de duración; y 3) sarcopenia y sarcopenia severa. Independientemente de la categorización, la sarcopenia debe ser vista como una alteración del envejecimiento, ya que es una enfermedad que tiene su origen en cambios musculares adversos que se asocian a un alto riesgo de caídas, deterioro funcional, fragilidad y muerte^{18,34}.

1.4.1. Sarcopenia primaria y secundaria

Se considera sarcopenia primaria (o relacionada con la edad), cuando no se ha encontrado ninguna otra causa específica más allá del envejecimiento. La sarcopenia secundaria (o relacionada a una enfermedad) surge en la presencia de otras enfermedades sistémicas, como cáncer, insuficiencia cardíaca o renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras^{34,35}.

La sarcopenia secundaria también puede estar relacionada a otros eventos como la falta de actividad física por el reposo en cama o un estilo de vida sedentario; problemas nutricionales que conlleven a una ingesta calórica o proteica insuficiente, ya sea por una dieta inadecuada o una enfermedad gastrointestinal con mala absorción de nutrientes; o algún tipo de tratamiento farmacológico que provoque la falta de apetito^{36,37}.

1.4.2. Sarcopenia aguda y crónica

La sarcopenia aguda es aquella que ha sido diagnosticada en un periodo menor a 6 meses de duración y que usualmente se acompaña de un proceso patológico agudo^{18,38}; mientras que la sarcopenia crónica será aquella de 6 meses o más de duración y que generalmente está asociada a enfermedades crónicas y a un mayor riesgo de muerte^{18,39}.

1.4.3. Sarcopenia severa

La severidad de la sarcopenia es otro parámetro de clasificación. Tanto el EWGSOP2 como el AWGS2, coinciden en agregar a la sarcopenia el apellido de *severa*, cuando coexiste la disminución de los tres parámetros:

fuerza muscular, masa muscular y rendimiento físico^{18,21}. En la edición del 2010 del EWGSOP¹¹, se propuso la terminología de pre-sarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa, sin embargo, esta clasificación deja de estar vigente en el momento que se considera la fuerza muscular, y no la masa, como el criterio diagnóstico más importante. En su lugar, ha tomado mayor significancia el término *probable sarcopenia* que abordaremos más ampliamente en la sección de Diagnóstico.

1.5. Fisiopatología del daño muscular

Diversos investigadores reconocen que los mecanismos patofisiológicos que llevan a la sarcopenia no están del todo dilucidados^{36,40}, sin embargo, la participación de múltiples factores y los complejos cambios que ocurren están siendo cada vez mejor entendidos.

1.5.1. Disminución y diferenciación de las fibras musculares

El músculo humano está compuesto, en diferentes proporciones por distintos tipos de fibras musculares: las fibras tipo I y las fibras tipo II (IIa, IIx), con características específicas que le conceden diferentes propiedades químicas, biomecánicas y fisiológicas. Las fibras tipo I, llamadas fibras lentas, porque obtienen energía (adenosin trifosfato-ATP) principalmente a través de un proceso intra-mitocondrial que involucra una serie de reacciones bioquímicas, que requieren más tiempo de ejecución. Este proceso oxidativo (metabolismo aeróbico: glucólisis), si bien es más lento, es capaz de proveer mayor cantidad de ATP, por lo que las fibras tipo I o de respuesta lenta, son mucho más resistentes a la fatiga. Por otra parte, las fibras tipo IIa (con un componente mixto: intermedio), y las de tipo IIx,

utilizan mecanismos extra-mitocondriales, mucho más rápidos con respecto a la producción de ATP (metabolismo anaerobio: sistema de fosfágeno y glicolisis anaeróbica). Estas fibras, a pesar de ser más rápidas, resultan menos eficientes que las fibras tipo I (vía aeróbica) en relación a la cantidad de ATP que producen. Por este motivo, las fibras tipo II se consideran fibras de respuesta rápida, sensibles a la fatiga⁴⁴⁻⁴⁶.

Se le llama plasticidad muscular a la capacidad de la fibra muscular de adaptarse a las necesidades del músculo en respuesta a diferentes estímulos^{44,47}. Esta plasticidad permite que en ciertas condiciones clínicas o de entrenamiento, ocurra una diferenciación de un tipo de fibra a otro. Con el envejecimiento se produce el cambio de fibras musculares de tipo II a tipo I. La atrofia de las fibras musculares de tipo II, es la principal responsable de la pérdida de masa muscular observada en el envejecimiento, donde se observa una disminución del tamaño más que del número de fibras⁴⁸. Lo contrario se ve en la sarcopenia secundaria (relacionada con la presencia de otras enfermedades sistémicas) donde el recambio de fibras se invierte, y se da principalmente de fibras tipo I a fibras tipo II^{18,49-51}.

1.5.2. Inhibición de factores anabólicos:

La disminución de proteínas musculares debido al desequilibrio entre su síntesis y degradación, es uno de los principales mecanismos en el desarrollo de la sarcopenia^{41,42}. Este aumento de la degradación de las proteínas contribuye de forma variable a la pérdida de la masa muscular⁴³.

1.5.2.1. Factores reguladores miogénicos

Factores reguladores miogénicos (*myogenic regulator factors*, MRF): grupo de cuatro factores de transcripción (MyoD, Myf5, *Myogenin* y MRF4) que juegan un rol esencial en el proceso de miogénesis prenatal (formación del músculo esquelético) y postnatal (crecimiento y regeneración muscular)⁵². Su principal función es controlar la determinación y diferenciación de las células musculares esqueléticas⁵³. En respuesta a una lesión muscular, las células satélites activan los MRF que llevarán a cabo diferentes procesos de regeneración muscular controlando la transcripción de importantes proteínas como la cadena pesada de la miosina y la creatina cinasa muscular⁵⁴. Se ha demostrado que, a medida que el músculo envejece, disminuye la expresión de MRF con lo que se reduce la capacidad de diferenciación y proliferación de la célula muscular⁵⁵.

1.5.2.2. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*Insulin-like growth factor 1*, IGF-1): hormona que desempeña un papel importante en la síntesis proteica, aumenta la capacidad proliferativa de las células satélites y participa en la regeneración muscular⁵⁶. El IGF-1 se genera a través de dos vías, la vía sistémica que se produce por la interacción de la hormona de crecimiento en el hígado⁵⁶, y la vía focal de generación de IGF-1 que se produce en el mismo músculo como respuesta a la actividad física⁵⁷. Se ha sugerido que el IGF-1 pueda aumentar la fuerza y la masa muscular⁵⁸ a través de su receptor transmembranal, el IGF-1R, activando las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/Raf/ERK. A través de estas vías y tras una cadena de complejas reacciones bioquímicas, el IGF-1 promueve la síntesis proteica y la proliferación de los miocitos, a la vez que inhibe el sistema ubiquitina-

proteosoma, lo que disminuye la degradación proteica⁵⁹. El IGF-1 estimula las células satélites (SC) activas regulando su división y diferenciación en mioblastos, que luego se van a fusionar o a formar nuevas fibras musculares,⁶⁰ por lo que claramente está asociado a la reducción de la masa muscular esquelética así como a la sarcopenia en el envejecimiento⁶¹.

1.5.2.3. **Hormona de crecimiento**

Hormona de crecimiento (*Growth hormone*, GH): hormona hipofisaria cuya principal acción es estimular la síntesis sistémica del IGF-1⁶², formando el llamado eje GH-IGF-1⁵⁹. El pico más alto de producción de la GH ocurre durante la pubertad, luego sus niveles empiezan a disminuir exponencialmente según se envejece, a lo que algunos autores han llamado “somatopausia”⁶³, ya que se ha visto relacionada con la pérdida de vitalidad, la atrofia muscular y el bajo rendimiento físico^{59,63}. La GH también se ha asociado a la sarcopenia en los adultos mayores, debido a que los cambios en el eje GH/IGF-1 causan una disminución de proteínas anabólicas en la célula muscular esquelética que conlleva cambios en su estructura y función⁶¹.

1.5.2.4. **La diana de la rapamicina en mamíferos**

La diana de la rapamicina en mamíferos (*mammalian target of rapamycin*, mTOR): serina/treonina quinasa que regula diversos procesos celulares como el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo celular⁶⁴. El mTOR forma dos complejos estructural y funcionalmente distintos: el complejo diana de rapamicina en mamíferos 1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*, mTORC1-) y el complejo diana de rapamicina en mamíferos 2 (*mammalian target of rapamycin complex 2*, mTORC2:) ⁶⁵. El mTORC1 es un regulador clave en el control de la masa muscular esquelética, que

interactúa con factores que llevan tanto a la hipertrofia (IGF-1/PI3K/Akt) como a la atrofia muscular (glucocorticoides y la miostatina)⁶⁴. Si bien es cierto el mTOR participa en vías de regulación de la síntesis proteica a través de estímulos anabólicos, el envejecimiento afecta la señalización del músculo, mostrando resistencia a estos estímulos⁶⁶. La activación de la vía de señalización de mTOR también puede afectar la transcripción genética y la síntesis proteica para regular la proliferación celular y la regulación inmunitaria, por lo que puede jugar un papel importante en el metabolismo tumoral⁶⁵. Estudios recientes han mostrado que el mTOR también está involucrado en la regulación de la expresión de los MicroRNAs (miRNAs/miARNs)⁶⁴, una clase pequeña de ARN no codificantes, lo que significa que no participan directamente en la codificación de proteínas pero sí que son poderosos reguladores del crecimiento, la diferenciación, el desarrollo y la apoptosis celular. A nivel muscular, los miRNAs se han asociado a la disminución del factor nuclear *kappa* B (NF- κ B), proteína transcritora de ADN, que induce la degradación proteica^{59,67}. Debido a la participación del mTOR y los miRNAs en las diferentes enfermedades relacionadas con la edad, y a la interacción entre ellos, algunos autores creen beneficioso el estudio de estas estructuras como posibles dianas terapéuticas^{64,67}.

1.5.3. Alteración de la función neuromuscular

A medida que se envejece, se produce una disrupción en la precisión de la alineación de las terminales pre- y post-sinápticas; esta desorganización en la unión neuromuscular conlleva a la reducción del acoplamiento excitación-contracción con la consecuente denervación de la fibra

muscular⁶⁸ y la pérdida de unidades motoras⁶⁹. Cuando la denervación excede a la reinervación, ocurre lo que algunos autores han denominado *sarcopenia neurogénica*^{40,70}. La motoneurona se divide en motoneuronas rápidas (tipo F-*Fast*) y las motoneuronas lentas (tipo S-*Slow*) en función del tipo de fibra muscular inervada, influyendo en el fenotipo metabólico de la fibra muscular⁷¹. Como consecuencia de la denervación de la fibra muscular, se produce un cambio importante en su metabolismo; esta denervación ocurre principalmente en las fibras de contracción rápida, que serán reinervadas por motoneuronas tipo S, con la consiguiente diferenciación de las fibras de contracción rápida o tipo II a fibras de contracción lenta o tipo I. Esto causa una remodelación de la unidad motora que finalmente conllevará a un agotamiento de las células satélite, lo que precede a la sarcopenia por causa de un mecanismo neurogénico^{40,69,70}.

1.5.4. Aumento de citoquinas inflamatorias

1.5.4.1. **Citoquinas y sistema ubiquitina-proteosoma**

Ciertas citoquinas con efectos pro-inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF α), el inductor débil de apoptosis similar al TNF (*like weak inducer of apoptosis*, TWEAK: TNF-), la interleucina 6 (IL-6) y la miostatina favorecen la apoptosis celular y la pérdida de fibras musculares a través de la estimulación del sistema ubiquitina-proteosoma⁷². Este sistema es la vía más importante de degradación de proteínas. Su descubrimiento fue tan importante que mereció el Premio Nobel de Química a los doctores Chiechanover, Hershko y Rose en el 2004. La ubiquitina es una proteína que marca a la proteína que va a ser degradada por el

proteosoma, mecanismo llamado ubiquitinación o *el beso de la muerte*. De allí la relevancia del aumento o disminución de la proteína ubiquitina en el cuerpo humano⁷³.

Investigaciones recientes han mostrado que un estado de inflamación crónica no solo es un factor de riesgo de sarcopenia^{74,75}, sino que niveles elevados de TNF α y IL-6 se asocian a una baja fuerza y masa muscular^{76,77}. El TNF α mediante la activación de complejas vías de señalización, como la vía NF- κ B, estimula la degradación proteica que conduce a la atrofia severa. Por su parte, el TWEAK, además de actuar de forma similar al TNF α , también puede inhibir la diferenciación del mioblasto⁷². El mecanismo de acción de la IL-6 es aún más complejo; conocida como el *arma de doble filo*⁷⁸, posee actividad tanto pro- como anti-inflamatoria, por lo que puede promover tanto el anabolismo como el catabolismo muscular⁷⁹. En presencia de otras citoquinas pro-inflamatorias como el TNF α , la IL-6 conduce al catabolismo proteico; sin embargo, en ausencia de estas citoquinas, su liberación puede ser pulsátil en respuesta al ejercicio físico, en estas circunstancias la IL-6 colabora de forma positiva en la miogénesis y la regulación necesaria de la respuesta inflamatoria^{78,79}. En el contexto de la sarcopenia, se ha propuesto que estos efectos anti-inflamatorios de la IL-6 van cambiando hacia una señalización más de tipo pro-inflamatorio a medida que se envejece y se va perdiendo la función de la fibra muscular⁷⁹.

1.5.4.2. **Miostatina**

La miostatina o factor 8 de crecimiento y diferenciación (*growth and differentiation factor 8*, GDF-8): pertenece a la superfamilia del factor transformador de crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF- β), y actúa como el inhibidor más potente de la proliferación y

diferenciación de la célula muscular⁸⁰. La miostatina induce la proteólisis a través de la activación del sistema ubiquitina-proteosoma, al mismo tiempo que inhibe la síntesis proteica bloqueando la vía IGF-1/PI3K/Akt/mTOR. Además, se une a los receptores de activina tipo 2 (ACVR2) en la membrana de la fibra muscular, lo que activa las quinasas ALK4 y ALK5 (también conocidas como ACVR1) que, a su vez, activan los complejos SMAD (factores transcritores, efectores de la miostatina). El SMAD 2 y SMAD3 forman el SAMD4 que se traslocará al núcleo para promover la expresión de genes relacionados con la atrofia muscular⁸¹. Se sabe que las quinasas ALK4 y ALK5 también pueden influir en vías independientes de SMAD, como la ERK, JNK y p38MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos), que promueven la disminución de la proliferación de los mioblastos y la atrofia muscular⁸¹⁻⁸³. La inhibición de la miostatina induce la hipertrofia muscular, mientras que su sobreexpresión está relacionada con atrofia muscular sistémica⁸⁴, convirtiéndose en una diana farmacológica prometedora en el tratamiento de la sarcopenia⁸⁵.

1.5.5. Disfunción mitocondrial

Las mitocondrias se han ido revelando como importantes reguladores centrales de la sarcopenia⁸⁶. Algunos autores han propuesto a la mitocondria como la principal fuente de radicales libres⁸⁷, considerados como los causantes de la acumulación de daño oxidativo que conlleva al envejecimiento⁸⁸. En modelos animales, esta disfunción mitocondrial puede inducir la aparición temprana de fenotipos relacionados con la edad, como la sarcopenia⁸⁹. Esto se explica principalmente por la senescencia celular que incluye la producción excesiva de sustancias oxidantes como las

especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS), la deficiencia en la cadena de transporte de electrones y los cambios en el ADN mitocondrial (ADN_{mt})⁹⁰. En este sentido, durante el envejecimiento, ocurre una mayor tasa de producción de oxidantes, que se acompaña de una sobreactivación compensatoria de enzimas antioxidantes que funcionan como un sistema de defensa. Se cree que la constante exposición al estrés oxidativo produce una deficiencia de este sistema de defensa, conduciendo al deterioro celular progresivo asociado a la edad⁸⁶. Además, la disminución en el ADN_{mt} en los adultos mayores⁹¹ y el aumento progresivo de mutaciones de este ADN_{mt}⁹², conlleva a una síntesis disfuncional de los componentes de la cadena de electrones que, a su vez, genera una producción defectuosa de ATP y una mayor generación de ROS⁸⁸.

En pacientes con enfermedad renal crónica, las toxinas urémicas ligadas a proteínas de pequeño tamaño, como el p-cresyl-sulfato y el indoxyl-sulfato (IS), pueden acumularse en las células musculares y producir también un aumento en la producción de TNF α , IL-6, miostatina y ROS vía activación de vía NF- κ B, generando alteraciones metabólicas en el músculo esquelético⁹³. Los niveles elevados de IS se han asociado inversamente a la masa muscular esquelética, por lo que se les considera un factor patogénico para el desarrollo de sarcopenia en pacientes con enfermedad renal, o *sarcopenia urémica*⁹⁴. Finalmente, todos estos complejos mecanismos giran en un círculo vicioso que afectan la estructura y función de la principal fuente de energía del cuerpo humano: la mitocondria.

1.5.6. Estrés oxidativo

Las ROS son radicales resultantes del metabolismo del oxígeno, entre los cuales se encuentran: el peróxido de hidrógeno: H_2O_2 , el radical superóxido: O_2^- y el radical hidroxilo: H^+ . Las ROS representan la clase más importante de radicales presentes en los seres vivos⁹⁵ y, aunque se pueden producir en diferentes estructuras celulares, la mitocondria es la principal fuente de generación de ROS debido a que utiliza oxígeno para producir energía⁹⁶. Cuando existe una sobreproducción de estos radicales, se da lugar al llamado estrés oxidativo, un proceso nocivo que puede mediar en el daño de estructuras celulares como las proteínas y el ADN_{mt}^{95,97}. Con respecto al rol de las moléculas de ROS en la sarcopenia, se sabe que estimulan la proteólisis, inhiben las vías mTOR disminuyendo la síntesis de proteína muscular, e inducen también cambios en la morfología de la unión neuromuscular llevando a la reducción en la inervación y número de fibras musculares, lo que finalmente resulta en la disminución en la masa y fuerza muscular⁹⁸. Aunque parecen ser muy claros los efectos de la sobreproducción de ROS, es interesante resaltar que estos radicales actúan como *moneda dos caras*⁹⁵, de amiga y de enemiga⁹⁹. Tal dicotomía surge en respuesta a ciertos estímulos como el ejercicio aeróbico, y el estrés oxidativo generado por cantidades controladas de ROS que inducen la activación de rutas de señalización celular que van a sintetizar una gran cantidad de proteínas antioxidantes. En otras palabras, *cantidades fisiológicas* de ROS desencadenan importantes respuestas antioxidativas, por lo que, paradójicamente, la producción de ROS inducida por el ejercicio resulta ser un requisito necesario para las adaptaciones del músculo esquelético al ejercicio¹⁰⁰. Aun así, debemos ser conscientes que existe un equilibrio a guardar, pues si bien es cierto que el ejercicio moderado y a largo plazo está

relacionado con niveles controlados o fisiológicos de ROS necesarios para la adaptación muscular, también es un hecho que los cambios producidos por el ejercicio extenuante y agudo pueden causar niveles excesivos de ROS, con una respuesta antioxidante insuficiente. En consecuencia, la fatiga y el estrés oxidativo muscular podrían afectar la capacidad de ejercicio y la salud en general⁹⁹. Ya que muchos aspectos fenotípicos de los trastornos relacionados con la edad están mediados por las ROS¹⁰¹ y que la disfunción mitocondrial se considera un factor importante en el desarrollo de la sarcopenia¹⁰², es razonable plantear posibles opciones terapéuticas en esta dirección. Estudios publicados han señalado que el ejercicio mismo puede ser una fuente de producción de oxidantes, y esto no solo a través de la respiración mitocondrial sino también por la actividad de la xantina oxidasa (XO)¹⁰³. La xantina deshidrogenasa (XDH) es la forma principal de XO en condiciones fisiológicas. La XDH se transforma en la enzima XO que se encarga de catabolizar la oxidación de hipoxantina a xantina y luego a ácido úrico¹⁰⁴. Esta conversión tiene lugar a través de reacciones reductoras que generan peróxido de hidrógeno, produciendo estrés oxidativo en el músculo esquelético. La magnitud de la producción de oxidantes depende del modo, la duración y la intensidad del ejercicio, y en el caso de la XO, la conversión de XDH a XO depende de las concentraciones aumentadas de calcio generadas con las contracciones musculares¹⁰⁵. En modelos animales, la actividad de la XO aumenta luego de contracciones isométricas, con un 65% más en los ratones de mayor edad¹⁰⁶. Dado que el alopurinol inhibe la actividad de la XO, su uso en el manejo farmacológico de la sarcopenia está siendo estudiado¹⁰⁴.

Como se ha mencionado, el ejercicio agudo aumenta la generación de radicales libres¹⁰⁷ lo que en el músculo esquelético envejecido tiene aún más

implicaciones clínicas puesto que ya existe una producción elevada de oxidantes¹⁰⁸. Esto explica porque se debe tener especial precaución con los ejercicios *agudos* de alta intensidad, que generan gran cantidad de radicales libres y agotan los mecanismos antioxidantes¹⁰⁹. Cabe recordar que estos mecanismos antioxidantes se activan a cantidades manejables de radicales libres, para controlar el daño celular, de ahí la necesidad de una adecuada *progresión* en la prescripción del ejercicio, para dar tiempo a las respuestas adaptativas necesarias, principalmente en ejercicios de alta intensidad^{107,110}.

1.5.7. Cambios en los niveles hormonales

Los cambios hormonales que se dan en el organismo han mostrado tener un papel importante en el estudio de la sarcopenia. Además de las hormonas GH y el IGF-1, otras hormonas intervinientes son los glucocorticoides, las hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos), las hormonas tiroideas, la Leptina, la Insulina, la Vitamina D y la Angiotensina II.

1.5.7.1. **Glucocorticoides**

Los glucocorticoides (GCs) son secretados por la glándula suprarrenal en respuesta a la activación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal. A este grupo pertenecen el cortisol (o hidrocortisona), la cortisona y la corticoesterona, siendo el cortisol el principal y más abundante GCs en el ser humano. Todas las células del cuerpo poseen el receptor universal de GCs, a través del cual se inhibe la producción local de IGF-1, disminuyendo la síntesis proteica. Por esta misma vía, los GCs inhiben las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK 1/2) lo que disminuye la proliferación del miocito. Así los GCs estimulan la expresión de la

miostatina, el sistema ubiquitin-proteosoma, la vía p38 MAPK, la vía de las calpaínas y el sistema de autofagia-lisosomas, todos ellos, procesos promotores de la degradación proteica^{59,111}.

1.5.7.2. **Andrógenos y estrógenos,**

Hormonas sexuales, secretadas principalmente por los testículos y los ovarios, respectivamente. La testosterona es el andrógeno más estudiado como la principal hormona anabólica de la fibra muscular⁵⁹. La testosterona aumenta la síntesis proteica en el músculo esquelético, y promueve la regeneración y reparación muscular a través de la activación de las células satélites¹¹². La acción tanto de los andrógenos como los estrógenos es mediada por sus respectivos receptores intracelulares (andrógeno receptor y estrógeno receptor). A diferencia de los GCs, los andrógenos promueven la síntesis de IGF-1, activan el mTOR (la vía mTORC1) y el ERK $\frac{1}{2}$, que resulta en aumento de la síntesis proteica y la proliferación celular. También inhiben el sistema ubiquitin-proteosoma y el sistema de autofagia-lisosomas, además de suprimir la expresión de la miostatina. Los estrógenos por su parte, tienen la capacidad de propiciar un microambiente anticatabólico, activando las vías de señalización del IGF-1, dentro de un estado inflamatorio equilibrado¹¹³⁻¹¹⁵, evitando el agotamiento de las células satélites, lo que contribuye al proceso de regeneración del músculo esquelético en el envejecimiento¹¹⁶. Se ha visto que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos en mujeres post-menopáusicas ha mostrado influir en el aumento de la fuerza muscular¹¹⁷ y en la disminución de la pérdida de masa muscular asociada a la edad¹¹⁸.

1.5.7.3. **Hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas (TH): se componen de la hormona tiroxina (T₄) y la triyodotiroxina (T₃), producidas y reguladas por el eje hipotalámico-hipofisiario-tiroideo. La T₄ es la más abundante en la circulación sanguínea, sin embargo, las enzimas deiodinasas la convierten a su forma más activa: T₃¹¹⁹. Las TH controlan la expresión genética en varios tejidos a través de la unión a sus receptores nucleares¹²⁰. Las TH no solo aumentan el número y diámetro de las fibras musculares, sino que también participan en la determinación de un correcto patrón de distribución de estas fibras en cada músculo, por lo que pueden influir en la función contráctil, la regeneración y el metabolismo del músculo esquelético^{59,120}. Estudios en modelos animales han mostrado que el hipotiroidismo se asocia con un aumento de la expresión de la miostatina, mientras que el hipertiroidismo activa vías proteolíticas como el sistema ubiquitina-proteosoma, por lo que ambas condiciones pueden llevar a la pérdida de masa muscular^{121,122}. Estudios recientes han mostrado que la alta relación de T₃/ T₄, libres en suero, predicen significativamente el cambio anual en la fuerza de prensión¹²³ y está positivamente asociada con un menor riesgo de sarcopenia en pacientes eutiroides.¹²⁴.

1.5.7.4. **Leptina**

Las células de tejido adiposo secretan una gran variedad de hormonas llamadas adipocinas. La leptina es un tipo de adipocina que juega un rol importante en el metabolismo energético, la regulación del apetito y la sensibilidad a la insulina¹²⁵, así como en la respuesta inmunitaria pro-inflamatoria¹²⁶, además estimula la proliferación y diferenciación de los mioblastos¹²⁷ e inhibe la degradación proteica¹²⁸. Se cree que hay abundante

cantidad de receptores de leptina en el músculo esquelético¹²⁹. Estudios realizados han mostrado una relación negativa entre niveles bajos de leptina y sarcopenia¹³⁰, mientras que centenarios sanos, de 100-104 años, muestran niveles de leptina significativamente más elevados en comparación con adultos mayores de 70-80 años de edad¹³¹. Además de las acciones directas de la leptina sobre el músculo, también influye en el crecimiento muscular a través de la activación de la vía sistémica y local del IGF-1¹³².

1.5.7.5. **Insulina**

El músculo esquelético en su rol endocrino, es clave en la regulación metabólica y la sensibilidad a la insulina¹³³. La insulina a su vez es bien conocida por su rol en la homeostasis de la glucosa, con un mecanismo de acción similar al IGF-1, la insulina activa las vías PI3K/ERK, promoviendo con ello la síntesis proteica⁵⁹. La atrofia muscular debida al envejecimiento, así como la diabetes mellitus (DM), están asociadas a la pérdida de sensibilidad a la insulina o, en otras palabras, a la resistencia a la insulina¹³³. Los pacientes con DM tienen una menor captación de glucosa en el músculo esquelético, lo que se asocia a disfunción mitocondrial, sobreproducción de ROS¹³⁴ y un impacto negativo sobre las SCs que evidentemente se va a ver reflejado en la salud del músculo esquelético¹³⁵.

1.5.7.6. **Vitamina D**

La Vitamina D (VD) no solo está relacionada con la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, sino que también modula la fisiología y la función de múltiples sistemas incluyendo el musculoesquelético¹³⁶. La VD propicia la proliferación, la diferenciación y la regeneración celular, manteniendo y mejorando el rendimiento físico^{136,137}. La VD según su mecanismo de producción se clasifica en VD₃-colecalciferol, o en VD₂-ergocalciferol. Su

metabolito biológicamente activo es el 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃] o calcidiol que se produce en el hígado y se transforma en los riñones en 1,25-(OH)₂D₃ o calcitriol, que es la forma activa de VD en el organismo. Aunque los mecanismos no se han dilucidado completamente, la evidencia muestra efectos genómicos y no genómicos de la forma activa de VD: 1,25-(OH)₂D₃ y de su receptor nuclear (VDR) sobre el músculo esquelético, demostrando que este eje VD/VDR regula procesos como la proteólisis, la función mitocondrial, la senescencia celular y la atrofia muscular¹³⁸. La deficiencia de 25(OH)D₃ se ha relacionado con un aumento en la activación del sistema ubiquitina-proteosoma y de la autofagia, además de un incremento de factores proinflamatorios como el TNF α y la IL6 acompañado de disfunción mitocondrial. Además, este déficit se ha asociado a un mayor riesgo no solo de sarcopenia sino también de resultados adversos como como alto riesgo de hospitalización, institucionalización, caídas y pérdida de la independencia en adultos mayores¹³⁸⁻¹⁴⁰.

1.5.7.7. **Angiotensina II**

Hormona vasoconstrictora producida por angiotensinógeno que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, aunque es más conocida por sus efectos sobre la presión arterial sistémica, también participa en el desarrollo de la atrofia muscular⁵⁹. La angiotensina II puede afectar la señalización del IGF-1 sistémico y local, además de activar el sistema ubiquitina-proteosoma, aumentar los niveles de GCs, miostatinas, IL6 y el TNF α e inducir la apoptosis celular, todos ellos mecanismos promotores de la degradación proteica, causando la pérdida de masa muscular^{59,141-143}. En ciertas condiciones catabólicas como la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad renal crónica, la caquexia, la obesidad y el envejecimiento, se ha encontrado mayor actividad de la angiotensina II^{144,145}. Así mismo, los

pacientes que por su enfermedad de fondo han sido tratados con medicamentos inhibidores de la angiotensina II muestran efectos positivos en la masa muscular, por lo que el sistema renina-angiotensina está siendo visto como una posible diana de estudio, para el tratamiento de la sarcopenia^{146,147}.

1.5.8. Disfunción de las células satélites

Las SCs juegan un papel importante en la patogénesis de la sarcopenia. Se encuentran ubicadas entre la membrana plasmática y la lámina basal de las fibras musculares, donde generalmente se encuentran en estado de reposo o de quiescencia¹⁴⁸. Las SCs se activan como respuesta ante cualquier lesión muscular para llevar a cabo la posterior reparación. Existen mecanismos complejos que regulan y mantienen en adecuado funcionamiento a las SCs en cualquiera de estos dos estados. Así pues ante una lesión de la fibra muscular, los reguladores del ciclo celular activan a las SCs que están en quiescencia para que entren en el ciclo celular¹⁴⁸. Durante el envejecimiento, las SCs pierden la facultad de mantener su propia quiescencia, lo que afecta su capacidad intrínseca de auto-renovación y regeneración¹⁴⁹. Algunos autores han caracterizado esta disfunción como un cambio irreversible de quiescencia a senescencia de las células madre¹⁵⁰. Adicionalmente, se ha visto una disminución significativa de las fibras tipo II con una reducción del contenido de las SCs en adultos mayores en comparación con niños y adultos jóvenes¹⁵¹. Las SCs funcionales en el músculo esquelético envejecido no solo atenúan la degeneración neuromuscular, sino que son esenciales para mantener tanto la masa como la fuerza muscular y así prevenir o frenar la evolución de la sarcopenia¹⁵².

1.5.9. Inactividad física

La Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, WHO), informa que las personas con un nivel bajo de actividad física tienen entre 20-30% más riesgo de muerte en comparación con las que realizan actividad física regular. Los adultos, incluyendo a los adultos mayores, deberían realizar diferentes tipos de actividad física (aeróbica, de fortalecimiento, de equilibrio y flexibilidad) por lo menos 300 minutos a la semana de actividad moderada o 75 a 150 minutos de actividad física de intensa a moderada-intensa, respectivamente. Además, la WHO hace hincapié en la necesidad de limitar el tiempo de realizar actividades sedentarias e incluso reemplazarlas por actividad física de cualquier intensidad¹⁵³. A pesar de todas las iniciativas para disminuir el sedentarismo y sus consecuencias, el 23.4% de la población del centro y este de Europa, así como el 39.1% de la población de América Latina y el Caribe, mantienen un nivel de actividad física insuficiente, y aún más preocupante es que las políticas aplicadas hasta ahora no lograrán disminuir en un 10% estas cifras para el 2025, como era el objetivo planteado¹⁵⁴.

El efecto positivo del ejercicio sobre la salud de las personas está bien establecido. Además de los mecanismos expuestos, el estrés fisiológico que el ejercicio genera en el músculo es necesario para promover la síntesis proteica, incrementar la sensibilidad al ejercicio, aumentar la producción de sustancias antioxidantes en respuesta a la producción controlada de ROS, promover las capacidades antiinflamatorias de la IL-6 y muchas otras respuestas anabólicas. El sedentarismo inhibe todas estas adaptaciones y además produce efectos antagónicos al ejercicio, que en un relativo corto plazo producen adaptaciones negativas en el organismo¹⁵⁵. Durante la pandemia COVID-19, la falta de actividad física, tanto en aquellos que

debieron ser hospitalizados como en la población que debió cumplir con las restricciones de movilidad requeridas, causó la pérdida de masa y función muscular que llevó no sólo a la sarcopenia y a la obesidad sarcopénica, sino también al aumento de otras enfermedades crónicas no transmisibles¹⁵⁶.

1.6. Diagnóstico de sarcopenia

Para el proceso de búsqueda y diagnóstico de la sarcopenia, el EWGSOP2, recomienda seguir la vía F-A-C-S (*Find-Assess-Confirm-Severity* / Búsqueda-Evaluación-Confirmación-Severidad)¹⁸. Esta vía representa un flujograma de actuación que propone como primer paso el cribaje del riesgo de sarcopenia que permita definir si es necesaria la búsqueda de la disminución de la fuerza muscular, seguida de la confirmación de la sarcopenia mediante la evaluación de la masa muscular y culminando con la determinación de la severidad a través de la afectación del rendimiento físico. Se ha propuesto que en entornos de atención de alta complejidad se puede empezar directamente con la evaluación de la fuerza muscular. Teniendo en cuenta que una fuerza muscular disminuida requiere no sólo determinar la causa, sino que también exige activar medidas de intervención terapéuticas inmediatas, aunque la masa muscular esté conservada^{18,21}.

1.6.1. Herramientas de cribaje

Con el objetivo de identificar lo antes posible a los individuos en riesgo de desarrollar sarcopenia, un grupo de investigadores propuso el uso del cuestionario SARC-F (*Strength, walking Ability, Rising from a Chair, stair climbing and experiences with Falls*) como herramienta de cribaje¹⁵⁷. Se trata de un cuestionario simple de cinco preguntas sobre: fuerza. habilidad

para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y eventos de caídas ocurridas, que permite obtener autoinformes de los pacientes sobre la presencia de signos típicos de sarcopenia, por lo que su uso se ha recomendado tanto a nivel de asistencia sanitaria comunitaria, como de otros entornos clínicos¹⁸. El SARC-F ha sido validado en diferentes idiomas, incluidas dos validaciones en español (México y España)^{158,159}. Para las cuatro primeras preguntas la escala tiene tres posibles respuestas: Nada = 0, Algo= 1 y Mucho/incapaz sin ayuda/incapaz= 2. Para la quinta pregunta las posibles respuestas son: Ninguna= 0, 1-3 caídas= 1, 4 o más caídas= 2. La máxima puntuación posible en SARC-F es 10 y la mínima es 0, donde cero es lo mejor y diez lo peor. Los pacientes con puntajes iguales o mayores a cuatro, se consideran en riesgo de sarcopenia¹⁵⁷.

Algunos autores han propuesto utilizar la medida de la circunferencia de la pantorrilla (CC) como método de cribaje de sarcopenia, sobre todo en personas con problemas cognitivos con dificultad para contestar apropiadamente el cuestionario SARC-F¹⁶⁰. También se ha propuesto la herramienta SARC-CalF, que agrega la medida de la CC al cuestionario SARC-F, aumentando la sensibilidad del cribaje^{161,162}. Para SARC-CalF, la variable de la CC tiene un valor = 0, si no hay disminución y =10 para la disminución de la masa muscular, por lo que el puntaje total puede ir de 0 (mejor valor) a 20 (peor valor), determinándose una puntuación igual o mayor a 11 como criterio positivo para riesgo de sarcopenia¹⁶³.

1.6.2. Evaluación de la fuerza muscular

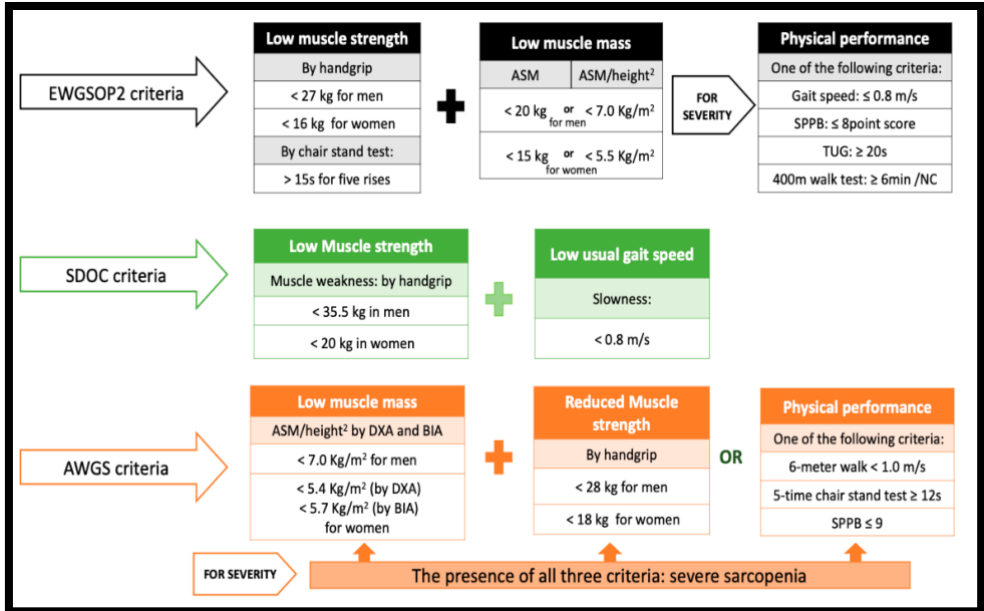
Ante la sospecha de sarcopenia, la evaluación empieza con la búsqueda de la alteración de la fuerza muscular. La valoración de la fuerza muscular ha sido muy bien establecida en el contexto del paciente con sarcopenia. La fuerza de prensión específicamente, constituye un marcador del estado general de salud del adulto mayor¹⁶⁴, además de ser un predictor de resultados adversos, limitación de la movilidad y las actividades de la vida diaria, así como de una mayor morbi-mortalidad^{18,165}.

1.6.2.1. Fuerza de prensión o *Handgrip*

Se refiere a la fuerza isométrica voluntaria de los músculos flexores de la mano, medida a través de dinamometría. Es una herramienta sencilla y fácilmente disponible para su uso en cualquier entorno clínico¹⁶⁶. Como se puede apreciar en la **Figura 1**, es la herramienta diagnóstica propuesta por el EWGSOP2, el AWGS y por el SDOC, para la valoración de la fuerza muscular en el adulto mayor^{18,21,32}. Se recomienda realizar esta medición mediante la aplicación de protocolos estandarizados como el protocolo de Southampton¹⁶⁵ y el protocolo de la *American Society of Hand Therapists (ASHT)*¹⁶⁷.

El protocolo de Southampton recomienda realizar la prueba con la persona sentada en una silla con los pies en contacto con el suelo. Los brazos deben estar bien posicionados sobre los apoyabrazos de la silla, y las muñecas sin apoyo en posición neutra. Se debe explicar al paciente la prueba a realizar y pedir que haga la máxima contracción posible. Se repetirá la prueba tres veces en cada mano, alternando las manos. Se toma como válido el máximo valor obtenido en los seis intentos realizados.

Figura 1. Criterios y puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia.



Nota: se representan las últimas actualizaciones de los diferentes criterios y puntos de corte para el diagnóstico de la sarcopenia.

Abreviaturas: EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia; SDOC: Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium; ASM: Masa Muscular Esquelética Apendicular; SPPB: Batería Corta de Rendimiento Físico; TUG: Prueba de levántate y anda; NC: No-completó. DXA: Absorciometría de Rayos X de Energía Dual; BIA: Análisis de Impedancia Bioeléctrica.

Fuente: “*Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer*” por Meza-Valderrama D, et al. Nutrients 2021, 13, 761. <https://doi.org/10.3390/nu13030761>. (CC BY 4.0).

El protocolo ASHT también recomienda llevar a cabo la evaluación con el paciente sentado, pero en una silla sin apoyabrazos. Los hombros deben estar en posición neutra, el codo en flexión de 90°, vigilando que no se apoye en el tronco, el antebrazo en neutro y la muñeca en un rango de 0 a 30° de extensión. Se realizan seis mediciones alternando las manos, utilizando el

valor promedio de las seis repeticiones^{165,167}. La fuerza máxima ha sido el parámetro a utilizar en los diferentes puntos de corte para el diagnóstico de sarcopenia, sin embargo, se están estudiando otras características de la fuerza muscular, como la fuerza submáxima, la fatiga o la simetría, por lo que se están evaluando nuevos protocolos y actualizaciones de los ya existentes¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

1.6.2.2. **Prueba de levantarse y sentarse de la silla**

La prueba de levantarse y sentarse de la silla (*Chair Stand Test*) mide el tiempo que necesita una persona para levantarse cinco veces desde la posición sentada sin utilizar los brazos. Una variación es la prueba de levantamiento en silla cronometrada que cuenta las veces que puede levantarse y sentarse en la silla en un intervalo de 30 segundos. El EWGSOP2 propone esta prueba como posible herramienta de evaluación de la fuerza muscular, ya que puede utilizarse como indicador de la fuerza de los músculos de las piernas, principalmente del cuádriceps femoral¹⁸. Ver **Figura 1**.

1.6.3. Confirmación: evaluación de la Masa Muscular

1.6.3.1. **Tomografía axial computarizada y Resonancia magnética nuclear.**

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) han sido consideradas por algunos autores como los métodos *gold standard* en la evaluación de la composición corporal^{171,172}. Con ambas técnicas se obtienen imágenes de cortes transversales de la estructura a evaluar, que permiten diferenciar y medir la grasa y la masa

magra, tanto de forma segmentada como total, con bastante precisión¹⁷³. Con la ayuda de la TAC se puede reconocer los diferentes tipos tejidos según su capacidad de atenuación; esta atenuación se mide en unidades Hounsfield (HU), donde el hueso es +1000 HU, el agua en 0 y el aire es igual a -1000HU¹⁷⁴. Esta diferencia de atenuación permite reconocer el tejido muscular en un rango entre -29 y +150 HU, mientras que el tejido adiposo entre -190 y -30 HU¹⁷⁵. De este modo, no solo es posible cuantificar la cantidad de masa muscular, sino que también permite hacer un análisis cualitativo de la estructura muscular, ya que la técnica permite reconocer la infiltración grasa presente en el musculo, conocida como *miosteatosi*¹⁷⁶. A pesar de todas sus ventajas, el uso de la TAC está limitado por los altos niveles de radiación a los que se expone el paciente. Por otra parte, la RMN usa pulsos de radiofrecuencia para distinguir entre masa grasa y masa libre de grasa, por lo que tiene la ventaja de no exponer a la radiación. También entrega imágenes de cortes transversales, proporcionando una información similar a la TAC pero con más detalle de las estructuras anatómicas¹⁷³. La RMN ha demostrado tener una mayor sensibilidad para detectar la miosteatosi desde estadios tempranos en comparación a la TAC¹⁷⁷. Actualmente, se están investigando diferentes técnicas de medición para evaluar la composición muscular por TAC/RMN. Se ha investigado el uso de la TAC cuantitativa para evaluar también una imagen en corte transversal, con la ventaja de requerir mucho menos radiación para su obtención¹⁷⁸. A través de la RMN se pueden llevar a cabo diferentes técnicas como la secuencia Dixon que permite medir con mayor precisión el grado de infiltración grasa¹⁷⁹, y las imágenes por tensor de difusión permiten medir la anisotropía de los tejidos y así, por ejemplo, evaluar la microestructuras de las fibras musculares y su atrofia¹⁸⁰. Otra técnica es la espectroscopía por RMN que permite cuantificar el porcentaje de grasa intracelular¹⁷¹. Una

técnica cada vez más utilizada es la medición del área muscular abdominal total (*total abdominal muscle area*, TAMA). Para esta medición, se utiliza un *software* especializado que analiza la imagen transversal a nivel de la vertebra lumbar L3, obtenida ya sea por TAC o por RMN. Con este sistema, se calcula la masa muscular cuantificando los músculos presentes: *erector spinae*, *quadratus lumborum*, *transversus abdominus*, oblicuo externo e interno, y *rectus abdominus*. Aunque se ha estudiado en otros niveles lumbares, se ha mostrado que el nivel L3 presenta una correlación más alta con la masa esquelética total y con el volumen de grasa visceral^{181,182}. Según los valores obtenidos en el análisis TAMA, se han propuesto diferentes puntos de corte para diagnosticar sarcopenia^{183,184}. A pesar del alto poder diagnóstico de la TAC/RMN, hasta la fecha, no se ha logrado identificar puntos de corte para la sarcopenia a través de estas técnicas. Además que el alto costo y complejidad de estos equipos dificulta su uso exclusivo para la valoración de composición corporal, de manera que estas técnicas se han utilizado en pacientes que las requerían por su patología primaria y no porque se estudiara la sarcopenia¹⁷¹. Estas limitaciones han hecho que estas herramientas se utilicen principalmente para fines de investigación¹⁷²

1.6.3.2. Absorciometría dual de rayos X

La DXA, a través de la medición de la absorción de rayos X de alta y baja energía, permite diferenciar entre masa magra, masa grasa y contenido mineral óseo¹⁸⁵. La transmisión de rayos X a través del cuerpo humano a dos niveles de energía, produce diferentes grados de atenuación según el tejido. Al medir la diferencia en la atenuación (absorción) y proyectar una fuente de rayos X a diferentes niveles de energía (alto y bajo), cada tejido va a transmitir esta energía según sus propias características de atenuación, lo que posibilita la distinción en masa magra, masa grasa y contenido mineral

óseo¹⁷¹. También es posible segmentar por zonas las áreas a evaluar, y poder definir la masa muscular esquelética (SMM: *skeletal muscle mass*), ASMM y el índice de masa muscular esquelética apendicular (ASM/talla²)¹⁸⁵. Su principal uso ha sido en la valoración del contenido mineral óseo, en el diagnóstico de la osteoporosis por la buena diferenciación entre hueso y tejido blando. A pesar que la DXA se ha considerado una técnica con alta precisión, simplicidad y bajo coste¹⁸⁶, también presenta ciertas desventajas, como la limitación de su uso en ciertas poblaciones (dificultades en pacientes muy altos o pacientes obesos, y en pacientes con alteraciones en su estado de hidratación), el grado de radiación y la necesidad de personal cualificado en su uso e interpretación, lo que no siempre es accesible en la práctica clínica¹⁸⁵.

También es importante resaltar que la DXA es una medición indirecta de la composición muscular, por lo que no es una técnica de referencia para la medición de la composición corporal¹⁷¹. Una de sus desventajas es la dificultad para cuantificar exactamente la cantidad de masa grasa y de ASMM en las extremidades¹⁷⁸; este cálculo lo hace el *software* del equipo por estimaciones preestablecidas, asumiendo que la relación músculo-grasa alrededor del hueso es similar a la de los tejidos blandos sin hueso¹⁷¹. Aún así, la DXA ha mostrado tener una alta correlación con técnicas de medición más directas como la TAC/RMN¹⁷⁸, lo que ha hecho que sea el sistema más utilizado en estudios de investigación, llegando a ser considerada por algunos autores como el método *gold standard* en el diagnóstico y la caracterización de la sarcopenia¹⁸⁶. Actualmente, la DXA es uno de los métodos recomendados por el EWGSOP2 para la obtención de la ASMM¹⁸. Sin embargo, como se explico anteriormente, los panelistas del SDOC en su último posicionamiento, han acordado que las medidas de masa muscular

derivadas de la DXA no llegan a ser buenos predictores de resultados adversos relacionados con la salud en los adultos mayores que viven en la comunidad, por lo que, en un grado incierto de acuerdo, declararon que la masa magra medida por DXA no debe incluirse en la definición de sarcopenia^{31,32}.

1.6.3.3. Bioimpedanciometría eléctrica

El análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), mide la resistencia y la reactancia que brindan los diferentes tejidos del cuerpo al paso de una corriente alterna, lo que se conoce como *impedancia*¹⁸⁵. Según la frecuencia de la corriente que envía el dispositivo, los equipos se pueden clasificar en BIA de mono-frecuencia: por lo general de 50 kHz y BIA multi-frecuencia: de 0, 1, 5, 50, 100, 200 a 500 kHz; estas últimas son más precisas y tienen mayor capacidad de medición del líquido intra-celular¹⁸⁷. La BIA puede incluir datos sobre el agua corporal total, la masa libre de grasa (FFM: *fat-free mass*), la SMM, la ASMM, la masa grasa (FM: *fat mass*), el ángulo de fase y el vector de impedancia bioeléctrica^{185,188}. Su uso se ha centrado en la evaluación de la hidratación intra- y extracelular, el análisis de la composición corporal y la evaluación nutricional¹⁸⁸. La falta de protocolos estandarizados¹⁸⁹, la determinación indirecta de la FFM mediante ecuaciones que varían según el fabricante, muchas de las cuales se realizan con logaritmos validados solo para determinadas poblaciones (según edad, sexo y raza específica)¹⁹⁰ repercute en la precisión y la posible reproductibilidad de los resultados en pacientes adultos mayores, obesos o de poblaciones no validadas¹⁸⁵, sin dejar de mencionar que los parámetros medidos a través de la BIA son altamente sensibles a los cambios de hidratación^{187,190}. A pesar de estos inconvenientes, la BIA tiene una alta fiabilidad, con una muy buena correlación con la masa muscular obtenida

por DXA¹⁹¹. Además, se han desarrollado ecuaciones que mejoran su precisión en la evaluación de adultos mayores de 80 años¹⁹² y en población obesa¹⁹³.

Las guías EWGSOP2 y AWGS, avalan el uso de la BIA para la determinación de la ASMM, como criterio de evaluación de la masa muscular^{18,21}. Uno de los parámetros de la BIA, más usado en la actualidad es el ángulo de fase, que ha mostrado ser un marcador clínico del estado nutricional, así como un indicador de la calidad muscular, asociado a la fuerza muscular^{194,195}. El valor del ángulo de fase se ha encontrado disminuido en los pacientes con sarcopenia¹⁹⁴.

1.6.3.4. **Ecografía musculoesquelética**

La ecografía músculo-esquelética es una herramienta accesible y fiable en la evaluación de la masa muscular, que puede ser utilizada en cribados poblacionales. Sin ser todavía una técnica validada para el diagnóstico de sarcopenia, es una herramienta con la que se intenta disminuir la brecha entre la investigación y la práctica clínica^{18,196}. El proyecto *SARCopenia measurement by UltraSound* (SARCUS) en sus dos publicaciones sobre la evaluación ecográfica del músculo, provee recomendaciones específicas sobre los dispositivos más comúnmente utilizados, el correcto posicionamiento del paciente, los parámetros a recoger y los puntos anatómicos para realizar las ^{196,197}.

A continuación se explican los componentes utilizados para la evaluación ecográfica del músculo, según la última actualización del grupo SARCUS:.

- a. Grosor muscular (*muscle thickness*, MT): es definido como la mayor distancia entre la aponeurosis superficial y profunda del músculo y

perpendicular a su eje. Su medición se realiza generalmente con la sonda ecográfica en eje corto o transversal. La **Figura 2** muestra el MT de un voluntario sano y un paciente con sarcopenia.

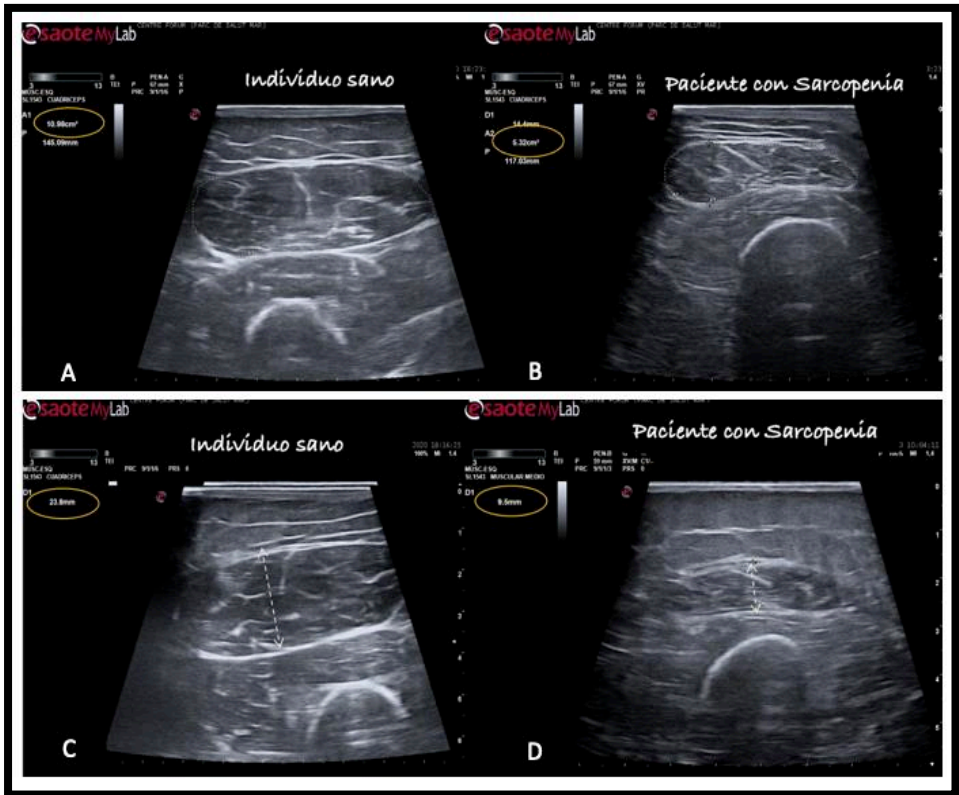
- b. Área transversal (*cross sectional area*, CSA): es el área del corte de la sección transversal del músculo, perpendicular a su eje. En músculos penados se hace la diferencia con el área transversal fisiológica, que se realiza perpendicular a las fibras musculares. Su medición se realiza generalmente con la sonda ecográfica en eje corto o transversal. La **Figura 2** muestra el CSA de un voluntario sano y un paciente con sarcopenia.
- c. Ángulo de penación: corresponde al ángulo de inserción del fascículo en la aponeurosis profunda. Su valor es considerablemente variable de un músculo a otro, principalmente en los músculos penados y refleja el número de sarcómeros dispuestos en paralelo a lo largo de la aponeurosis. Su medición se realiza generalmente con la sonda ecográfica en eje largo o longitudinal.
- d. Longitud del fascículo: es la medición del recorrido del fascículo muscular entre la aponeurosis superficial y profunda. Esta medición en ocasiones es necesaria hacerla indirectamente multiplicando el grosor del músculo por la hipotenusa del ángulo de penación invertido, ya que no siempre es posible ver completo el largo del fascículo.
- e. Eco-intensidad: se refiere a la ecogenicidad de la imagen muscular, con la ayuda de una escala de grises y un software especializado es posible determinar cambios cualitativos del músculo.

- f. Rigidez muscular: mide la relación entre la deformación y la compresión del músculo. La rigidez del músculo estará determinada por la cantidad y el tipo de tejido conectivo, del colágeno y las propiedades contráctiles del músculo. Su importancia clínica radica en los recambios de tejido muscular asociados a la edad.
- g. Contracción muscular: Se ha descrito como la medición de la diferencia del CSA en relajación y en contracción máxima. Este parámetro resulta interesante debido a que propone medir la función misma del músculo; sin embargo, se requiere ser cautelosos dado que la contracción muscular aumenta el flujo sanguíneo y con ello el tamaño del músculo.
- h. Microcirculación y volumen muscular: pocas investigaciones se han realizado estudiando estos dos componentes. La medida de microcirculación del músculo busca cuantificar la posible disminución del flujo sanguíneo en el músculo y relacionado con el envejecimiento, a través del uso de la ecografía con contraste. El volumen por su parte se ha determinado a través de una ecuación matemática que toma en cuenta el MT y el largo de la extremidad. Ambas mediciones se mantienen aún en una etapa de investigación.

Las medidas ecográficas de la masa muscular evidencian una fuerte correlación al ser comparadas con otras técnicas como la RMN¹⁹⁸. El MT y el CSA del músculo recto femoral evaluados mediante ecografía son medidas sencillas y sólidas para detectar una masa muscular baja¹⁹⁹ y predecir la sarcopenia en pacientes de edad avanzada²⁰⁰, con una alta sensibilidad y especificidad²⁰¹. Sin embargo, entre los retos más importantes con respecto a la ecografía se encuentran: la estandarización

de los protocolos de medición, además de lograr consensos sobre su utilidad en el cribado y diagnóstico de la sarcopenia.

Figura 2. Grosor muscular y área transversal del músculo recto femoral



Nota: se muestra en las imágenes A y B la medición del área transversal del músculo, medida en un adulto joven y un adulto mayor con sarcopenia. Las imágenes C y D muestran la misma comparación en la medida del grosor muscular.

1.6.3.5. Mediciones antropométricas

La medición de la circunferencia de la pantorrilla es probablemente la medida antropométrica más utilizada. Esta medida puede estar relacionada positivamente con un menor índice de fragilidad y un mayor rendimiento

funcional en los adultos mayores que viven en la comunidad²⁰². Se han considerado como puntos de corte <34 cm en hombre y <33 cm en mujeres, interpretando los valores inferiores como de riesgo²¹.

La guía de consenso del EWGSOP2 considera que la medida de la pantorrilla puede utilizarse en la valoración de la masa muscular para los adultos mayores en situaciones en las que no se disponga de otros métodos de diagnóstico¹⁸.

1.6.4. Severidad: Evaluación del rendimiento físico

Existen diferentes pruebas validadas para medir el rendimiento físico en el paciente con sarcopenia. En la **Figura 1**, se detallan los puntos de corte para cada uno de ellos según los criterios EWGSOP2, SDOC y AWGS2.

1.6.4.1. **Velocidad de la marcha en 4 metros**

La prueba más utilizada para medir el rendimiento físico es la prueba de velocidad de marcha habitual en cuatro metros. Se cronometra el tiempo que el paciente demora en caminar cuatro metros, incluyendo en el trayecto del recorrido un metro adicional al inicio y al final, con el objetivo de eliminar de la evaluación los periodos de aceleración y desaceleración, respectivamente. La velocidad de la marcha habitual es un factor de predicción de resultados adversos relacionados con la salud, como la limitación de la movilidad auto-declarada, las caídas, la discapacidad en las actividades de la vida diaria, la hospitalización y la mortalidad en los adultos mayores³¹.

1.6.4.2. **Batería corta de rendimiento físico**

La batería corta de rendimiento físico (*Short Physical Performance Battery*, SPPB) incluye tres componentes: el equilibrio, la velocidad de la marcha y la fuerza estimada con la prueba de levantarse y sentarse de la silla. La puntuación máxima para cada una de las pruebas es de cuatro puntos y la mínima de cero. La puntuación total de la SPPB se ha asociado de forma independiente con las caídas en pacientes ambulatorios de edad avanzada²⁰³.

1.6.4.3. **Prueba cronometrada de levántate y anda**

La prueba cronometrada de levántate y anda (*Timed-Up and Go*, TUG) consiste en medir el tiempo que tarda el paciente en levantarse de una silla, caminar hasta un marcador a tres metros de distancia, regresar al punto de inicio y volver a sentarse. Un tiempo igual o mayor a 20 segundos se considera anormal, ver **Figura 1**. La prueba de TUG es una herramienta válida para detectar déficits del equilibrio que conducen a un mayor riesgo de caídas en los adultos mayores²⁰⁴.

1.6.4.4. **Prueba de la caminata de 400 metros**

El objetivo de esta prueba es medir la capacidad y la resistencia de la marcha del paciente. Consiste en medir el tiempo que tarda el paciente en completar 20 vueltas de 20 metros cada una, a la máxima velocidad de marcha posible, permitiéndole hasta dos paradas. Un tiempo igual o mayor a seis minutos se considera anormal, ver **Figura 1**. Se ha demostrado que esta prueba proporciona información sobre el pronóstico de la mortalidad en personas mayores²⁰⁵.

1.6.5. Criterios diagnósticos y puntos de corte

Ya se ha mencionado las posturas de los diferentes grupos en investigación en sarcopenia y cómo aún no se ha logrado un consenso general. En la **Figura 1**, se plasman claramente tanto los criterios diagnósticos como los puntos de corte propuestos por cada grupo. Entre las diferencias más notorias, se encuentra la propuesta del SDOC de no utilizar la masa muscular medida por DXA como parte de la definición de sarcopenia y la diferencia entre los puntos de corte de la fuerza muscular medida por *handgrip*. Mientras que el EWGSOP posiciona a la fuerza muscular como el primer criterio a evaluar seguido de la masa muscular, la AWGS2, se mantiene con la masa muscular como único parámetro obligatorio y utiliza la fuerza muscular y al rendimiento físico como los dos criterios opcionales en el diagnóstico. El EWGSOP2 y el AWGS2 utilizan los términos de *Probable* y *Possible* sarcopenia respectivamente, para referirse a los casos donde se ha detectado una disminución de la fuerza muscular (probable sarcopenia) o de la fuerza o el rendimiento físico (posible sarcopenia) y la masa muscular es normal o se desconoce si está afectada por lo que no se ha hecho el diagnóstico de sarcopenia. Esto busca alertar a los médicos tratantes para que lleven a cabo una detección temprana que ayude a la prevención y/o diagnóstico oportuno^{18,21,22}.

Es probable que todos estos criterios se modifiquen en un futuro cercano, basados en las nuevas investigaciones que se están generando. Aun así, en comparación a décadas pasadas, el panorama es mucho más claro y el camino mejor señalizado para llegar al diagnóstico de la sarcopenia en el adulto mayor.

1.7. Tratamiento del paciente con sarcopenia

1.7.1. Entrenamiento físico

El Grupo de Trabajo de la *International Conference on Frailty and Sarcopenia Research* (ICFSR), en una muy reciente publicación, reafirma que el ejercicio y las intervenciones nutricionales siguen siendo la primera línea de tratamiento en los adultos mayores con sarcopenia²⁰⁶. Hipócrates (460-377 a.C.) hace cientos de años atrás escribió: "*para mantenerse sano, todo el día debe dedicarse exclusivamente a los medios para aumentar la fuerza y mantenerse sano, y la mejor manera de hacerlo es mediante el ejercicio físico*"²⁰⁷. Se sabe que la combinación de diferentes tipos de ejercicios influye en diferentes aspectos como la fuerza muscular, el rendimiento físico y la masa esquelética apendicular ^{208,209}.

1.7.1.1. Tipos de ejercicio en el adulto mayor

El *National Institute on Aging*, recomienda cuatro tipos de ejercicios para adultos mayores: el ejercicio de fuerza, de resistencia, de equilibrio y de flexibilidad ²¹⁰. En los pacientes con sarcopenia, los cambios más notorios de la masa y la fuerza muscular se han visto tras un entrenamiento con ejercicios de fuerza de intensidad de moderada a alta ^{209,211-215}.

- a. El ejercicio de fuerza o fortalecimiento muscular (en inglés, *Strength o Resistance exercise*) se enfoca en realizar la máxima contracción muscular en un breve periodo de tiempo, reclutando fibras musculares tipo II, para lograr una actividad explosiva de corta duración^{44,49}. Haciendo que los músculos trabajen contra una fuerza

o peso aplicado²¹², como mancuernas, bandas elásticas o el propio peso del cuerpo, que conlleven al aumento de la masa la fuerza y la función muscular ^{210,212,216}.

- b. Ejercicios de Resistencia muscular: se trata de ejercicios de resistencia (en inglés, *Endurance*), también llamados aeróbicos, que trabajando fibras musculares tipo I, se enfoca en lograr una contracción submáxima durante un periodo sostenido de tiempo⁴⁴, buscando movimientos rítmicos de los diferentes grupos musculares para lograr actividades específicas. Este tipo de ejercicios tiene un metabolismo predominantemente aeróbico por lo que puede involucrar tanto a un grupo muscular como a varios grandes grupos musculares ^{210,212}.
- c. Ejercicios de Equilibrio: es el principal objetivo de este tipo de ejercicio es disminuir el riesgo de caída en el adulto mayor, por lo que se enfoca en aumentar la fuerza corporal de la parte baja del cuerpo, el control postural²¹², el equilibrio dinámico y la movilidad²¹⁷.
- d. Ejercicios de Flexibilidad: este tipo de ejercicio tiene como objetivo preservar o extender el rango de movimiento articular para mejorar la libertad del movimiento^{210,212}.

1.7.1.2. Prescripción de ejercicio de fuerza

El ejercicio de fuerza progresiva se ha sugerido como la primera línea de tratamiento del paciente con sarcopenia, con un nivel fuerte de recomendación ²¹⁶; por su efecto positivo sobre la fuerza y la masa muscular

en el adulto mayor ^{44,211-213,218-220}. A pesar de la heterogeneidad de los diferentes protocolos estudiados, los ejercicios de fuerza han mostrado ser efectivos en pacientes con sarcopenia desde sus estadios iniciales ^{219,221,222}. La evaluación clínica pre-ejercicio, la adecuada supervisión y un programa de entrenamiento individualizado, deben tenerse en cuenta antes de prescribir este tipo de ejercicios, a fin de disminuir el riesgo de complicaciones y efectos adversos^{210,213,223,224}.

1.7.1.3. Cálculo de la intensidad del ejercicio de fuerza

Los cambios en la fuerza y la masa muscular se han observado principalmente tras programas de entrenamiento de intensidad moderada-alta^{214,216}. El nivel de intensidad se calcula desde la capacidad de cada paciente a una repetición máxima (RM); por tanto, 1RM es la fuerza dinámica máxima que es capaz de realizar el paciente para completar determinando ejercicio correctamente en un intento^{45,213}.

Existen cálculos directos e indirectos para la determinación de la RM. El cálculo directo se inicia con un peso bajo y se va incrementando hasta que tenga lugar un fallo que impida completar el ejercicio correctamente, lo que determinará la RM. El cálculo indirecto utiliza fórmulas, desarrolladas por diferentes autores que utilizan el número de repeticiones realizadas y el peso que se ha utilizado²²⁵.

Según el RM obtenido, podrá calcularse el nivel de intensidad requerido. Porcentajes inferiores al 60% de 1RM, se considera intensidad baja; 60-69% de 1 RM, intensidad moderada; 70-79% de 1 RM, intensidad moderada-alta; y >80% de 1RM, intensidad alta^{47,222,226}.

1.7.1.4. Variables del ejercicio

Para la prescripción del ejercicio es importante seguir los principios de individualización, periodización y progresión ²¹³ del método FITT (*frequency, intensity, time and type of exercise*), especificando:

- a. Frecuencia: de 2-3 veces por semana por grupo muscular, evitando ejercitar el mismo grupo muscular en días consecutivos (alternar grupos musculares) ^{47,210,213}.
- b. **Intensidad:** se recomienda iniciar en intensidad baja (<60% de 1RM) e ir progresando hasta alcanzar el objetivo final: intensidad moderada-alta (70-79% de 1RM) o alta (>80% de 1RM) ^{47,211,213,214}.
- c. **Repeticiones (Volumen):** dependerán del nivel de intensidad, se recomienda realizar 2-3 series de 6-12 repeticiones por cada grupo muscular, con intervalos de descanso de 1-2 min, para promover una mayor fuerza máxima y aumento del tamaño muscular ^{47,213}.
- d. **Velocidad de movimiento:** se recomienda incluir ejercicios de potencia realizados a alta velocidad en movimientos concéntricos con intensidades del 40-60% de 1RM. Se trata de ejercicios de fuerza que trabajan la potencia muscular, es decir, contracción explosiva donde los músculos ejercen la máxima fuerza en intervalos cortos de tiempo. Se han demostrado efectos positivos en el desempeño de las actividades de la vida diaria ²¹³.
- e. **Tipos de ejercicios:** se recomienda ejercitar primero los grandes grupos musculares, tanto de extremidades como de tronco y,

preferiblemente, con ejercicios que involucren a más de una articulación ⁴⁷.

- f. **Duración:** se requiere un mínimo de 3 meses de realización de ejercicios para obtener una mejora significativa en la fuerza muscular ²²⁷.

- g. **Progresión:** se refiere al aumento gradual de las variables explicadas anteriormente. Generalmente se enfoca en las variables que más se deseen trabajar según los objetivos de la persona, por ejemplo, número de repeticiones y/o porcentaje de intensidad. Existen diferentes protocolos, uno de los más comunes es la progresión del ejercicio cada dos semanas de entrenamiento, en dependencia de las limitaciones y evolución propia de cada paciente⁴⁷.

- h. **Periodización (variación):** se obtiene con el cambio de las variables del programa de ejercicio a lo largo del tiempo, para permitir que se mantenga el estímulo y garantizar una progresión continua. Las variables más usadas son la intensidad y el número de repeticiones: generalmente, se inicia con muchas repeticiones y poca intensidad, para luego, a medida que se avanza en el entrenamiento, invertir este patrón a más intensidad con menos repeticiones ²²⁸.

1.7.2. Intervención Nutricional

1.7.2.1. Suplementación proteica

El beneficio de las intervenciones nutricionales aisladas no está claramente establecido^{229,230}. El ejercicio puede aumentar el beneficio de dichas intervenciones por separado. Por este motivo, la recomendación de algún tipo de suplemento debe ir acompañada de un programa de ejercicios de fuerza progresiva^{220,229,231-234}.

Las guías del ICFSR sobre diagnóstico y tratamiento de la sarcopenia, indican que la adecuada ingesta de proteínas es una necesidad en el cuidado nutricional de los adultos mayores. Es por ello que, aunque con un grado de evidencia bajo, recomienda la suplementación de proteínas o una dieta rica en proteínas dentro del manejo de la sarcopenia²¹⁶. El grupo de trabajo de la *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders* (SCWD), recomienda una ingesta de proteínas de 1 a 1,5 g/kg/día en combinación con el ejercicio de fuerza en el paciente con sarcopenia³⁵. De forma similar, la ESPEN sugiere proporcionar al menos 1,0-1,2 g/kg/día de proteínas a las personas mayores sanas, y una ingesta de 1,2-1,5 g/kg/día para los adultos en riesgo de malnutrición o malnutridos, también en combinación con el ejercicio de fuerza y de resistencia⁴¹. En poblaciones específicas como los adultos mayores con enfermedad renal grave (tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m²), que no estén en diálisis, probablemente sea necesario limitar el consumo de proteínas^{41,234}. A pesar que la evidencia se considera limitada e incierta²¹⁶, existen diferentes aminoácidos como la creatina monohidrato, que parece mostrar efectos positivos en la masa muscular²³⁴⁻²³⁶, la leucina que puede activar las vías de señalización para la síntesis proteica²³⁷, incrementar la masa muscular^{238,239} y mejorar el

rendimiento físico²⁴⁰ y el β -hidroxi β -metilbutirato (HMB), un metabolito de la leucina, que también puede ayudar a preservar la masa muscular²⁴¹.

1.7.2.2. **B-hidroxi β -metilbutirato**

Algunos estudios han demostrado que el HMB puede atenuar la pérdida muscular y mejorar la fuerza muscular en los adultos mayores^{234,242} con sarcopenia²⁴³. El HMB interviene en los mecanismos de regulación de la leucina en el metabolismo de las células musculares²⁴⁴. El HMB activa la vía de señalización mTOR dependiente de PI3K/Akt que promueve la síntesis de proteína²⁴⁵. Además, la pérdida muscular inducida por glucocorticoides mediante la activación de factores proteolíticos como la vía p38 MAPK, puede inhibirse con el uso de HMB¹¹¹, que también inhibe la actividad del sistema ubiquitina-proteosoma y regula la autofagia, lo que resulta en un efecto protector del HMB contra la atrofia muscular inducida por glucocorticoides²⁴⁶. Estudios en adultos mayores con sarcopenia y malnutrición han mostrado que el uso de HMB produce cambios en diferentes biomarcadores, tanto nutricionales como metabólicos, reduce la presencia de citoquinas inflamatorias²⁴⁷, y aumenta la fuerza muscular²⁴⁸, lo que se vincula a una mejoría en la salud del musculo esquelético^{247,248}. A pesar de los resultados obtenidos a favor del uso del HMB en los adultos mayores con sarcopenia, la heterogeneidad de los enfoques metodológicos hace que sean necesarios más estudios que confirmen su efectividad en el tratamiento de la sarcopenia²⁴⁴.

1.7.2.3. **Vitamina D y Otros suplementos nutricionales**

Guías internacionales como las del ICFSR y el CSWD, no recomiendan el uso de la vitamina D en personas con sarcopenia, debido a la falta de

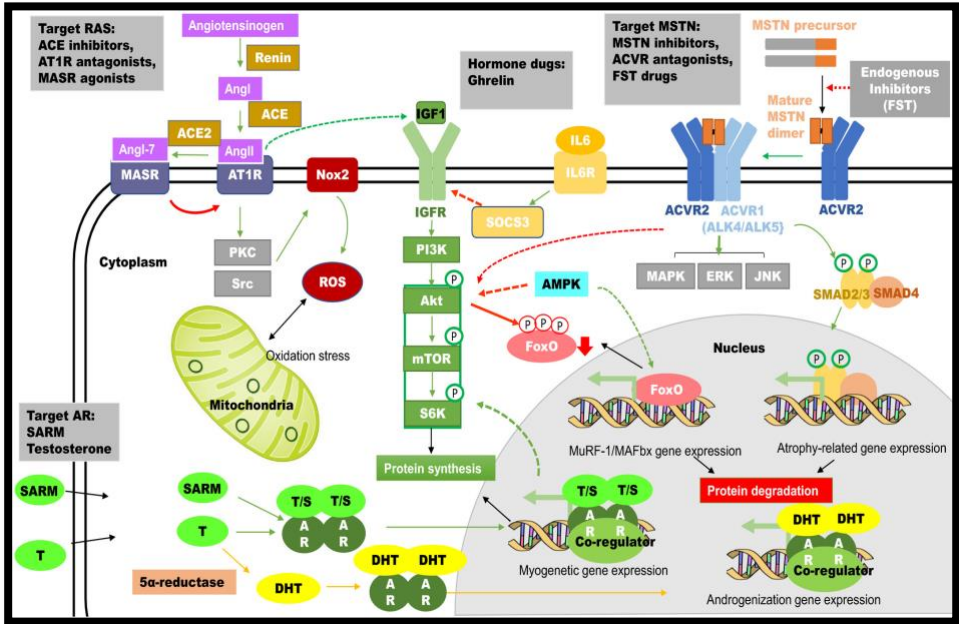
evidencia sobre su efectividad en esta población de pacientes^{35,216}. Sin embargo, aunque se ha dejado a criterio del médico tratante, en personas con niveles de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 ng/mL, sí se recomienda su uso²¹⁶, cumpliendo con la ingesta diaria recomendada de 600-800 UI²²² y teniendo en cuenta que pueda tener un efecto significativamente positivo, no solo en la fuerza muscular, sino también en el rendimiento físico²⁴⁹.

Algunos ensayos clínicos y meta-análisis han reportado beneficios de ciertos antioxidantes como los ácidos grasos omega-3 (ácido eicosapentaenoico [EPA], el ácido docosahexaenoico [DHA]), vitaminas como la C, B₆, B₁₂ y A, y minerales como el Calcio, Selenio, Magnesio, Fósforo, Hierro y Zinc²⁵⁰. Una vez más, se requiere más evidencia que muestre la efectividad de estos suplementos, por lo que aún no están recomendados en el manejo de la sarcopenia^{35,216}.

1.7.3. Tratamiento farmacológico

Hasta la fecha, las principales agencias reguladoras de medicamentos como la FDA o la *European Medicines Agency* (EMA) no han aprobado ningún fármaco para el tratamiento de la sarcopenia, aunque se están llevando a cabo una gran cantidad de investigaciones sobre posibles fármacos (Ver **Tabla 1**). Se espera que gracias al mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que participan en el desarrollo de la sarcopenia (Ver **Figure 3**)^{249,251}, se pueda mostrar la efectividad de alguno de estos fármacos. Sin embargo, aún no disponemos de suficiente evidencia que justifique la recomendación de alguno de ellos como opción de tratamiento^{35,216}.

Figura 3. Señalización de las terapias farmacológicas de la sarcopenia



Nota: Al dirigirse a múltiples vías, como la miostatina (MSTN), el sistema renina-angiotensina (RAS), el receptor de andrógenos (AR), la señalización de la proteína quinasa activada (AMPK), los posibles fármacos requilibran la síntesis y la degradación de las proteínas, remodelan el sistema endocrino, reducen el estrés oxidativo y promueven la función mitocondrial, lo que produce efectos beneficiosos en la hipertrofia muscular. Las flechas verdes y rojas demuestran los efectos promotores e inhibidores, respectivamente. Las flechas amarillas indican la vía del efecto secundario. Los impactos indirectos se ilustran con líneas de guiones⁸¹.

Fuente: Adaptado de “Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia”.

Por Feike, Y, Zhijie, L, Wei, C. *Ageing*

Med. 2021; 4: 221– 233. <https://doi.org/10.1002/agm2.12168>. (CC BY 4.0).

Tabla 1. Fármacos en estudio como posibles terapias de la sarcopenia.

Fármaco	Mecanismo de acción	Numero del estudio ²⁵²	Resultados publicados	Fase ²⁵²	Fechas del estudio
Landogrozumab ²⁵³ (LY-2495655)	Inhibidor de miostatina	NCT01604408	Mejora la masa magra apendicular.	II	2012-2013
Trevogrumab ²⁵² (REGN1033)		NCT01963598	Resultados no publicados.	II	2013-2015
Testosterona ²⁵⁴⁻²⁵⁶	Reemplazo Testosterona	NCT00799617	Mejora la velocidad de marcha y la habilidad para caminar.	III	2009-2014
		NCT00104572	Mejora la fuerza muscular y la velocidad de la marcha.	II	2004-2015
		NCT00240981	Mejora la fuerza muscular y la función física.	IV	2005-2017
Levotiroxina ^{252,257}	Remplazo de Hormona tiroidea	NCT04354896	Resultados no publicados.	IV	2014-2018
		NCT02500342	No mostró cambios en la fatiga física o mental.	IV	2014-2018
Alopurinol	Inhibidor de XO	NCT01550107	Resultados no publicados.	IV	2005-2017
Metformina ^{258,259}	Activador AMPK	NCT02308228	Impacto negativo en la respuesta hipertrófica del entrenamiento de fuerza.	I	2015-2018
MK-0773 ²⁶⁰	SARMs	NCT00529659	Mejora en la masa muscular magra.	II	2007-2015
GSK2881078 ²⁵²		NCT03359473	Resultados no publicados.	II	2017-2020
Enobasarm ^{106,252} (GTx024)		NCT01355497	Resultados no publicados.	III	2011-2020
		NCT01355484	Resultados no publicados.	III	2011-2016
Astaxantina ²⁶¹	Antioxidante	NCT03368872	Aumenta la eficiencia del ejercicio en adultos mayores sanos-hombres.	N/A	2015-2016
Ubidecarenone (CoQ10)		NCT04999488	Estudio aún no iniciado.	I	Estimado: 2023-2023
MK-677 ^{252,262}	Activador GH	NCT00474279	Resultados no publicados.	I-II	1998-2004
Renamezin ⁹³ (AST120)	Inhibidor de IS	NCT03788252	No hubo diferencia significativa en la velocidad de marcha. Beneficios modestos en la mejoría de la calidad de vida.	IV	2018-2020
Alfacalcidol ²⁶³	Remplazo de vitamina D	NCT02327091	La dosis de 0,5 µg mejoró significativamente la fuerza muscular en mujeres adultas mayores.		2012-2012
Vitamina D ₃ ²⁵²		NCT02594579	Resultados no publicados.	III	2015-2016

		NCT01666522	Resultados no publicados.	N/A	2011-2011
		NCT00986596	Resultados no publicados.	N/A	2006-2011
Cholecalciferol ²⁶⁴		NCT02572960.	No hubo mejoría significativa en la fuerza muscular, masa muscular o rendimiento físico.	IV	2015-2017
Cloruro de cetilpiridinio ²⁵²	Actividad antimicrobial	NCT02575235	Resultados no publicados.	I	2015-2016
		NCT02297997	Resultados no publicados.	I	2014-2015
Hormona del crecimiento	Reemplazo de la GH	NCT05253287	Estudio en fase de reclutamiento de pacientes.	II/III	Estimado 2022-2024
Ibuprofeno + Entrenamiento de fuerza ²⁶⁵	Antiinflamatorio	NCT01886196	En conjunto disminuyeron la densidad ósea del radio. De forma independiente, evitaron la pérdida ósea. El ejercicio evitó la disminución de la densidad muscular.	N/A	2013-2014
Rapamicina	Inhibidor de mTOR	NCT00891696	Aumento en la disponibilidad de aminoácidos.	I	2009-2015
Bimagrumab ^{252,266-269} (BYM-338)	Antagonista del ACVR2	NCT01601600	Aumentó la masa y la fuerza muscular. Mejoró la velocidad de marcha	II	2012-2013
		NCT02333331	Aumentó la masa magra. Fue seguro y bien tolerado.	II	2014-2018
		NCT01669174	Aumentó la masa muscular esquelética, no influyó en la capacidad funcional ni en la masa muscular baja	II	2012-2016
		NCT02468674	Resultados no publicados.	II	2015-2018
		NCT01925209	Fue seguro, no mejoró la velocidad de marcha.	II	2013-2016
		NCT03478319 ^A	Resultados no publicados.	I	2018-2019
ACE-2494 ⁸¹					
Ramatercept ²⁷⁰ (ACE-031)		NCT00755638	Buena tolerancia con aumento de la masa muscular.	I	2008-2009
Perindopril ²⁷¹	Inhibidor de ACE	NCT03295734	Estudio en fase de reclutamiento de pacientes.	II	2017-2022
Perindopril, HTZ y Losartan + Ejercicio físico ²⁷²		NCT01891513	La intervención fue factible y segura.	NA	2013-2017
Losartan ^{252,273}	ARA II, Antagonista de AT ₁ R	NCT02676466	No hubo efecto sobre la movilidad.	II	2016-2019
		NCT01989793	Resultados no publicados.	II	2013-2018
BIO101 ^{81,252}	Agonistas MASR (inhibidor AT ₁ R)	NCT03452488	Resultados no publicados.	II	2018-2021

Anamorelin ^{274,275}	Grelina (GH-activador)	NCT01387269 ^B	Incrementó la masa magra, no cambios en la fuerza muscular.	III	2011-2017
		NCT01387282 ^B			
		NCT01395914	Incrementó el peso corporal, sin efecto sobre la fuerza muscular		

Nota: SARMS: Selective Androgen Receptor Modulators, HTZ: hidroclorotiazida, ACE: enzima convertidora de la angiotensina, NA: no aplica, ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, AT1R: receptor de la angiotensina II, MARS: Receptor de ensamblaje mitocondrial/mitochondrial assembly receptor. GH: hormona del crecimiento/growth hormone, ACVR2: Receptor de activina tipo 2. IS: indoxyl sulfato.

^A Posible interrupción del estudio por generación de anticuerpos contra el fármaco.

^B Estudio con alerta por irregularidades en la obtención y manejo de datos²⁷⁶

II

JUSTIFICACIÓ



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



2. JUSTIFICACION

Debido al aumento sin precedentes en el número y la proporción de adultos mayores de 60 años, la Organización Mundial de la Salud alerta sobre la necesidad de promocionar el envejecimiento saludable, que define como “el proceso de fomentar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez”. La sarcopenia en el adulto mayor es una de las condiciones que más pone en riesgo este envejecimiento saludable ya que se asocia a la pérdida de la independencia por disminución de la movilidad, a un riesgo incrementado de hospitalizaciones y a una mayor probabilidad de resultados adversos. A pesar de los avances en los procedimientos diagnósticos y en el tratamiento de la sarcopenia, se requieren más estudios que ayuden a validar propuestas basadas en la evidencia científica. La búsqueda de alternativas diagnósticas accesibles y válidas para la evaluación de la masa muscular, sigue siendo, un reto tanto para investigadores como para clínicos. Por otra parte, aunque el ejercicio de fuerza se mantiene como el principal pilar terapéutico, se deben explorar otras opciones que contribuyan al manejo integral del adulto mayor con sarcopenia. Según datos de las Naciones Unidas, se espera que para el año 2050, uno de cada seis habitantes tendrá más de 65 años. En consecuencia, la investigación en nuevos métodos diagnósticos y nuevos tratamientos no solo aportará nuevas perspectivas en el manejo del paciente con sarcopenia, sino también contribuirá a establecer políticas públicas enfocadas en la prevención de la pérdida prematura y exagerada de fuerza y masa muscular en el adulto mayor.

III

HIPÓTESIS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



3. HIPOTESIS

Este trabajo de investigación se organizó en dos paquetes de trabajo complementarios referidos al abordaje diagnóstico y terapéutico de la sarcopenia en adultos de edad avanzada.

Estudio 1: The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study

Hipótesis: La ecografía musculoesquelética es una herramienta factible y fiable para la medición de la masa muscular del antebrazo en adultos mayores hospitalizados en una sala de geriatría.

Estudio 2: Muscle mass changes assessed through ultrasound in older inpatients during hospitalization in post-acute care: a prospective cohort study

Hipótesis: La ecografía musculoesquelética detecta cambios en la masa muscular en adultos mayores hospitalizados en una sala de cuidados post-agudos geriátricos luego de una estancia hospitalaria por enfermedad aguda.

Estudio 3: Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial

Hipótesis: La suplementación con β -hidroxi- β -metilbutirato combinada con ejercicios de fuerza progresiva es efectiva en adultos mayores con sarcopenia luego de una hospitalización por enfermedad aguda.

IV

OBJETIVOS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la factibilidad y fiabilidad de la ecografía muscular como nueva herramienta diagnóstica de la sarcopenia y estudiar la efectividad de una intervención consistente en ejercicio y suplementación nutricional en adultos mayores con sarcopenia, tanto en el ámbito hospitalario como en aquellos que viven en la comunidad.

4.2 Objetivos específicos:

Cada uno de estos paquetes de trabajo ha tenido sus objetivos claramente definidos:

Estudio 1: *The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study.*

Objetivo: Evaluar la factibilidad y la fiabilidad de la medición del grosor de los músculos del antebrazo mediante ecografía en un entorno clínico geriátrico.

Estudio 2: *Muscle mass changes assessed through ultrasound in older inpatients during hospitalization in post-acute care: a prospective cohort study.*

Objetivo. Evaluar los cambios en la masa muscular de pacientes adultos mayores hospitalizados en una unidad de cuidados post-agudos, a través de la ecografía musculo esquelética durante un seguimiento de 4 semanas.

Estudio 3: *Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial.*

Objetivo: Determinar la eficacia de una intervención consistente en suplementación nutricional con β -hidroxi- β -metilbutirato y un programa de ejercicios de fuerza muscular de 12 semanas de duración en adultos mayores con sarcopenia tras una hospitalización por enfermedad aguda.

V

METODOLOGÍA



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



5. METODOLOGÍA

Estudio 1: *The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study.*

Estudio piloto de corte transversal, que analiza la factibilidad y la fiabilidad de la medición del grosor de los músculos del antebrazo mediante ecografía en un entorno clínico geriátrico. Tres investigadores llevaron a cabo las mediciones. Los exámenes se repitieron tres veces por cada evaluador y se calculó la fiabilidad intra- e inter-observador. El análisis de factibilidad incluyó la consideración de componentes tecnológicos, económicos, legales, operativos y de programación (TELOS).

Estudio 2: *Musculoskeletal ultrasound shows muscle mass changes during post-acute care hospitalization in older adults: A prospective cohort study.*

Estudio de una cohorte de adultos mayores hospitalizados, que evalúa prospectivamente los cambios en el grosor muscular y el área transversal del músculo recto femoral, utilizando la ecografía musculoesquelética en la admisión y durante el seguimiento de tres semanas durante la hospitalización en una unidad de cuidados post-agudos. También se estudiaron las diferencias en el estado de fragilidad y las correlaciones del grosor muscular y el área transversal del músculo recto femoral con los criterios diagnósticos actuales de sarcopenia.

Estudio 1: Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial

Ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que determina la eficacia de añadir suplementos de β -hidroxi- β -metilbutirato a un programa de ejercicios de fuerza de 12 semanas en adultos mayores con sarcopenia en el período posterior a la hospitalización por enfermedad aguda y su seguimiento a un año post-intervención.

VI

RESULTADOS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



6. RESULTADOS

Los resultados de cada uno de los estudios incluidos se explican más detalladamente en cada una de las publicaciones que se anexan en esta sección.

Estudio 1: *The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study.*

La media de la diferencia del grosor muscular entre los grupos fue de 4,4 mm (intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,4 mm a 6,3 mm), $p < 0,001$). La fiabilidad de la medición del grosor muscular dentro de un mismo observador fue excelente, con un coeficiente de correlación intra-clase (CCI) de 0,947 (IC del 95%: 0,902 a 0,974), 0,969 (IC del 95%: 0,942 a 0,985) y 0,950 (IC del 95%: 0,907 a 0,975) para los observadores A, B y C, respectivamente. La comparación entre evaluadores mostró una buena concordancia (CCI de 0,873 [IC95%: 0,73 a 0,94]). Cuatro de los 17 componentes de TELOS considerados, dieron lugar a recomendaciones específicas para mejorar la factibilidad del procedimiento en la práctica clínica.

Estudio 2: *Musculoskeletal ultrasound shows muscle mass changes during post-acute care hospitalization in older adults: A prospective cohort study.*

El grosor muscular del recto femoral aumentó en los hombres, 0,5 mm (IC 95%: -0,02 a 0,98) en la primera semana y de 1,7 mm (IC 95%: 0,31 a 3,01) a las 2 semanas de seguimiento. El área transversal del recto femoral aumentó en las mujeres 0,6 mm (IC 95%: 0,1 a 1,2) a las 3 semanas de seguimiento; los pacientes frágiles tenían valores significativamente más bajos de grosor

muscular (IC 95%: 0,02 a 2,65) y de área transversal ($p=0,004$; IC 95%: 0,29 a 1,47) del musculo recto femoral. Se observó una correlación entre moderada y buena de ambos parámetros ecográficos con la fuerza de prensión de la mano, la masa libre de grasa y la velocidad de la marcha. La ecografía musculoesquelética fue capaz de detectar cambios en el grosor muscular y el área transversal del recto femoral en adultos mayores ingresados en una unidad de cuidados post-agudos.

Estudio 1: Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial.

A las 12 semanas de seguimiento, la intervención se asoció con ganancias significativas en el análisis inter-grupo del componente de equilibrio de la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), (0,98; IC del 95%: -1,9 a -0,3), del componente de levantarse de la silla del SPPB (0,72; IC del 95%: -1,4 a -0,1) y de la puntuación total de SPPB (1,82; IC del 95%: -3,6 a -0,1). En el grupo de intervención, el análisis intra-grupo mostró una mejoría en el componente de bipedestación del SPPB (0,64; IC del 95%: 0,2 a 1,3) y en la puntuación total de SPPB (1,8; IC del 95%: 0,1 a 3,5), las mujeres mejoraron la velocidad de la marcha en 4 metros (0,14 m/s; IC del 95%: 0,01 a 0,27) y la fuerza de prensión de la mano (3,7 kg; IC del 95%: 0,2 a 7,3) al final de la intervención. El aumento de la fuerza de prensión de la mano persistió en el seguimiento luego de un año post-intervención.

MANUSCRITO No.1

The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study.

Delky Meza-Valderrama, Dolores Sánchez- Rodríguez,
Stany Perkisas, Xavi Duran, Sophie Bastijns, Vanesa Dávalos-
Yerovi, Elizabeth Da Costa and Ester Marco.

BMC Geriatrics (2022) 22:137



RESEARCH

Open Access



The feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric inpatient setting: a cross-sectional pilot study

Delky Meza-Valderrama^{1,2,3*}, Dolores Sánchez- Rodríguez^{1,4,5}, Stany Perkisas^{6,7}, Xavi Duran⁸, Sophie Bastijns⁶, Vanesa Dávalos-Yerovi^{1,9}, Elizabeth Da Costa¹⁰ and Ester Marco^{1,11,12,13}

Abstract

Background: Given the potential benefits of introducing ultrasound in the clinical assessment of muscle disorders, this study aimed to assess the feasibility and reliability of measuring forearm muscle thickness by ultrasound in a geriatric clinical setting.

Methods: Cross-sectional pilot study in 25 participants (12 patients aged ≥ 70 years in an acute geriatric ward and 13 healthy volunteers aged 25–50 years), assessed by three raters. Muscle thickness measurement was estimated as the distance between the subcutaneous adipose tissue-muscle interface and muscle-bone interface of the radius at 30% proximal of the distance between the styloid process and distal insertion of the *biceps brachii* muscle of the dominant forearm. Examinations were repeated three times by each rater and intra- and inter-rater reliability was calculated. Feasibility analysis included consideration of technological, economic, legal, operational, and scheduling (TELOS) components.

Results: Mean muscle-thickness measurement difference between groups was 4.4 mm (95% confidence interval [CI] 2.4 mm to 6.3 mm), $p < 0.001$). Intra-rater reliability of muscle-thickness assessment was excellent, with intraclass correlation coefficient (ICC) of 0.947 (95%CI 0.902 to 0.974), 0.969 (95%CI 0.942 to 0.985), and 0.950 (95%CI 0.907 to 0.975) for observer A, B, and C, respectively. Inter-rater comparison showed good agreement (ICC of 0.873 [95%CI 0.73 to 0.94]). Four of the 17 TELOS components considered led to specific recommendations to improve the procedure's feasibility in clinical practice.

Conclusion: Our findings suggest that US is a feasible tool to assess the thickness of the forearm muscles with good inter-rater and excellent intra-rater reliability in a sample of hospitalized geriatric patients, making it a promising option for use in clinical practice.

Keywords: Muscle ultrasound, Forearm muscle thickness, Intra-rater reliability, Inter-rater reliability, Ultrasound feasibility

Background

Sarcopenia is a progressive and generalized muscle disease associated with increased likelihood of adverse outcomes [1]. According to the 2018 updated definition from the European Working Group of Sarcopenia on

*Correspondence: dmezaconcepcion@parcdesalutmar.cat

¹ Rehabilitation Research Group, Hospital Del Mar Medical Research Institute (IMIM), Carrer de Lluís, 410, 08019 Barcelona, Catalonia, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Older People (EGWSOP2), sarcopenia is suspected in presence of low muscle strength and confirmed by documentation of low muscle quantity or quality [2].

The EWGSOP2 cut-off points to define reduced muscle quantity are based on dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and bio-impedance analysis (BIA) (2). Based on feasibility, accuracy, and low cost, DEXA has been considered as the reference standard for measuring muscle mass in patients with sarcopenia [3]. In light of the latest findings in sarcopenia research, the use of ultrasound (US) –a technique largely known for its diagnostic properties in muscle assessment– has been revisited as a promising tool to measure muscle quantity and quality, both of which are technically difficult to assess. Studies using this portable and inexpensive method that does not use ionizing radiation [4] have shown a strong positive correlation with DEXA [5–8], computerized tomography [9], and magnetic resonance imaging (MRI) results [10–12].

Muscle US has good intra- and inter-rater reliability, as well as test–retest reliability in both older adults and younger populations [13, 14]; nevertheless, more research is needed, especially in the US measures of muscle size in small muscles [13] and clinical populations [14]. The SARCopenia measurement by UltraSound (SARCUS) project, a European collaborative partnership, proposes various measurements, including muscle thickness as among the most commonly used to evaluate muscle mass in the upper and lower limbs [4, 15]. Lack of expertise in US among physicians is one of the critical limitations for its implementation in clinical practice. However, published research shows that a brief training course achieves improvement in point-of-care US image interpretation skills and confidence [16, 17] and a reliable endpoint can be achieved by the practitioner who is inexperienced in more complex musculoskeletal US techniques [18].

The rectus femoris and lateral vastus muscles are the most often studied with US in sarcopenia research [4]. However, some degree of patient collaboration (need to undress) and observer effort (assistance to position the patient on the examining table or bed, time required for the protocol) is involved. For this reason, our study proposed a forearm muscle evaluation protocol with the patient seated naturally and the forearm in a neutral position accessible for US transducer placement. This pilot study aimed to assess the feasibility of assessing thickness of the forearm muscles by US and to calculate intra- and inter-rater reliability of these measurements performed by inexperienced users of the technique in a geriatric inpatient setting.

Methods

Study design and setting

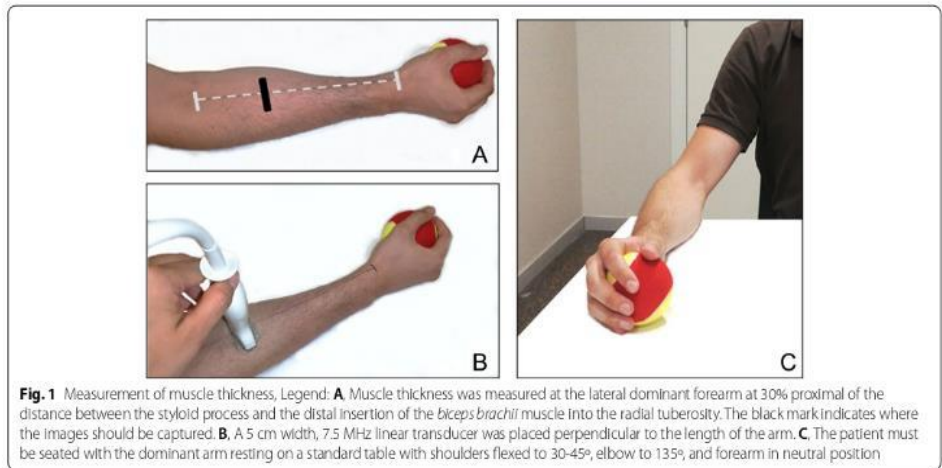
This was a cross-sectional pilot study reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations [19]. The study was performed in the geriatric ward of the University Center of Geriatrics in Antwerp, Belgium in June 2019.

Participants

Volunteers were recruited from two different age groups and settings: 12 patients aged 70 years or older (6 women and 6 men, aged 81.8 ± 4.2 years) admitted in an acute geriatric ward who agreed to participate and were able to hold their forearm in the needed position for evaluation, and 13 healthy adult volunteers (doctors, nurses, and social workers at the study site) younger than 50 years (11 women and 2 men, aged 32.9 ± 8.3 years), without known pathologies. Patients with recent surgery or trauma (< 3 months) or neurologic diseases affecting the dominant arm were excluded.

Variables

- a) To determine muscle thickness of the forearm, each researcher measured the forearm and marked the point of transducer placement on the lateral right forearm, 30% proximal of the distance between the styloid process of the radius and the insertion of the biceps brachii muscle into the radial tuberosity (Fig. 1A). Using B-mode on the Aplio 300 (Canon Medical Systems Europe B.V.), a 5-cm wide 7.5-MHz linear transducer with a scanning head coated with water-soluble transmission gel was used; the probe was placed perpendicular to the length of the arm; minimal pressure was maintained between the transducer and the skin (Fig. 1B). The examination was performed with the patient seated in a chair without armrests, with feet fully resting on the floor, and hips and knees positioned at approximately 90°. The upper limb was resting on a table and positioned as follows: 30–45° shoulder flexion, 45° elbow flexion, mid pronation/supination, 15–30° wrist extension and 0–15° ulnar deviation. To facilitate standardization of positioning, a tennis ball (Wilson Sporting Goods Company, United States of America) was gently held in the hand (Fig. 1C); this position helps to counteract any volitional or nonvolitional contractions of the musculature to hold the forearm as directed. Once the image was selected, the distance between the subcutaneous adipose tissue-muscle interface and the radius muscle-bone interface was measured



(Fig. 2). The mean value of three reproducible measurements (< 15% variability) was used for analysis. Each researcher positioned the patient, measured and marked the transducer position in the forearm, captured the image, measured the muscle thickness, and removed any skin marks before the next investigator entered the examination room. A specialist in



Geriatrics with US expertise (2 years working experience) provided a 45-min training session; the assessments were carried out by three researchers (raters A, B, and C) with limited or no previous experience in muscle US.

- b) Feasibility of the procedure was assessed with technological, economic, legal, operational, and scheduling (TELOS) components, adapted from previous studies [20]. For the purpose of this study, 17 yes/no questions (outlined below) with their expected answers were agreed. The components were considered feasible if the answers were those expected; otherwise, actions to resolve barriers were described. Additional feasibility considerations included time spent on the examination, patient discomfort during the procedure, and occurrence of adverse or unexpected events.

Training of evaluators

Before starting data collection, a specialist in Geriatrics with US expertise (2 years working experience) provided a 45-min training session designed for physicians with limited or no previous experience in muscle US. The training consisted of three parts:

- 1) *Theory: Content included a) generalities in using the US scanner (including adequate grip of the US-transducer, the quantity of gel needed, and pressure management over the area to be evaluated; b)*

visualization, capture, and measurement of the US image; and c) the patient's position and the measurement of the anatomical point on the forearm for the evaluation.

2) *Practical training:* The expert measured the forearm muscle thickness by US in a healthy volunteer; each participant then performed the measurement in healthy volunteers under expert supervision.

3) *Evaluation:* At the end of the training, the expert verified that researchers had completed the entire forearm muscle thickness measurement independently and adequately. Finally, all three researchers (raters A, B, and C) carried out the assessments for this research.

Study size

A sample size of at least 24 observations was determined, taking into account a scenario with three raters, 5% significance level, and accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test. We used the formula provided by Zou [21] using the R Package "ICC.Sample.Size" [22], giving a 0.9 hypothesized value of the intraclass correlation coefficient and a null hypothesis value of 0.75.

Statistical analysis

Categorical variables are described with absolute values and percentages, quantitative variables with mean and standard deviation (SD). The assumption of normality of the quantitative variables was checked with normal probability graphs and the Kolmogorov–Smirnov test corrected by the Lilliefors test. Student t-test for independent samples was used to assess age-related differences in muscle-thickness. The intraclass correlation coefficient (ICC) and its 95% confidence intervals (CI) were calculated to determine both the intra- and inter-rater agreement [23]. Intra-rater agreement was based on a single rating, absolute agreement, 2-way mixed effects-model and inter-rater agreement on a single rating, absolute agreement, 2-way random-effects model [24]. In the benchmark scale used to evaluate ICC, values below 0.5 indicate poor agreement and those between 0.5 and 0.75, moderate agreement. We considered good ICC agreement values as between 0.75 and 0.9 and excellent agreement above 0.9 [24]. Finally, agreement between raters (by pairs of raters) was assessed by Bland–Altman plots; mean of differences or bias and limits of agreement were calculated [25]. P-values lower than 0.05 were considered as statistically significant. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 23.0 for Windows (IBM, Armonk, New York, United States of America) and Stata

version 15 (StataCorp, College Station, Texas, United States of America) were used for statistical analysis.

Results

All the participants were right-handed. Among the patients, no significant differences in muscle thickness of the dominant forearm were observed between men and women (mean difference 0.06 mm, 95%CI -3.03 to 3.15). Differences by sex could not be analyzed in the healthy volunteers, as only two men participated.

Twenty-five trios of inter-rater measurements were evaluated, as described in Table 1. Mean muscle-thickness values were calculated for each participant according to the following formula: $[\text{mean A} + \text{mean B} + \text{mean C}]/3$. The results were 14.6 ± 2.0 mm in the older patients, and 18.4 ± 2.6 mm in the younger healthy volunteers (mean difference 4.4 mm [95%CI 2.4 mm to 6.3 mm], $p < 0.001$). Figure 3 shows obtained images in a patient and a healthy volunteer.

The intra-rater agreement analysis showed excellent results: ICC for raters A, B, and C was 0.947 (95%CI 0.902 to 0.974), 0.969 (95%CI 0.942 to 0.985) and 0.950 (95%CI 0.907 to 0.975), respectively (Table 2). Comparison between all three raters showed good inter-rater agreement, with an ICC of 0.873 (95%CI 0.73 to 0.94). However, comparisons between raters had some disparities depending on the pair. Pairs A-B and B-C showed good agreement, with ICC of 0.89 (95%CI 0.97 to 0.96) and 0.9 (95%CI 0.78 to 0.96), respectively. When comparing A and C, the ICC was 0.83 (95%CI 0.43 to 0.94), with the lower limit of the confidence interval falling into the range of poor agreement.

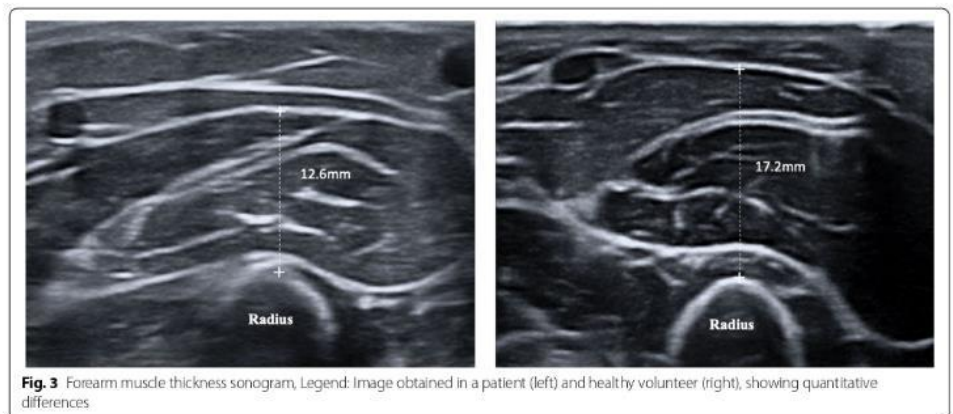
Bland and Altman plots (Fig. 4) showed different levels of bias and limits of agreement, ranging from -0.52 in the B-C comparison to -1.37 in the A-C comparison. Moreover, pairs of measurement showed no patterns in the distribution of points in the plot area. From a total of 17 questions considered as relevant to assess feasibility, 4 answers were unknown or not as expected; these were specifically addressed by describing actions to overcome potential barriers to implementation (Table 3). Professionals from the Geriatrics and Rehabilitation Departments considered that information provided by muscle US could have clinical and prognostic implications. Although no infrastructure investment was required, the assessment could be considered time-consuming. The researchers in charge of examinations (1 geriatrician and 2 rehabilitation specialists) received a 45-min theory class followed by a practicum in which 5 supervised examinations were carried out.

The inclusion of US assessment in the geriatric ward fulfilled legal requirements. Unlike muscle US of lower limbs, for which patients must remove items of clothing,

Table 1 The intra- and inter-rater agreement

Patients (> 70 y)	Rater A				Rater B				Rater C				Mean ABC
	A1	A2	A3	Mean A	B1	B2	B3	Mean B	C1	C2	C3	Mean C	
1	12.5	12.5	10.6	11.9	11.1	10.8	11.9	11.3	9.2	10.2	9.7	9.7	10.9
2	13.3	14.5	13.6	13.8	14.7	14.9	13.3	14.3	15.3	14.3	15.2	14.9	14.3
3	16.8	17.6	17.1	17.2	18.6	17.2	17.0	17.6	18.2	18.0	17.8	18	17.6
4	11.8	12.5	12.0	12.1	16.3	16.5	16.4	16.4	14.8	15.2	15.3	15.1	14.5
5	12.0	12.6	12.2	12.3	10.5	11.3	11.5	11.1	12.4	13.0	13.5	13.0	12.1
6	13.7	14.1	14.4	14.1	17.4	17.5	17.8	17.6	18.1	18.8	17.0	18.0	16.5
7	14.7	13.2	13.2	13.7	17.3	17.1	16.3	16.9	17.1	17.3	17.3	17.2	15.9
8	12.6	14.0	13.5	13.4	14.9	15.0	13.9	14.6	14.7	14.6	14.6	14.6	14.2
9	10.2	12.2	12.6	11.7	14.3	14.3	13.1	13.9	13.3	14.6	14.3	14.1	13.2
10	14.2	15.0	14.7	14.6	14.1	14.8	13.6	14.2	15.8	14.3	15.8	15.3	14.7
11	10.6	10.1	9.3	10.0	10.8	12.6	12.6	12.0	14.8	18.1	17.9	16.9	13.0
12	12.2	10.7	11.3	11.4	12.0	10.5	12.2	11.6	14.1	10.6	10.9	11.83	11.6
Volunteers (< 50 y)	A1	A2	A3	Mean A	B1	B2	B3	Mean B	C1	C2	C3	Mean C	Mean ABC
1	16.5	17.1	16.3	16.6	19.9	18.8	18.4	19.0	24.4	22.4	24.3	23.7	19.8
2	14.2	14.4	17.6	15.4	14.9	16.0	14.8	15.2	14.2	14.8	14.6	14.5	15.1
3	18.2	17.3	17.4	17.6	17.0	16.8	17.3	17.0	21.8	22.2	22.0	22.0	18.9
4	17.5	17.6	19.5	18.2	18.5	18.5	19.7	18.9	19.5	19.5	20.1	19.7	18.9
5	17.4	16.8	16.8	17.0	15.9	16.6	16.4	16.3	16.2	17.8	18.2	17.4	16.9
6	17.7	17.3	16.7	17.2	17.3	16.8	18.4	17.5	18.0	18.0	18.9	18.3	17.7
7	18.5	17.0	18.8	18.1	19.0	18.9	18.9	18.9	19.5	19.4	19.3	19.4	18.8
8	25.3	24.7	23.3	24.4	25.7	25.3	25.8	25.6	25.8	24.7	25.6	25.4	25.1
9	17.1	16.2	15.9	16.4	18.0	18.2	16.3	17.5	22.0	23.1	21.6	22.2	18.7
10	17.6	17.6	17.3	17.5	17.7	17.8	17.7	17.7	17.7	18.0	18.1	17.9	17.7
11	19.9	20.4	19.1	19.8	19.8	21.1	21.1	20.7	17.1	21.5	21.1	19.9	20.1
12	13.9	13.2	13.5	13.5	16.4	15.6	15.5	15.8	15.2	14.4	14.5	14.7	14.7
13	17.6	15.0	16.6	16.4	17.5	18.0	17.9	17.8	16.7	16.6	16.2	16.5	16.9

Legend: Muscle thickness of forearm in older patients and healthy volunteers, measured by three novice raters using ultrasound



the mean total time spent in the examination room was only 12.5 min per assessment; the actual measurement was easily performed in less than 10 min per patient. No patients reported discomfort during the examination, and there were no adverse or unexpected effects except one patient who fell asleep during the procedure.

Discussion

This pilot study showed US technology to be a reliable and feasible tool to measure muscle characteristics in older adults. Both quantity and quality are key

measurements, as loss of muscle strength is essential for sarcopenia diagnosis. Our study focused on using researchers newly trained in US to assess muscle thickness in hospitalized geriatric patients who could maintain the protocol’s required sitting position. The good inter-rater and excellent intra-rater reliability data obtained after a 45-min training session demonstrated that US is an accessible tool for physicians interested in objective muscle assessment. The US is an inexpensive, non-invasive technique that uses no ionizing radiation. Modern equipment is portable, making it easy to use in clinical practice. To date, very few research groups have closely examined the usefulness of forearm US in the diagnosis of muscle diseases [26–29]; one of the groups found a close association between US muscle thickness and cross-sectional area measured by MRI in the forearm of young and middle-aged individuals [26]. In the present study, a significant forearm muscle thickness difference was observed between older patients and younger healthy volunteers; however, the reasons for these differences (age-related loss of muscle mass, physical inactivity, medications, comorbidities, etc.)

Table 2 Inter- and intra-rater reliability of ultrasound muscle thickness measurements

	Intraclass correlation coefficient
Inter-rater reliability	0.873 (95% CI 0.73 to 0.94)
Intra-rater reliability	
-Rater A	0.947 (95% CI 0.902 to 0.974)
-Rater B	0.969 (95% CI 0.942 to 0.985)
-Rater C	0.950 (95% CI 0.907 to 0.975)

Legend: 95% CI 95% confidence interval

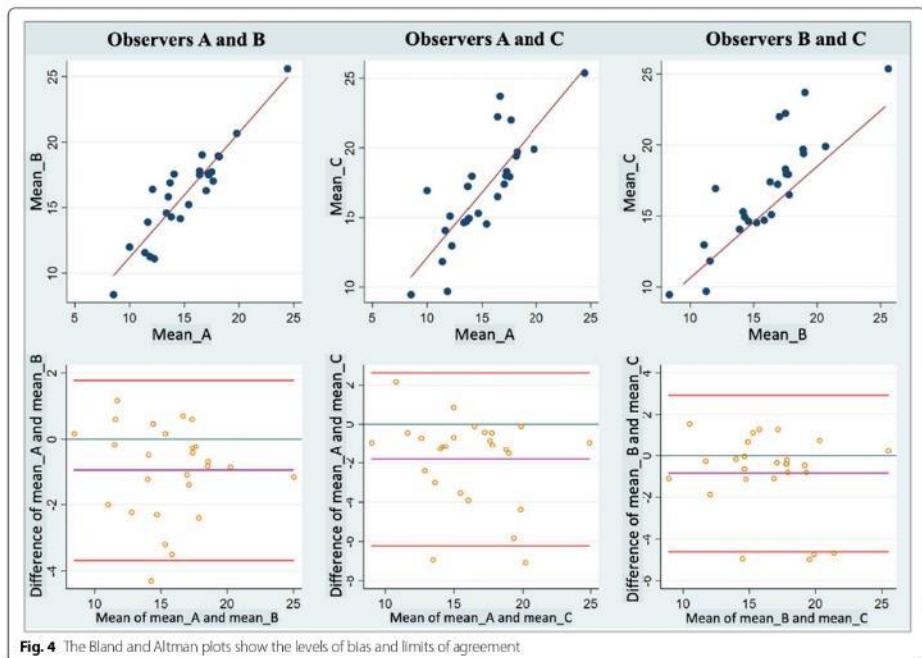


Fig. 4 The Bland and Altman plots show the levels of bias and limits of agreement

Table 3 The TELOS components

Components	Questions to be considered	Expected answer	Reported answer	Actions to address potential barriers to implementation
Technology	Is the required equipment available in the institution?	Yes	Yes	–
	Will we need third-party resources?	No	No	–
	Is staff properly trained to implement the intervention or will new skills be needed?	Yes	No	45-min theory class+practicum (5 supervised examinations)
Economics	Are all the costs well-defined?	Yes	Yes	–
	Is the intervention expensive?	No	No	–
Legal requirements	Is the time–cost acceptable?	Yes	Yes	–
	Does the new intervention conflict with legal requirements?	No	No	–
Operational needs	Have we ensured that we are following all the standards of good clinical practice?	Yes	Yes	–
	Are all of the tasks properly defined?	Yes	Yes	–
	Are the involved third parties willing to participate?	Yes	Yes	–
	Do new teams have to be established?	No	No	–
	Do we need to reorganize the processes?	No	No	–
	Will there be staff resistance to the change?	No	Unknown	Discuss the views and questions of all the parties involved
Scheduling	Will there be training costs?	No	Yes	Low cost, incorporated into departmental budgeting
	Given our current experience, is the intervention realistic?	Yes	Yes	–
	Are there any timescale pressures to be met?	No	No	–
	Will the intervention deliver meaningful benefits for patients?	Yes	Unknown	Incorporate a subproject to assess clinical and prognostic implications

Legend: Description of the technological, economic, legal, operational, and scheduling (TELOS) components and expected answers supporting the feasibility of introducing muscle ultrasound as a diagnostic procedure

offer an interesting and necessary question for future research.

A major drawback of US-based measurements is the lack of standardization with respect to aspects such as preferred muscle group, patient positioning, pretest exercise, dominant vs. non-dominant arm, or relaxed vs. contracted muscles. In our study, muscle thickness was measured at the proximal lateral forearm, 30% proximal of the distance between the styloid process of the radius and the insertion of the biceps brachii muscle into the radial tuberosity, which is the widest and most accessible part of the forearm in a neutral position.

Other US protocols exist for measuring the forearm musculature. These protocols generally evaluate the anterior part of the forearm at different levels, have usually sought to demonstrate the maximum handgrip strength [27], a good correlation between handgrip strength and muscle thickness [28], as an indicator of physical performance [29], and have shown good intra-rater and inter-rater reliability [4, 30–32]. However, there is no consensus recommending a specific measurement protocol for the forearm. Since lower arm muscles are more

readily accessible than other more studied muscles and their measurement shows good reliability, this option for screening and diagnosis of muscle disorders could be very useful in clinical assessments, particularly in outpatient settings where time for examinations is very limited. In hospitalized patients who cannot maintain the sitting position, it would be better to assess other muscles (e.g., quadriceps in the supine decubitus position). However, in the forearm muscle thickness evaluation, the patient need only be seated with a bare forearm held steady in a supported position; this approach optimizes clinical time and resources in patients who can maintain this posture for approximately five minutes.

Our results suggest that the feasibility of the procedure is fairly good. Only a short training time was required, although there is a learning curve related to measuring distances and muscle area. Positioning the patient, handling the probe, and even the force applied by the examiner during the assessment are aspects that might influence the accuracy of the measurements.

The study of US feasibility in a geriatric setting may be considered a strong point of our research, as well as

the use of three observers and a homogeneous population of older patients to support our reliability analysis. Limitations of the study include the relatively small group of participants, the unknowns that are inherent to the technique itself (as described above), and the lack of a test–retest analysis. Although the lack of a test–retest is a limitation of the design, the reliability obtained through the methodology (image capture and thickness measured) achieved the aims of our study. This study aimed to demonstrate how physicians with no previous experience in muscle assessment by US could perform muscle thickness assessment with a high degree of reliability after brief training. The methodology included training in four specific areas: (a) general US measurement techniques (correct grip and positioning of the US probe, amount of gel to be used, and attention to the pressure exerted on the tissues); b) anatomical location of the probe placement point on the forearm; (c) recognition of the anatomical structures in the ultrasound image obtained, and (d) correct measurement of structures in the US image captured.

Conclusion

Our findings suggest that US is a feasible tool to assess thickness of forearm muscles with good inter-rater and excellent intra-rater reliability, requiring minimal training in the technique and limited time during the outpatient clinical examination. Therefore, it could be a suitable option in Geriatrics and Rehabilitation settings for the assessment of muscle characteristics and follow-up of patients with sarcopenia.

Abbreviations

BAMS: The Belgian Ageing Muscle Society; BIA: Bio-Impedance Analysis; CI: Confidence Interval; DEXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry; EGWSOP2: European Working Group of Sarcopenia on Older People 2; ESPEN: The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism; EuGMS: The European Union Geriatric Medicine Society; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; MRI: Magnetic Resonance Imaging; SARCUS: SARCopenia measurement by Ultrasound; SD: Standard Deviation; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TELOS: Technological, Economic, Legal, Operational, and Scheduling components; US: Ultrasound.

Acknowledgements

The authors appreciate English language review by Elaine M. Lilly, PhD. This work was conducted within the framework of the Doctorate in Health Sciences from Universitat Pompeu Fabra in Barcelona.

Authors' contributions

EM and DMV designed the study and were involved in data analysis, data interpretation, and writing; DMV, DSR and SP were in charge of ultrasound assessments and were involved in study design and data interpretation; XD undertook statistical analysis and data interpretation; SB, VDY, EDC and EM helped to draft and critically revise the article; DMV, DSR, SP, SB, and EM participated in data acquisition and drafting the article. DMV, DSR, and EM analyzed reviewer comments and wrote the point-by-point response. This manuscript is part of Delky Meza-Valderrama's PhD project 'Sarcopenia: New strategies in the diagnostic and therapeutic approach' in the PhD program in Biomedicine,

Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra–Doctoral School, Barcelona, Catalonia, Spain. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding

This research has been partially supported by a grant from 'Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya'.

Availability of data and materials

The datasets used during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

National and international research ethics guidelines were followed, including the Declaration of Helsinki and current confidentiality law concerning personal data. Detailed and understandable oral and written information was provided, and informed consent to participate was signed by all participants. This study was approved by the Ethics Committee of the Ziekenhuis Netwerk Antwerpen, Antwerp, Belgium (EC #5226).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Rehabilitation Research Group, Hospital Del Mar Medical Research Institute (IMIM), Carrer de Lluís, 410, 08019 Barcelona, Catalonia, Spain. ²Physical Medicine and Rehabilitation Department, National Institute of Physical Medicine and Rehabilitation (INMFRE), Panama City, Panama. ³Physical Medicine and Rehabilitation Department, Caja de Seguro Social (C.S.S.), Panama City, Panama. ⁴Geriatrics Department, Brugmann University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium. ⁵WHO Collaborating Centre for Public Health Aspects of Musculo-Skeletal Health and Aging, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Liège, Belgium. ⁶University Center of Geriatrics, Antwerp University, Leopoldstraat 26, 2000 Antwerp, Belgium. ⁷First Line and Interdisciplinary Care Medicine, ELIZA, University of Antwerp, 2650 Edegem, Belgium. ⁸Methodological and Biostatistical Advisory Service, Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Catalonia, Spain. ⁹Physical Medicine and Rehabilitation Department, Vall d'Hebron University Hospital, Catalonia, Barcelona, Spain. ¹⁰Physical Medicine and Rehabilitation Department, Hospital Del Mar - Hospital de L'Esperança, Parc de Salut Mar, Barcelona, Catalonia, Spain. ¹¹Geriatric Department, Centre Fòrum-Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, Catalonia, Spain. ¹²School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain. ¹³School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Catalonia, Spain.

Received: 27 March 2021 Accepted: 2 February 2022

Published online: 18 February 2022

References

1. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
3. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269–78.
4. Perikias S, Baudry Sp, Bauer Jr, Beckwée D, De Cock AM, Hobbelen H, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *European Geriatric Medicine*. 2018;9:739–57.

5. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kato E, Wakahara T, Kawakami Y, et al. Applicability of ultrasound muscle thickness measurements for predicting fat-free mass in elderly population. *J Nutr Health Aging*. 2014;18(6):579–85.
6. Takai Y, Ohta M, Akagi R, Kato E, Wakahara T, Kawakami Y, et al. Validity of ultrasound muscle thickness measurements for predicting leg skeletal muscle mass in healthy Japanese middle-aged and older individuals. *J Physiol Anthropol*. 2013;32:12.
7. Abe T, Loenneke JP, Young KC, Thiebaut RS, NaharVK, Hollaway KM, et al. Validity of ultrasound prediction equations for total and regional muscularity in middle-aged and older men and women. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(2):557–64.
8. Abe T, Fujita E, Thiebaut RS, Loenneke JP, Akamine T. Ultrasound-Derived Forearm Muscle Thickness is a Powerful Predictor for Estimating DXA-Derived Appendicular Lean Mass in Japanese Older Adults. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(9):2341–4.
9. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Coudyzer W, Cornelissen V, Vanhees L. Reliability and validity of the ultrasound technique to measure the rectus femoris muscle diameter in older CAD-patients. *BMC Med Imaging*. 2012;12:7.
10. Reeves ND, Maganaris CN, Narici MV. Ultrasonographic assessment of human skeletal muscle size. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(1):116–8.
11. Sanada K, Kearns CF, Midonikawa T, Abe T. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur J Appl Physiol*. 2006;96(1):24–31.
12. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abbralde JS, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1473–80.e3.
13. Nijholt W, Scafoglieni A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):702–12.
14. English C, Fisher L, Thoires K. Reliability of real-time ultrasound for measuring skeletal muscle size in human limbs in vivo: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2012;26(10):934–44.
15. Perikias S, Bastijns S, Baudry S, Bauer J, Beaudart C, Beckwée D, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(1):45–59.
16. Yamada T, Minami T, Soni NJ, Hiraoka E, Takahashi H, Okubo T, et al. Skills acquisition for novice learners after a point-of-care ultrasound course: does clinical rank matter? *BMC Med Educ*. 2018;18(1):202.
17. Sucher JF, Lyons C, Salas N, Sherman V, Dunkin B. Evaluation of ultrasound for identification of abdominal wall myofascial components by novice learners. *Surg Endosc*. 2013;27(6):1953–6.
18. Ford S, Dosani M, Robinson AJ, Campbell GC, Ansermino JM, Lim J, et al. Defining the reliability of sonoanatomy identification by novices in ultrasound-guided pediatric ilioinguinal and iliohypogastric nerve blockade. *Anesth Analg*. 2009;109(6):1793–8.
19. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Getzschke PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Int J Surg*. 2014;12(12):1500–24.
20. Argudo N, Rodó-Pin A, Martínez-Llorens J, Marco E, Visa L, Messaggi-Sartor M, et al. Feasibility, tolerability, and effects of exercise-based prehabilitation after neoadjuvant therapy in esophagogastric cancer patients undergoing surgery: an interventional pilot study. *Dis Esophagus*. 2020.
21. Zou GY. Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med*. 2012;31(29):3972–81.
22. Rathbone A, Shaw S, Kumbhare D. Calculation of Sample Size and Power for ICC CRAN2015 Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Statistics in medicine*. 31(29), 3972–81. <https://cran.r-project.org/web/packages/ICC.Sample.Size/ICC.Sample.Size.pdf>. Accessed 03 August 2020.
23. Perinetti G. *StatTips Part IV: Selection, interpretation and reporting of the intraclass correlation coefficient*. *South Eur J Orthod Dentofac Res*. 2018;5(1):3–5.
24. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–63.
25. How to: Bland-Altman plot (GraphPad Software). https://www.graphpad.com/guides/prism/7/statistics/stat_bland_altman.html. Accessed 01 September 2020.
26. Abe T, Nakatani M, Loenneke JP. Relationship between ultrasound muscle thickness and MRI-measured muscle cross-sectional area in the forearm: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):652–5.
27. Abe T, Thiebaut RS, Loenneke JP. Forearm muscle quality as a better indicator of physical performance than handgrip strength in older male ground golf players aged 70 to 89. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2016;16(4):296–301.
28. Abe T, Thiebaut RS, Loenneke JP, Ogawa M, Mitsukawa N. Association between forearm muscle thickness and age-related loss of skeletal muscle mass, handgrip and knee extension strength and walking performance in old men and women: a pilot study. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(9):2069–75.
29. Abe T, Loenneke JP. Handgrip strength dominance is associated with difference in forearm muscle size. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(7):2147–9.
30. Latey PJ, Bums J, Nightingale EJ, Clarke JL, Hiller CE. Reliability and correlates of cross-sectional area of abductor hallucis and the medial belly of the flexor hallucis brevis measured by ultrasound. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:28.
31. Crofts G, Angin S, Middle KJ, Hill S, Nester CJ. Reliability of ultrasound for measurement of selected foot structures. *Gait Posture*. 2014;39(1):35–9.
32. Mohseny B, Nijhuis TH, Hundepool CA, Janssen WG, Selles RW, Coert JH. Ultrasonographic quantification of intrinsic hand muscle cross-sectional area: reliability and validity for predicting muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(5):845–53.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



MANUSCRITO No.2

Musculoskeletal ultrasound shows muscle mass changes during post-acute care hospitalization in older adults: A prospective cohort study.

Delky Meza-Valderrama, Ester Marco, Elena Muñoz-Redondo,
Andrea Morgado-Pérez, Elisabeth De Jaime, Lizzeth Canchucaja,
Frank Meza Concepción, Stany Perkisas, Dolores Sánchez-
Rodríguez

*Submitted to: International Journal of Environmental Research and
Public Health*





Article

Musculoskeletal ultrasound shows muscle mass changes during post-acute care hospitalization in older adults: A prospective cohort study

Delky Meza-Valderrama^{1,2,3}, Ester Marco^{1,4,5}, Elena Muñoz-Redondo^{1,4}, Andrea Morgado-Pérez^{1,4}, Elisabeth De Jaime⁶, Lizzeth Canchucaja⁶, Frank Meza Concepción⁷, Stany Perkisas^{8,9}, Dolores Sánchez-Rodríguez^{10,11*}.

¹ Rehabilitation Research Group, Hospital del Mar Research Institute, Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain.

² Physical Medicine and Rehabilitation Department, National Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Via Centenario, Diagonal a la Universidad Tecnológica de Panamá, 0819 Panama City, Panama.

³ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Caja de Seguro Social, Calle de Circunvalación, 0844 Panama City, Panama.

⁴ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar, Hospital de l'Esperança), Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona, Catalonia, Spain.

⁵ School of Medicine, Universitat Pompeu Fabra, Plaça de la Mercè, 10-12, 08002 Barcelona, Catalonia, Spain

⁶ Geriatric Department, Centre Fòrum- Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Lluïll, 410, 08029 Barcelona, Catalonia, Spain.

⁷ Complejo Hospitalario Dr. Amulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social, Transistmica, 07096, Panamá City, Panamá.

⁸ University Center of Geriatrics, Antwerp University, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerp, Belgium.

⁹ First Line and Interdisciplinary Care Medicine, ELIZA, University of Antwerp, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerp, Belgium.

¹⁰ Geriatrics Department, Brugmann University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Place A.Van Gehuchten 4, 1020 Brussels, Belgium.

¹¹ WHO Collaborating Centre for Public Health Aspects of Musculoskeletal Health and Ageing, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège. Place du 20 Août 7, 4000 Liège, Belgium.* Correspondence: e-mail@e-mail.com; Tel: (optional; include country code; if there are multiple corresponding authors, add author initials)

* Correspondence: DoloresMaria.SANCHEZ-RODRIGUEZ@chu-brugmann.be, Tel: +32 493 43 27 50. Place A.Van Gehuchten 4, 1020 Bruxelles, Belgium.

Abstract: This study aimed to prospectively assess changes in muscle thickness (MT) and cross-sectional area (CSA) of the rectus femoris (RF) muscle in a cohort of older adults, using musculoskeletal ultrasound at admission and during 3-week follow-up during hospitalization in a post-acute care unit. Differences in frailty status and correlations of MT-RF and CSA-RF with current sarcopenia diagnostic criteria were also studied. Forty adults aged 79.5 (SD 9.5) years (57.5% women) participated, including 14 with frailty and 26 with pre-frailty. In men, an increase in MT-RF of 0.5 mm (95%CI -0.02 to 0.98) in the first week and 1.7 mm (95%CI 0.31 to 3.01) at 2-week follow-up was observed. In women, changes in CSA-RF were observed at 3-week follow-up: mean increase, 0.6 mm (95%CI 0.1 to 1.2); frail patients had significantly lower values of MT (95%CI: 0.02 to 2.65) and CSA ($p=0.004$; 95%CI: 0.29 to 1.47). Patients with frailty had lower values of MT-RF and CSA-RF at admission and during the hospitalization period. A moderate-to-good correlation of MT-RF and CSA with handgrip strength, fat-free mass and gait speed was observed. Musculoskeletal ultrasound was able to detect MT-RF and CSA-RF changes in older adults admitted to a post-acute care unit.

Keywords: muscle thickness; cross-sectional area; muscle-skeletal ultrasound; comprehensive geriatric assessment; post-acute care; older adults.

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Sarcopenia and frailty are strong predictors of morbidity, disability, and death in older adults [1]. Sarcopenia is a muscle and nutritional disease characterized by a decline in muscle strength and mass, rooted in adverse muscle changes that accrue throughout a lifetime [2, 3]. Frailty syndrome is a clinical condition characterized by low muscle mass and strength [1], and an excessive vulnerability of the individual to endogenous and exogenous stressors [4, 5]. Both conditions are associated with extended hospitalization, although even short periods of bed rest due to acute processes can lead to muscle loss and functional decline in older adults [6], especially during hospitalizations [7-9]. However, this muscle loss and functional decline can be reversed when early identification and tailored therapeutic approaches are applied in the early stages [1, 10, 11]. Herein lies the importance of including an assessment of muscle mass and function in the comprehensive geriatric assessment as the basis for planning therapeutic interventions of geriatric medicine and for research purposes [12, 13].

Computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) are the gold standard for muscle assessment [14, 15], and dual X-ray densitometry (DXA) and electrical bioimpedance analysis (BIA) are the methods most commonly used in clinical practice. However, these technologies require certain levels of technical expertise and are not always available in clinical settings. Ultrasound has emerged as a reliable and valid tool to assess muscle quality and quantity in older populations [16, 17], showing stronger correlations when compared with MRI [18], and is suitable for bedside use as part of the comprehensive geriatric assessment [19, 20]. The muscle thickness (MT) and cross-sectional area (CSA) of the rectus femoris muscle assessed through ultrasound are simple and robust measures to detect low muscle mass [21] and accurately predict sarcopenia in older patients [22, 23] with high sensitivity and specificity [24].

The Special Interest Group on Sarcopenia of the European Union Geriatric Medicine Society (EuGMS) has launched an evidence-based initiative aimed at promoting muscle mass assessment to detect sarcopenia through ultrasound (SARCUS) in older people [19, 20]. However, evidence about longitudinal changes in MT and CSA of the rectus femoris, assessed through ultrasound, remain unavailable in older patients.

The main objective of this study was to use musculoskeletal ultrasound to prospectively assess changes in MT and CSA of the rectus femoris muscle in older patients admitted in a post-acute care unit during a 3-week follow-up. Secondary objectives were to compare MT and CSA in patients with frailty and pre-frailty and to study the correlations of MT and CSA of the rectus femoris muscle with current sarcopenia diagnostic criteria.

2. Materials and Methods

2.1. Study design and setting

Prospective cohort study following STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines [25]. The study was conducted in the post-acute care unit of a university hospital in Barcelona (Catalonia, Spain) from October 2019 to March 2021

2.2. Eligibility criteria

Consecutive inpatients older than 65 years admitted to the post-acute care unit for functional loss were eligible for inclusion. Participants were expected to have a pre-scheduled hospital stay of at least seven days for rehabilitation therapy. Patients with pre-existing conditions that may compromise muscle assessment were excluded (i.e., paresis of the lower limbs due to any neurological disorder, systemic connective tissue disorders, hypo- or hyperthyroidism, lower limb edema at thigh level, systemic atrophies primarily affecting the central nervous system, end-stage renal disease, and end-of-life diseases in palliative care).

2.3. Study variables

2.3.1. Muscle thickness and cross-sectional area;

The MT and CSA of the rectus femoris of the dominant or uninjured leg were measured using B-mode on the MyLab™ Seven (Esaote, Genoa, Italy). MT, expressed in mm, was measured as the distance between deep and superficial aponeurosis; CSA, expressed in cm², was defined as the area of cross-section of the rectus femoris perpendicular to its longitudinal axis (Figure 1). All measurements were done at maximal muscle bulk and performed by the same experienced investigator, following the SARCUS protocol for evidence-based muscle assessment through ultrasound [19, 20]. Scanning was performed with patient in supine position, with lower limb muscles completely relaxed, hips in neutral position, and knees fully extended.

Anatomic landmarks and measuring points are shown in Figure 2. A linear probe of 5 cm (12 MHz) was placed perpendicular to the long axis at the halfway point between the upper border of the patella and greater trochanter. Patients rested for 30 minutes before the ultrasound assessment. All measures were conducted at admission to the post-acute care unit (baseline) and every seven days until discharge, up to a 3-week follow-up.

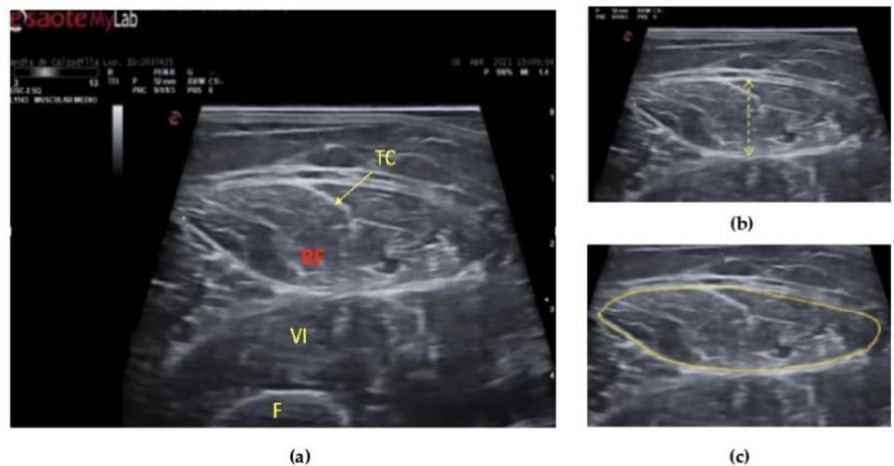


Figure 1. Ultrasound of the rectus femoris muscle for MT and CSA measurement points. **(a):** Guiding structures are shown for proper recognition. RF, rectus femoris muscle; CT, central tendon of RF; VI, vastus intermedius muscle; F, femur. **(b):** MT was determined as the distance between the superior and inferior aponeurosis of the RF. **(c):** CSA was measured by delimiting the cross-sectional area of the RF. Abbreviations: CSA: cross-sectional area, MT: muscle thickness, RF: rectus femoris muscle.

2.3.2. Muscle strength;

Handgrip strength (Kg) was assessed with the Jamar Plus digital dynamometer, following the Southampton protocol [26]. Patients performed a maximum voluntary isometric contraction of finger flexor muscles. The highest value of three reproducible maneuvers (<10% variability between values) was used for analysis. Values <27 Kg for men and <16 Kg for woman were considered decreased [2].

2.3.3. Muscle mass;

Fat-free mass (Kg) was measured by BIA (Bodystat 1500, Bodystat Ltd, Isle of Man, British Isles). Values <80% of the reference values for the European population [27] were considered as decreased.



Figure 2. Measuring points of thickness and cross-sectional area of the rectus femoris muscle according to the SARCUS protocol. (a) MT and CSA of RF were measured at the dominant thigh at 50% (red arrow) of the distance between the greater trochanter and the proximal edge of the patella, with the patient's legs in neutral position. The black line indicates where the images should be captured.; (b) A 5 cm width, 12 MHz linear transducer was placed perpendicular to the muscle. Abbreviations: CSA: Cross-sectional area, MT: muscle thickness, RF: Rectus femoris muscle.

2.3.4. Physical performance;

Physical performance was assessed by gait speed in the 4-meter walking test, where values <0.8 m/s were considered as low gait speed[2].

2.3.5. Sarcopenia risk;

The validated Spanish version of the Strength, Assistance in walking, Rise from chair, Climb stairs, and Falls (SARC-F) questionnaire was administered to assess sarcopenia risk at admission in the post-acute care unit. SARC-F scores range from 0-10 (0=best to 10=worst) where a score ≥ 4 is indicative of sarcopenia risk [28, 29].

2.3.6. Sarcopenia;

Sarcopenia was diagnosed at baseline according to the revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2)[2]: low muscle mass and low muscle strength. These criteria were applied in all participants, independently of the score obtained in the SARC-F questionnaire.

2.3.7. Frailty Status;

Frailty was assessed by the FRAIL scale at baseline in the post-acute care unit. The FRAIL questionnaire includes 5 components: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight[30]. Scores range from 0-5 points (0=best to 5=worst) and indicate frailty (3-5), pre-frailty (1-2), and robust (0) health status [31].

2.3.8. Nutritional risk;

The Mini-Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) [32] was used to assess baseline malnutrition risk at admission to the post-acute care unit. Scores <11 indicate risk of malnutrition [33, 34].

2.3.9. Demographic and clinical characteristics;

Other collected variables included age (years), sex (male/female), body mass index (Kg/m²), and fat mass (Kg). The Charlson Comorbidity Index was used to characterize the population. This international list of

comorbidities has a maximum of 36 points, where a score ≥ 2 is an independent risk factor for 1-year mortality risk [35, 36]. The diagnosis associated with the functional deterioration that motivated admission to the post-acute care unit was recorded.

2.4. Study variables Sample size calculation

Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a two-sided test, 40 subjects were considered as necessary to recognize as statistically significant a change of muscle thickness ≥ 2.6 mm. The standard deviation was assumed to be 5.4. A drop-out rate of 15% was anticipated. The sample size was estimated by using the GRANMO calculator <https://www.inim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>.

2.5. Statistics

Descriptive analysis was used to determine the clinical and demographic characteristics, using mean and standard deviation for quantitative variables and absolute values and percentages for categorical variables. The normal data distribution of each variable was estimated with the Kolmogorov-Smirnov test. Chi-square or Fisher tests were used for univariate analysis of categorical variables. Changes during follow-up in the primary variable, MT and CSA of rectus femoris, were assessed by the Student t test for related samples and analysis of variance between the frailty and pre-frailty groups. The relationship between the primary and other variables was determined by Pearson correlation coefficient (r), where $r \leq 0.25$ indicates absence or little relationship; 0.25 to 0.50, low to fair; 0.50 to 0.75, moderate to good; and ≥ 0.75 , strong relationship [37]. The significance level was set at $p \leq 0.05$. Graphics were processed with GraphPad Prism v.9.3.1 (GraphPad Software LLC). Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.28 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package.

3. Results

From a total of 40 participants (aged 79.5 (SD 9.5) years; 57.5% women), 37 completed the baseline and first-week follow-up, 22 completed the 2-week follow-up, and 5 participants completed a 3-week follow-up. Three patients (7.5%) dropped out during the first week of follow-up due to severe deterioration of their health status. Patients had a length of stay in the post-acute care unit of 19.8 days (SD 7.8). Nineteen patients (47.5%) were admitted in the post-acute care unit for rehabilitation after a fracture, 4 (10.0%) to recover functional deterioration due to infection, and 17 (42.5%) for other causes of functional decline, such as acute illness, exacerbation of preexisting chronic diseases, and scheduled surgeries. All participants had frailty ($n = 14$; 35%; women $n = 10$) or pre-frailty ($n = 26$; 65%; women $n = 13$), and 31 (77.5%) were at risk of sarcopenia. Baseline demographic and clinical characteristics are displayed in **Table 1**.

Ultrasound assessments of MT and CSA of the rectus femoris muscle are detailed in **Table 2**. Significant mean increases of 0.7 mm (95%CI 0.2 to 1.2) and 0.7mm (95%CI 0.1 to 1.3) were detected in men at the first- and second-week follow-up, respectively; no changes in CSA were observed. In women, an increase in CSA of the rectus femoris muscle of 0.6 mm (95%CI 0.1 to 1.2) was observed at the 3-week follow-up.

Figure 3 shows muscle changes according to frailty status during hospitalization in the post-acute care unit. Frail patients had significantly lower values of both MT and CSA at baseline and during hospitalization: MT mean difference 1.33 mm (95%CI 0.02 to 2.65, $p = 0.047$) and CSA 0.3 cm² (0.29 to 1.47, $p = 0.004$). In the analysis by sex, women in the pre-frailty group had a significantly higher gain in MT ($p = 0.037$; 95%CI: -3.4 to -0.1) and CSA ($p = 0.034$; 95%CI: 0.1 to 1.7) of the rectus femoris muscle, compared to women with frailty.

Table 3 shows the Pearson correlation coefficients of MT and CSA of the rectus femoris muscle assessed through ultrasound: handgrip strength, fat-free mass, and gait speed. A moderate to good correlation of CSA with handgrip strength and fat-free mass was observed at baseline and 1-week follow-up. A low to fair relationship was found between MT, handgrip strength, and fat-free mass at baseline and 1-week

follow-up (Figure 4). These correlations remained unchanged in the analysis by sex. No relationship was found between MT and gait speed; a low to fair relationship was observed between CSA and gait speed, only at 1-week follow up.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of study participants at admission to the post-acute care unit.

	Total sample (n= 40)
Demographics:	
Age, years (SD)	79.5 (9.5)
Sex, female, n (%)	23 (57.5)
Ultrasound assessment:	
Muscle thickness, mm (SD)	
Women	13.2 (2.9)
Men	14.9 (3.4)
Cross-sectional area, mm ² (SD)	
Women	4.8 (1.5)
Men	5.3 (1.4)
Body composition:	
Body mass index, Kg/m ² (SD)	
Women	29.1 (6.0)
Men	38.3 (6.7)
Fat mass, Kg (SD)	
Women	51.1 (10.0)
Men	34.6 (9.6)
Men	26.6 (8.3)
Muscle strength, Handgrip, Kg (SD):	
Women	18.1 (3.8)
Men	24.9 (6.1)
Physical performance:	
4-m gait speed test, m/s (SD)	0.12 (0.2)
Sarcopenia assessment:	
SARC-F/10 (SD)	6 (3)
Sarcopenia (EWGSOP2), n (%)	7 (17.5)
FRAIL scale, /5	
Frailty (3-5), n (%)	14 (35)
Pre-frailty (1-2), n (%)	26 (65)
Robust (0), n (%)	0
Malnutrition risk	
MNA-SF, /14 (SD)	10 (2)
Comorbidity	
Charlson Index, /36 (SD)	3 (4)

Body mass index (Kg/m²; in ≥70-year-olds, reduced if <22 Kg/m²); Muscle strength assessed by handgrip dynamometer (Kg; low if <27Kg in men and <16Kg in women), muscle mass assessed by bioimpedance analysis as fat-free mass (Kg, reduced if reference values <80% of the European reference population, Schutz et al., 2002), and physical performance assessed by 4-m gait speed test (m/s, low if <0.8m/s) according to the revised consensus on definition and diagnosis of sarcopenia (EWGSOP2). Charlson Comorbidity Index, with a maximum of 36, where a score ≥2 is an independent risk factor for 1-year mortality; FRAIL: Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness, and Loss of weight; scores indicate frailty (3–5), pre-frailty (1–2), and robust (0); MNA-SF: Mini-Nutritional assessment Short-form, where a score 8–11 indicates being “at risk of malnutrition”; SARC-F: Strength, Assistance with walking, Rising from a chair, Climbing stairs, and Falls questionnaire, where scores range from 0 to 10 and a score ≥4 is indicative of sarcopenia.

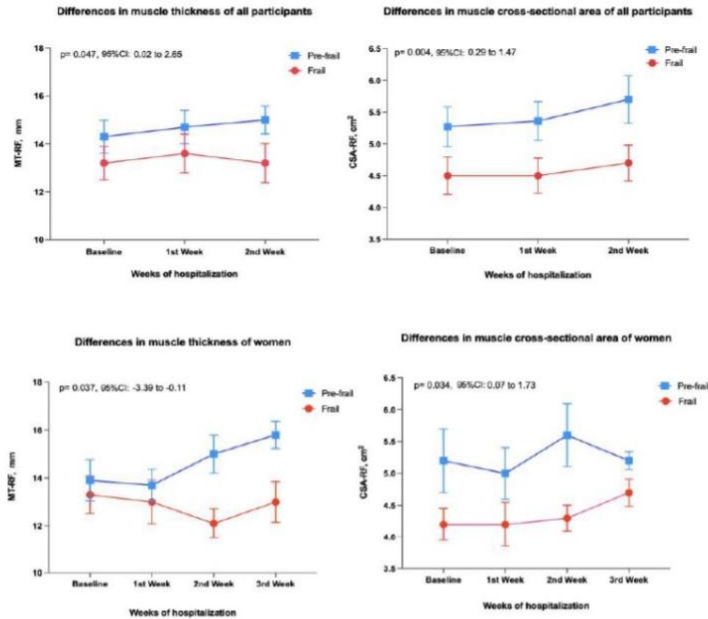


Figure 3. Differences in muscle thickness and muscle cross-sectional area of rectus femoris among participants with Pre-frailty and Frailty conditions during hospitalization in the post-acute care unit. The mean values and the standard error of the mean are shown. The difference between groups (Pre-frailty vs Frailty) was evaluated with two-way ANOVA. Abbreviations: CSA: Cross-sectional area, MT: muscle thickness, RF: Rectus femoris muscle, CI: Confidence Interval.

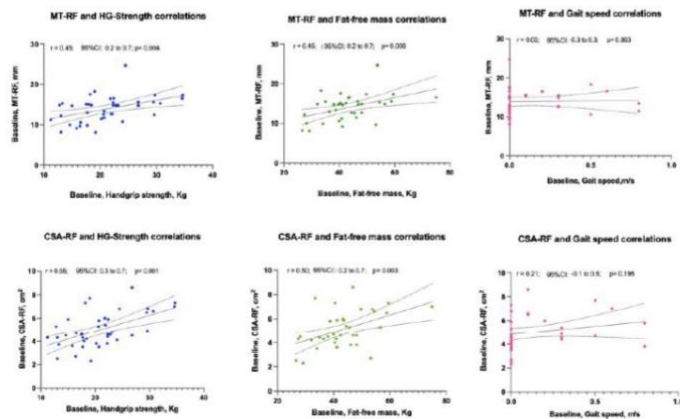


Figure 4. The relationship of baseline muscle thickness and cross-sectional area of rectus femoris with muscle strength (handgrip), muscle mass (fat-free mass) and physical performance (gait speed), assessed during hospitalization in a post-acute care unit. Abbreviations: CSA: Cross-sectional area, MT: Muscle thickness, RF: Rectus femoris muscle. r: the Pearson coefficient, CI: Confidence Interval.



Table 2. Changes in muscle thickness and cross-sectional area of the rectus femoris muscle assessed through ultrasound during hospitalization in the post-acute care unit (n= 40).

	Baseline		1 st week follow-up		2 nd week follow-up		3 rd week follow-up	
	Mean (SD)		Mean difference (95% CI)	P	Mean difference (95% CI)	P	Mean difference (95% CI)	P
Muscle thickness, mm								
Women	13.1 (2.5)		0.3 (-0.5 to 1.1)	0.392	0.4 (-1.3 to 2.0)	0.649	1.6 (-0.4 to 3.6)	0.082
Men	15.1 (3.6)		0.7 (0.2 to 1.2)	0.008	0.7 (0.1 to 1.3)	0.033		
Cross-sectional area, cm²								
Women	4.7 (1.5)		-0.1 (-0.4 to 0.3)	0.863	-0.1 (-0.7 to 0.6)	0.938	0.6 (0.1 to 1.2)	0.035
Men	5.4 (1.5)		0.2 (0.1 to 0.6)	0.198	0.5 (-0.0 to 1.1)	0.064		

Baseline assessments were used as the reference for all comparisons during follow-up.



Table 3. The correlations of thickness and cross-sectional area of the rectus femoris muscle with current sarcopenia diagnostic criteria during hospitalization in the post-acute care unit. (n= 40).

	Muscle thickness r (p)	Cross-sectional area r (p)
Baseline		
Handgrip	0.45 (0.004)	0.56 (0.001)
Fat-free mass	0.45 (0.006)	0.50 (0.003)
Gait speed	0.03 (0.863)	0.21 (0.198)
1st week		
Handgrip	0.42 (0.011)	0.58 (0.001)
Fat-free mass	0.42 (0.015)	0.57 (0.001)
Gait speed	0.03 (0.974)	0.38 (0.027)
2nd week		
Handgrip	0.38 (0.080)	0.34 (0.124)
Fat-free mass	0.31 (0.192)	0.44 (0.060)
Gait speed	0.26 (0.238)	0.38 (0.085)
3rd week		
Handgrip	0.12 (0.854)	-0.549 (0.338)
Fat-free mass	0.14 (0.856)	-0.534 (0.466)
Gait speed	0.54 (0.343)	-0.477 (0.417)

The correlations of thickness and cross-sectional area of the rectus femoris muscle assessed by ultrasound: handgrip strength, fat-free mass, and gait speed are shown by Pearson correlation coefficient (r); where $r \leq 0.25$ indicates absence or little relationship; 0.25 to 0.50, low to fair; 0.50 to 0.75, moderate to good; and ≥ 0.75 , strong relationship [37]. The significance level was set at $p \leq 0.05$.

4. Discussion

This prospective cohort study was aimed to quantify the changes in muscle size estimated with MT and CSA of the rectus femoris muscle, assessed by ultrasound during a 3-week follow-up in patients admitted to a post-acute care unit. The SARCUS protocol for evidence-based muscle assessment through ultrasound was applied, and the results highlight the need for muscle health assessment during comprehensive geriatric evaluations in patients hospitalized for post-acute care.

Previous studies have reported the adverse effects of hospitalizations on muscle mass and function in older adults [6, 11, 38]. However, evidence has also shown that early tailored interventions, such as rehabilitation programs, can improve clinical adverse outcomes [38] and shorten hospitalization stays [39]. To the authors' knowledge, this is the first study to apply the SARCUS protocol in an older population hospitalized in a post-acute care unit after acute illness and report changes in MT and CSA of the rectus femoris muscle. An improvement in MT was observed in men from the first week, but no changes were detected in women. This improvement in muscle size reflects a better clinical course in men, most of whom (10/17) were discharged during the first two weeks. This could be due to differences in age (men in this sample were two years younger than the women), caregiver support, or comorbidity. Moreover, the MT recovery after traditional resistance exercise protocol is delayed in women compared to men [40]. Determining the response time of these parameters after a specific intervention was not the aim of the present study, although it would be an interesting topic for further research. A minor but significant increase of 0.6 mm in CSA of rectus femoris was achieved in women only up to the 3-week follow-up; only one man remained hospitalized in the post-acute care unit in the third week. Notably, although changes

were small, they occurred in a short period of time. Other studies have reported changes in the CSA of rectus femoris in older adults after 5 to 12 weeks following rehabilitation programs[41].

To the authors' knowledge, this is the first study using musculoskeletal ultrasound as a bedside tool to measure muscle mass as part of the comprehensive geriatric assessment in post-acute care. Musculoskeletal ultrasound was able to detect changes in the 3-week follow-up, and even to differentiate the evolution of muscle changes in frail and pre-frail inpatients. This finding highlights the crucial role of ultrasound as a helpful tool in comprehensive geriatric assessment and the need for adequate identification of frailty in this population.

Several study limitations should be acknowledged. First, the relatively limited sample size, especially for men at 3-week follow-up, hindered a deeper analysis of MT and CSA changes in the rectus femoris. Second, the limited information about the number of bed rest days in the acute care unit prior to admission in the post-acute care unit precluded analysis of functional impairment before referral to the post-acute unit. Given that MT and CSA of rectus femoris muscle parameters are highly sensitive to bed rest, those patients having more days of bed rest during acute hospitalization may have presented with higher initial values than the rest of the patients, affecting the evolution of MT and CSA changes. Finally, a selection bias must be acknowledged, given the absence of "robust" patients in the sample. These limitations should be addressed in further prospective multicentric studies with larger sample sizes. The study highlights the need to rethink diagnostic strategies in sarcopenia and implement updated evidence-based diagnostic tools as part of the comprehensive geriatric assessment in clinical practice, in an effort to improve the quality of care and remain at the forefront of best practices.

5. Conclusions

Musculoskeletal ultrasound was able to detect MT improvement in men from the first week of hospitalization in a post-acute rehabilitation unit and CSA improvement in women at the third week of follow-up. Patients with frailty had lower MT and CSA values during hospitalization. MT and CSA were correlated with handgrip strength and fat-free mass in this sample at baseline and at first week follow-up.

Author Contributions: Conceptualization: DMV, EM and DSR; Data curation: EM and DMV; Formal analysis: DMV, EM, and DSR; Investigation: SP, FMC, EMR, AMP, EDJ, LC and DMV; Methodology: EM and DSR; Supervision and Project administration: EM and DSR; Resources: EM, DMV, SP, FMC, EMR, AMP, EDJ, LC and DSR; Software: DMV and DSR; Validation: DMV, EM and DSR; Visualization: EDJ, LC, FMC, EMR, SP, and AMP; Writing-original draft: EM, DMV, and DSR. Writing-review & editing: SP, FMC, EMR, AMP, EDJ, LC, DMV, EM, and DSR. This manuscript is part of Delky Meza-Valderrama's PhD project entitled "Sarcopenia: Rethinking strategies in the diagnostic and therapeutic approach" in the PhD program in Biomedicine, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra-Doctoral School, Barcelona, Catalonia, Spain. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: International research ethics guidelines were followed, including Good Clinical Practice (GCP) and the Helsinki Declaration (1964) and its further amendments (Fortaleza, 2013). The study protocol was reviewed and approved by the local Ethics Committee of the Hospital del Mar Research Institute, Barcelona, Catalonia, Spain (reference number 015/6288/I). Data were collected and treated in compliance with Spain's confidentiality law concerning personal data (Ley Orgánica 15/1999, 13 December, Protección de Datos de Carácter Personal) and the European Union Regulation 2016/679, 27 April.

Informed Consent Statement: Detailed, understandable oral and written information was provided to patients and family members, and informed consent was obtained from all participants involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: In this section, you can acknowledge any support given which is not covered by the author contribution or funding sections. This may include administrative and technical support, or donations in kind (e.g., materials used for experiments).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] C. M. Nascimento, M. Ingles, A. Salvador-Pascual, M. R. Cominetti, M. C. Gomez-Cabrera, and J. Viña, "Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise," (in eng), *Free Radic Biol Med*, vol. 132, pp. 42-49, Feb 20 2019, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.035.
- [2] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis," (in eng), *Age Ageing*, vol. 48, no. 1, pp. 16-31, 01 2019, doi: 10.1093/ageing/afy169.
- [3] T. Cederholm *et al.*, "ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition," (in eng), *Clin Nutr*, vol. 36, no. 1, pp. 49-64, Feb 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
- [4] M. Proietti and M. Cesari, "Frailty: What Is It?," (in eng), *Adv Exp Med Biol*, vol. 1216, pp. 1-7, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-33330-0_1.
- [5] M. Tabue-Teguo *et al.*, "Frailty in elderly: a brief review," (in eng), *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, vol. 15, no. 2, pp. 127-137, Jun 1 2017, doi: 10.1684/pnv.2017.0670. Fragilité de la personne âgée : mise au point.
- [6] R. E. Tanner *et al.*, "Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation," (in eng), *J Physiol*, vol. 593, no. 18, pp. 4259-73, Sep 15 2015, doi: 10.1113/jp270699.
- [7] E. Witteveen, L. Wieske, C. Verhamme, M. J. Schultz, I. N. van Schaik, and J. Horn, "Muscle and nerve inflammation in intensive care unit-acquired weakness: a systematic translational review," *J Neurol Sci*, vol. 345, no. 1-2, pp. 15-25, Oct 15 2014, doi: 10.1016/j.jns.2014.07.014.
- [8] P. Kortebein, A. Ferrando, J. Lombeida, R. Wolfe, and W. J. Evans, "Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults," *JAMA*, vol. 297, no. 16, pp. 1772-4, Apr 25 2007, doi: 10.1001/jama.297.16.1772-b.
- [9] D. E. Alley *et al.*, "Hospitalization and change in body composition and strength in a population-based cohort of older persons," *J Am Geriatr Soc*, vol. 58, no. 11, pp. 2085-91, Nov 2010, doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03144.x.
- [10] K. L. English and D. Paddon-Jones, "Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest," *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 13, no. 1, pp. 34-9, Jan 2010, doi: 10.1097/MCO.0b013e328333aa66.
- [11] P. T. Reidy *et al.*, "Aging-related effects of bed rest followed by eccentric exercise rehabilitation on skeletal muscle macrophages and insulin sensitivity," (in eng), *Exp Gerontol*, vol. 107, pp. 37-49, Jul 1 2018, doi: 10.1016/j.exger.2017.07.001.
- [12] H. Lee, E. Lee, and I. Y. Jang, "Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment," (in eng), *J Korean Med Sci*, vol. 35, no. 3, p. e16, Jan 20 2020, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e16.
- [13] W. Schuppinger, "Comprehensive geriatric assessment," (in eng), *Wien Med Wochenschr*, vol. 172, no. 5-6, pp. 122-125, Apr 2022, doi: 10.1007/s10354-021-00905-y. Umfassendes geriatrisches Assessment.

- [14] A. J. Cruz-Jentoft *et al.*, "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People," *Age Ageing*, vol. 39, no. 4, pp. 412-23, Jul 2010, doi: 10.1093/ageing/afq034.
- [15] C. Beaudart *et al.*, "Sarcopenia in daily practice: assessment and management," *BMC Geriatr*, vol. 16, no. 1, p. 170, Oct 5 2016, doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
- [16] W. Nijholt, A. Scafoglieri, H. Jager-Wittenaar, J. S. M. Hobbelen, and C. P. van der Schans, "The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review," *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 8, no. 5, pp. 702-712, Oct 2017, doi: 10.1002/jcsm.12210.
- [17] J. Van den Broeck, L. Buzzatti, H. Jager-Wittenaar, S. Perkasias, and A. Scafoglieri, "The validity of ultrasound-derived equation models to predict whole-body muscle mass: A systematic review," (in eng), *Clin Nutr ESPEN*, vol. 46, pp. 133-141, Dec 2021, doi: 10.1016/j.cnesp.2021.08.012.
- [18] J. K. Sponbeck, C. R. Frandsen, S. T. Ridge, D. A. Swanson, D. C. Swanson, and A. W. Johnson, "Leg muscle cross-sectional area measured by ultrasound is highly correlated with MRI," (in eng), *J Foot Ankle Res*, vol. 14, no. 1, p. 5, Jan 12 2021, doi: 10.1186/s13047-021-00446-y.
- [19] S. Perkasias *et al.*, "Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update," (in eng), *Eur Geriatr Med*, vol. 12, no. 1, pp. 45-59, Feb 2021, doi: 10.1007/s41999-020-00433-9.
- [20] S. Perkasias *et al.*, "Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements," (in English), *European Geriatric Medicine. SPECIAL ARTICLE* vol. 9, pp. 739-757, Received: 15 June 2018 / Accepted: 29 August 2018 2018, doi: 10.1007/s41999-020-00433-9.
- [21] Y. Fukumoto *et al.*, "Cut-off Values for Lower Limb Muscle Thickness to Detect Low Muscle Mass for Sarcopenia in Older Adults," (in eng), *Clin Interv Aging*, vol. 16, pp. 1215-1222, 2021, doi: 10.2147/cia.s304972.
- [22] Y. Ozturk *et al.*, "The role of muscle ultrasound to predict sarcopenia," (in eng), *Nutrition*, vol. 101, p. 111692, Sep 2022, doi: 10.1016/j.nut.2022.111692.
- [23] T. J. Wilkinson, E. F. Gore, N. Vadaszy, D. G. D. Nixon, E. L. Watson, and A. C. Smith, "Utility of Ultrasound as a Valid and Accurate Diagnostic Tool for Sarcopenia: Sex-Specific Cutoff Values in Chronic Kidney Disease," (in eng), *J Ultrasound Med*, vol. 40, no. 3, pp. 457-467, Mar 2021, doi: 10.1002/jum.15421.
- [24] N. Barotsis, A. Galata, A. Hadjiconstanti, and G. Panayiotakis, "The ultrasonographic measurement of muscle thickness in sarcopenia. A prediction study," (in eng), *Eur J Phys Rehabil Med*, vol. 56, no. 4, pp. 427-437, Aug 2020, doi: 10.23736/s1973-9087.20.06222-x.
- [25] J. P. Vandenbroucke *et al.*, "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration," (in eng), *Int J Surg*, vol. 12, no. 12, pp. 1500-24, Dec 2014, doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.014.
- [26] H. C. Roberts *et al.*, "A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach," (in eng), *Age Ageing*, vol. 40, no. 4, pp. 423-9, Jul 2011, doi: 10.1093/ageing/afq051.
- [27] Y. Schutz, U. U. Kyle, and C. Pichard, "Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y," (in eng), *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 26, no. 7, pp. 953-60, Jul 2002, doi: 10.1038/sj.ijo.0802037.
- [28] T. K. Malmstrom, D. K. Miller, E. M. Simonsick, L. Ferrucci, and J. E. Morley, "SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes," *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, vol. 7, no. 1, pp. 28-36, Mar 2016, doi: 10.1002/jcsm.12048.

- [29] D. Sánchez-Rodríguez *et al.*, "Translation and Validation of the Spanish Version of the SARC-F Questionnaire to Assess Sarcopenia in Older People," (in eng), *J Nutr Health Aging*, vol. 23, no. 6, pp. 518-524, 2019, doi: 10.1007/s12603-019-1204-z.
- [30] G. Abellan van Kan, Y. M. Rolland, J. E. Morley, and B. Vellas, "Frailty: toward a clinical definition," in *J Am Med Dir Assoc*, vol. 9, no. 2). United States, 2008, pp. 71-2.
- [31] J. Woo, R. Yu, M. Wong, F. Yeung, M. Wong, and C. Lum, "Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale," *J Am Med Dir Assoc*, vol. 16, no. 5, pp. 412-9, May 1 2015, doi: 10.1016/j.jamda.2015.01.087.
- [32] M. J. Kaiser *et al.*, "Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status," *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, vol. 13, no. 9, pp. 782-788, 2009, doi: 10.1007/s12603-009-0214-7.
- [33] M. J. Kaiser *et al.*, "Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status," (in eng), *J Nutr Health Aging*, vol. 13, no. 9, pp. 782-8, Nov 2009, doi: 10.1007/s12603-009-0214-7.
- [34] H. Liu *et al.*, "Nutritional Status According to the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) and Clinical Characteristics as Predictors of Length of Stay, Mortality, and Readmissions Among Older Inpatients in China: A National Study," (in eng), *Front Nutr*, vol. 9, p. 815578, 2022, doi: 10.3389/frut.2022.815578.
- [35] M. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson, and J. Gold, "Validation of a combined comorbidity index," *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 47, no. 11, pp. 1245-1251, 1994, doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- [36] H. Quan *et al.*, "Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries," *Am J Epidemiol*, vol. 173, no. 6, pp. 676-82, Mar 15 2011, doi: 10.1093/aje/kwq433.
- [37] L. G. Portney, F. A. Davis, Ed. *Foundations of clinical research : applications to evidence-based practice*, Fourth edition ed. Printed in the United States of America: F. A. Davis Company, 2020.
- [38] K. Liu *et al.*, "Optimal timing of introducing mobilization therapy for ICU patients with sepsis," (in eng), *J Intensive Care*, vol. 10, no. 1, p. 22, Apr 25 2022, doi: 10.1186/s40560-022-00613-8.
- [39] S. R. Fisher, Y.-f. Kuo, J. E. Graham, K. J. Ottenbacher, and G. V. Ostir, "Early ambulation and length of stay in older adults hospitalized for acute illness," (in eng), *Archives of internal medicine*, vol. 170, no. 21, pp. 1942-1943, 2010, doi: 10.1001/archinternmed.2010.422.
- [40] D. F. Flores, P. Gentil, L. E. Brown, R. S. Pinto, R. L. Carregaro, and M. Bottaro, "Dissociated time course of recovery between genders after resistance exercise," (in eng), *J Strength Cond Res*, vol. 25, no. 11, pp. 3039-44, Nov 2011, doi: 10.1519/JSC.0b013e318212dea4.
- [41] C. Suetta *et al.*, "Training-induced changes in muscle CSA, muscle strength, EMG, and rate of force development in elderly subjects after long-term unilateral disuse," (in eng), *J Appl Physiol (1985)*, vol. 97, no. 5, pp. 1954-61, Nov 2004, doi: 10.1152/jappphysiol.01307.2003.

MANUSCRITO No.3

Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial.

Delky Meza-Valderrama, Dolores Sánchez-Rodríguez, Monique Messaggi Sartor, Elena Muñoz Redondo, Andrea Morgado Pérez, Marta Tejero Sánchez, Elisabet De Jaime Gil, Nuria Leiva Banuelos, Ester Marco.

Submitted to: Clinical Nutrition



Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate after resistance training in post-acute care patients with sarcopenia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial

Author names and affiliations

Delky Meza-Valderrama^{a,b,c}, Dolores Sánchez-Rodríguez^{a,d,e}, Monique Messaggi Sartor^{a,f}, Elena Muñoz Redondo ^{a,f}, Andrea Morgado Pérez ^{a,f}, Marta Tejero Sánchez^{a,f}, Elisabet De Jaime Gil^g, Nuria Leiva Banuelos^g, Ester Marco^{a,f,h}.

^a Rehabilitation Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, Spain.

^b Physical Medicine and Rehabilitation Department, National Institute of Physical Medicine and Rehabilitation, Panamá City, Panamá.

^c Physical Medicine and Rehabilitation Department, Caja de Seguro Social, Panamá City, Panamá.

^d Geriatrics Department, Brugmann University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium.

^e WHO Collaborating Center for Public Health aspects of musculoskeletal health and ageing. Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, Liège, Belgium.

^f Physical Medicine and Rehabilitation Department, Parc de Salut Mar (Hospital del Mar, Hospital de l'Esperança), Barcelona, Spain.

^g Geriatrics Department, Parc de Salut Mar (Centre Fòrum-Hospital del Mar), Barcelona, Spain.

^h School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

Corresponding author:

Delky Meza-Valderrama

Physical Medicine and Rehabilitation Department, Hospital de l'Esperança
Avenida Santuario, Ptge. de Sant Josep la Muntanya, 12.

08024 Barcelona, Spain.

Tel: +34 691 61 31 77,

Email: dmezaconcepcion@psmar.cat

ABSTRACT

Background & aims: Sarcopenia is frequent in older patients in post-acute care and has negative impacts on health. This study aimed to determine the efficacy of adding β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation to a 12-week resistance exercise program in older adults with sarcopenia in the period after hospitalisation due to acute disease.

Methods: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with two parallel groups. The intervention group received 3 g/day of HMB supplementation and participated in a 12-week resistance training program (3 sessions/week). The control group received placebo supplementation and the same training program. Primary outcomes were physical performance (Short Physical Performance Battery [SPPB], gait speed) and muscle strength (handgrip). Significant improvements in physical performance outcomes determined the meaningful change. All parameters were assessed at baseline, post-intervention, and 1-year follow-up.

Results: At 12-week follow-up, the intervention was associated with significant gains in SPPB-Balance (0.98, 95%CI -1.9 to -0.3), SPPB-Chair Stand (0.72, 95%CI -1.4 to -0.1), and total SPPB score (1.82, 95%CI -3.6 to -0.1) in inter-group analysis. In the intervention group, intra-group analysis showed improvement in the SPPB-Chair Stand test (0.64, 95%CI 0.2 to 1.3) and total SPPB score (1.8, 95%CI 0.1 to 3.5), and women had improved 4-meter gait speed (0.14 m/s, 95%CI 0.01 to 0.27) and handgrip strength (3.7 kg, 95%CI: 0.2 to 7.3) at the end of the intervention. The increased handgrip strength persisted at one-year follow-up.

Conclusions: HMB supplementation combined with a 12-week resistance exercise program induced significant improvements in physical performance and muscle strength in older adults with sarcopenia in the post-acute hospitalization period.

Clinical trial registry number: ClinicalTrials.gov Identifier NCT02679742.

Keywords: Sarcopenia; β -hydroxy- β -methylbutyrate; Older people; Physical performance; Muscle strength; Resistance training.

ABBREVIATIONS

BMI:	Body mass index
CONSORT:	Consolidated Standards of Reporting Trials statement
CI:	Confidence interval
C-RP:	C-reactive protein
ESCEO:	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis
EWGSOP:	European Working Group on Sarcopenia in Older People.
FFM:	Fat-free mass
GLIM:	Global Leadership Initiative on Malnutrition
GCP:	Good Clinical Practice
HMB:	β -hydroxy- β -methylbutyrate
ICFSR:	International Conference on Frailty and Sarcopenia Research
MNA-SF:	Mini-Nutritional Assessment Short-Form
PSSMAR:	Postacute Sarcopenia Supplementation with β -hydroxy- β -Methylbutyrate After Resistance training.
SarQoL:	Sarcopenia & Quality of Life questionnaire
SD:	Standard deviation
SPPB:	Short physical performance battery
TIDieR	: Template for intervention description and replication

INTRODUCTION

Functional status in older adults is a dynamic process with significant prognostic implications. Commonly, the functional decline is encountered after hospitalization, especially in older adults with sarcopenia ^{1,2}. Given that sarcopenia is associated with adverse events, including disability, deterioration of quality of life, increased risk for hospitalization, and death (3-5), more evidence regarding specific interventions is required. The revised European consensus on diagnosis and treatment of sarcopenia in older people (EWGSOP) distinguishes between acute and chronic sarcopenia. This distinction is intended to highlight the need to conduct periodic assessments in individuals who may be at risk of developing sarcopenia ³. Since sarcopenia can appear after acute illness, the post-acute period after hospitalization for any cause would seem to be a reasonable frame time to assess and treat sarcopenia in older adults.

Resistance exercise is currently positioned as the primary treatment option for sarcopenia ^{4,5} and as the most effective and safe intervention to improve muscle strength and physical performance in older adults ^{6,7}. Although International guidelines and position statements recommend the prescription of resistance-based training, along with an adequate protein intake, for older adults with sarcopenia ⁸⁻¹⁰, studies assessing the impact of a combined intervention including exercise and dietary supplementation are still lacking in populations with sarcopenia ¹¹. β -hydroxy- β -methyl-butyrate (HMB) is an active metabolite of the amino acid leucine, which is involved in the regulation mechanisms of protein synthesis in muscle cells ^{12,13}. Recent studies have shown that HMB can attenuate muscle loss ¹⁴ and increase muscle mass and strength ^{13,14} in older adults. Therefore, supplementation with HMB is one of the most promising potential therapies for sarcopenia ¹⁰. Given the scarcity of randomized controlled trials to assess effectiveness of nutritional supplementation and pharmacological treatments for this disease ¹⁵, the development of new therapeutic strategies will contribute to prevent and delay its associated mid- and long-term clinical and functional adverse outcomes. The present study was

designed to determine the efficacy of adding HMB supplementation to a 12-week resistance training program in older adults with sarcopenia during three months after hospitalization due to an acute process.

MATERIAL AND METHODS

Study design

Randomized, double-blind, placebo-controlled study with 2 parallel groups, allocation ratio 1, following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). The trial was registered at clinicaltrials.gov (NCT02679742), and the study protocol was previously published ¹⁶.

Participants

Eligibility criteria

Inclusion:

- Men and women aged 60 years or older.
- Discharge from a post-acute geriatric rehabilitation unit in the past 3 months.
- Diagnosis of sarcopenia according to the EWGSOP criteria: low muscle strength (grip strength <16 Kg for woman and <27 Kg for men or Chair Stand test >15 seconds for five rises) ³ and low muscle mass (values <80% of the reference data for the European population) ¹⁷.
- Cognitive status that permits understanding study procedures and interventions (Mini-Mental State Examination $\geq 21/30$ ¹⁸).

Exclusion:

- Active malignancy (exceptions: basal or squamous-cell skin carcinoma and carcinoma in situ of the uterine cervix).
- Clinical conditions that compromise and endanger the patient's life.

- Lower limb major surgery in the previous 6 months.
- Participation in other exercise programs in the previous 6 months.
- Contraindications to performance of resistance exercises.
- Use of any medications interfering with the nutritional intervention (e.g., steroids, free amino acid supplements) ^{19,20}.
- HMB allergy, intolerance, or contraindication.

Settings and locations

Physical Medicine and Rehabilitation Department of a tertiary university hospital in the city of Barcelona (Catalonia, Spain).

Interventions

Patients were allocated to the Intervention group (resistance exercise training + HMB supplementation) or the Control group (resistance exercise training + placebo nutritional supplementation). Participants in the intervention group received 252 g of HMB (84 packets, a dose of 3 g/day for 12 weeks) ²¹. Participants in the control group received the same amount of placebo (maltodextrin, a 100% water-soluble product, easy to mix, that can be sprinkled with other soluble ingredients that improve the taste). Both groups received lime-flavored substances, in similar posology and with similar organoleptic characteristics. All participants were instructed to consume a daily dose, taken after each resistance training and at the same time on non-training days during the 12 weeks. Patients who did not report drinking at least 59 (70%) of the packets were excluded from the study.

Development of the exercise protocol followed the template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide ²². The 12-week program consisted of 36 sessions (1 hour, 3 times per week) of muscle resistance exercises of upper and lower limbs (shoulder flexor and abductor muscles, elbow flexor muscles, hip flexor and abductor muscles, knee flexor and

extensor muscles, plantiflexor muscles) performed according to the principles of periodization and progression⁶. Training started with 0.5 Kg on each limb and increased every two weeks by 0.5 Kg, according to the participant's tolerance. Every two weeks, the volume increased from 3 to 4 sets of 10 repetitions of each exercise at intervals of 3 minutes. Each session began with a 5-minute warm-up, followed by 30 minutes of strength training (10 minutes, upper limbs; 20 minutes, lower limbs), 10 minutes of balance exercises^{23,24}, and a 5-minute cool-down. The sessions were supervised by a physical therapist (**Supplementary file 1**: Description of muscle resistance exercises). Participants were expected to complete at least 70% of the exercise sessions to continue in the study.

Study protocol

Eligible participants were assessed by a researcher who registered demographic and clinical data, was responsible for study assessments, and administered the informed consent. Participants eligible for inclusion were referred to the outpatient rehabilitation area to start the exercise program. All assessments were performed at baseline, post-intervention (12 weeks), and at 1-year follow-up.

Outcome measures

Physical performance was considered as a co-primary endpoint, following the Update on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommendation for the conduct of clinical trials for drugs aiming at the treatment of sarcopenia in older adults for phase III studies¹⁵.

Primary outcome measures:

- **Improvement of muscle strength**, estimated with grip strength (in Kg) using a hand-held dynamometer (JAMAR®, Nottinghamshire, UK), following the

Southampton protocol ²⁵. The highest value of six (three for each hand) reproducible manoeuvres (<15% variability between values) was used for analysis. Muscle strength values of men and women were analysed separately.

– **Improvement of physical performance**, assessed with gait speed in the 4-meter test and the Short Physical Performance Battery (SPPB). To perform the **4-meter test**, participants were instructed to stand with both feet touching the starting line and to begin walking with usual aids (canes or walkers) at their usual pace after a verbal command. An improvement of 0.05 m/s post-intervention was considered a small meaningful change and 0.10 m/s was a substantial change ^{26,27}. The **SPPB** consists of three tests ranging from 0 to 4 points each ¹⁰: balance (tandem standing balance), gait speed (4-meter gait test), and Chair Stand (lower extremity strength test). The total SPPB score ranges from 0 to 12 points (worst to best performance). An improvement of 0.5 points at 12 weeks was considered a small meaningful change and 1 point was a substantial change ^{26,27}.

Secondary outcome measures

– **Muscle mass improvement**, estimated as fat-free mass (FFM) assessed with bioimpedance (Bodystat 1500, Bodystat Ltd, Isle of Man-British Isles).

– **Nutritional status**, assessed with the **Mini-Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF)** (scores <11: risk of malnutrition) ^{28,29} and the **Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)** criteria. The diagnosis of malnutrition required at least one phenotypic and one etiologic criterion ³⁰. Values of high-sensitive C-reactive protein (C-RP) >0.30 mg/dL (normal range 0.01 to 0.30) indicated inflammatory condition.

– **Functional status**, assessed by the Lawton index ³¹ and the Barthel index ³² and recorded by the physician member of the research group at baseline and at 12-week and 1-year follow-up. The **Lawton index** is a geriatric assessment test of Instrumental activities of daily living, widely used in functional assessments of

older people, including in sarcopenia studies. The score ranges from 0 to 8 total points, where 8 is the highest degree of independence possible ³¹. The **Barthel index**, a scale used to measure performance in activities of daily living, was determined by anamnesis with participants and confirmed by caregivers. The score ranges from 0 to 100 points, where 100 is the highest degree of independence ³².

– **Adherence** to the intervention program was controlled and registered by a trained physical therapist; participants were encouraged to record their supplement intake and any of the potential adverse reactions in a diary.

Other **collected variables** included age, sex, height, fat mass and fat mass index and comorbidity assessed by the Charlson index ^{33,34}. Nutritional blood parameters were also collected as detailed in **Supplementary file 2**.

Randomization and blinding

The hospital pharmacist, blinded to patient identity, performed the randomization using the random number generator program and assigned the anonymized patient record to one of the study groups. A physician member of the staff was in charge of the enrolment of participants. Each participant received a box of HMB or placebo packets. Both investigators and participants remained blinded to study group assignments until data analysis.

Estimation of sample size

Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral contrast, 16 participants in each group were required to detect a difference equal to or greater than 4.5 Kg in muscle strength, with a standard deviation (SD) of 4 Kg. A lost-to-follow-up rate of 20% was estimated. Therefore, the total sample was 32 participants.

Statistical analysis

Descriptive statistics included mean and SD for quantitative variables and absolute values and percentages for categorical variables. The normal data

distribution of each variable was estimated with the Shapiro–Wilk test. The study outcomes were analysed by intention-to-treat and the results over the follow-up period were reported. Chi-square or Fisher tests were used for univariate analysis of categorical variables. The Student t test was used for independent samples (intergroup analysis) and for related samples (intragroup analysis), and mean differences with their 95% confidence intervals (95%CI) were reported. The significance level was set at $p \leq 0.05$. Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v.28 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package.

Ethics

National and international research ethics guidelines were followed, including the Good Clinical Practice (GCP) guidelines, the ethical standards of the Helsinki Declaration (1964), and its further amendments (Fortaleza, 2013), Spain's confidentiality law concerning personal data (*Ley Orgánica 15/1999*, 13 December, *Protección de Datos de Carácter Personal*), and European Union Regulation 2016/679. Detailed, understandable oral and written information was provided to patients and family members, and informed consent to participate was signed by all participants. The PSSMAR Study protocol and the informed consent process were reviewed and approved by the local Ethics Committee (reference number 2015/6288/I).

RESULTS

A total of 32 participants (aged 81.6 (SD 9.3) years; 75% women) were included. Baseline demographic and clinical characteristics are displayed in **Table 1**. No significant differences were detected between groups regarding demographic and clinical characteristics, except for balance test scores, which were significantly higher in the control group. Twenty-six (81.3%) participants (16 in intervention group and 10 controls, $p= 0.076$) showed severe sarcopenia at baseline. **Figure 1** describes the flow of participants through the 12-week intervention.

Comparisons between groups are detailed in **Table 2**. Patients in the intervention group showed significantly higher scores in SPPB-Balance by 0.98 points (95%CI -1.9 to -0.3; p= 0.043), SPPB-Chair Stand by 0.72 points (95%CI -1.4 to -0.1; p= 0.037), and SPPB-total by 1.82 points (95%CI -3.6 to -0.1; p= 0.043). No significant differences in muscle strength, body composition, and functional status were observed at 12-week and 1-year follow-up.

Table 3 describes the changes in physical function, body composition, and geriatric assessment data throughout the study (intragroup analysis). An improvement in **handgrip strength** by 3.7 Kg (95%CI 0.2 to 7.3; p= 0.042) at 12 weeks was observed in women of the intervention group and by 4.2 Kg (95%CI 0.6 to 7.9; p= 0.029) at 1-year follow-up. In the control group, handgrip improved by 0.95 kg (95%CI 0.3 to 1.6, p= 0.012) at 12-week follow-up, but was lost at 1-year follow-up. No significant improvements in handgrip strength were observed in men of either group. The intervention group also showed significant improvement in **Chair Stand-SPPB** (0.64 points, 95%CI 0.2 to 1.3; p= 0.046) at 12 weeks, and **SPPB-total** (1.8 points, 95%CI 0.1 to 3.5; p= 0.038) in the intra-group analysis at 12-week follow-up.

Intragroup analysis of women who completed $\geq 70\%$ of the exercise sessions is shown in **Table 4**. All women improved handgrip strength at exercise program completion, but this change persisted only in the intervention group at 1-year follow-up. Women in the intervention group also showed significant improvement in **Gait speed-SPPB** (0.89 points, 95%CI 0.1 to 1.7; p= 0.035), **Chair stand-SPPB** (0.78 points, 95%CI 0.03 to 1.52; p= 0.043), and **4-meter Gait speed** (0.14 m/s, 95%CI 0.01 to 0.27; p= 0.039).

Evaluation of meaningful change for statistically significant results, the inter- and intra-group analysis, and analysis by sex showed an improvement of SPPB ≥ 1.0 point in intervention group. Women in the intervention group improved 4-meter gait speed ≥ 0.10 m/s. These results were consistent with substantial meaningful change.

Eleven participants (34.4%) dropped out during the 12-week intervention period (intervention group n= 4, and controls n= 7; p= 0.266); most dropouts were men (62.5%, without differences between groups). Twenty-one participants (65.6%) completed 70% or more of the exercise sessions (13 intervention group and 8 controls; p= 0.266). Adherence to intake of packets was higher (29 participants, 16 intervention group and 13 controls; p=0.589). No patient reported adverse reactions to the HMB supplement. Three patients in the intervention group (17.6%) and four patients in the control group (26.7%) reported some adverse reactions to progressive resistance exercise (p= 0.678), including fatigue, stiffness, knee and shoulder pain, non-specific neck pain, and muscle pain. These reactions did not prevent their continuation in the exercise program.

Secondary outcomes: No significant differences in fat-free muscle mass and muscle mass index, body composition, nutritional parameters, functional status, or quality of life were observed in any of the analyses performed (**Tables 2-4**).

DISCUSSION

This randomized double-blind placebo-controlled trial was designed to evaluate the effect of a 12-week intervention with HMB supplementation and resistance training on muscle strength and physical performance in a particularly vulnerable population, ambulatory older adults with sarcopenia in the post-acute period after a recent hospitalization.

Intragroup analysis after the intervention showed that handgrip strength significantly increased in women in both the intervention and control groups, 3.7 Kg and 1 Kg, respectively. This increase was maintained at 1-year follow-up in women who completed 70% or more of the exercise program and received HMB supplementation, compared to women in the control group. Results of another recent study also showed significantly higher handgrip strength for non-institutionalized ambulant women at risk of malnutrition who received HMB for 180 days, compared to placebo group ³⁵.

Regarding physical performance, significant improvement was seen at 12-week follow-up in the SPPB test in favour of the intervention group, in intra- and intergroup analysis. Women who completed 70% or more of the exercise program and received HMB also showed significant improvement in SPPB test and 4-meter gait speed (0.14m/s, $p= 0.039$). In a similar analysis, other authors have reported significant improvements in the SPPB-chair rise test ³⁶ and gait speed (0.06m/s) ³⁷ in participants who received HMB supplementation. Although these studies were also conducted in community-dwelling older people, the current study recruited a vulnerable population of patients with sarcopenia in the post-acute period after a recent hospitalization.

Estimating the magnitude of meaningful changes in physical performance measures could be a powerful tool for understanding the change effect, as these measures can reflect important degrees of change over time ^{26,27,38}. For this reason, the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force convened a group of experts to explore approaches for establishing clinical meaningfulness and related regulatory considerations. The ICFSR acknowledges that additional research is needed to enable setting criteria for clinically meaningful changes in trials ²⁷.

Therefore, one of the strengths of the present study was to determine meaningful changes in physical performance according to the thresholds proposed by Perera et al ²⁶. The results showed "substantial changes" in total-SPPB and 4-meter gait speed after 12-week follow-up that are also consistent with the thresholds of magnitude of meaningful change in physical performance measures proposed by Kwon et al ³⁸.

No improvements in muscle mass were seen in our results, even though we used the optimal HMB dose (3g/day) recommended by most researchers ²¹. In contrast to our result, Peng et al. ³⁶ found that 12-week supplementation with this HMB dose significantly increased muscle mass assessed by magnetic resonance imaging. In the Ellis study ³⁹, dietary supplementation with HMB, arginine, and glutamine improved total lean body mass in a small sample of

community-dwelling, healthy older adults. The absence of changes in muscle mass in our patients has several possible explanations. First, most of the participants in our study had severe sarcopenia and functional impairment due to a recent admission secondary to acute illness. It is possible that the same intervention in older adults from other settings would show different results. On the other hand, we collected data using bioelectrical impedance analysis, a low-cost, simple, non-invasive instrument available in many geriatric and rehabilitation services; however, it is not the gold-standard test to evaluate body composition^{40,41}. Moreover, the bioimpedance device available for use in this study did not allow us to measure appendicular skeletal muscle mass, as recommended in older people with sarcopenia³.

The workload progression during the training period and the losses to follow-up are other limitations to be considered when interpreting our results. Future research should aim to address these limitations through multicentre studies, with larger samples and in other settings that will allow us to clarify the most appropriate timing for the intervention.

CONCLUSIONS

Our results suggest that supplementation with 3g/day of HMB, together with progressive resistance exercises, can improve physical performance in older adults with sarcopenia, and may increase muscle strength for a more extended follow-up period in older women, compared to men.

ACKNOWLEDGMENTS: The authors are indebted to the study patients and their relatives for their participation.

FUNDING STATEMENT: The study received a three-year funding award from the Nutricia Research Foundation in November 2016. Project No. 2017-14.

CONFLICTS OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest. The study protocol was registered in clinicaltrials.gov (NCT02679742) on February 9, 2016, and published in *Maturitas* in September 2016 (doi: 10.1016/j.maturitas.2016.08.019). The awarding organization had no role in the design, development, conduct, interpretation, manuscript writing, or any other phase of this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Conceptualization, EM and DSR. Methodology: EM and DSR. Software: DMV and DSR. Validation: EM and DSR. Formal analysis: DMV, EM, and DSR. Investigation: NL, MTS, MMS, EMR, EJG, AMP, and DMV. Resources: EM, DSR, DMV, MTS, EJG, NL, and DSR. Data curation: MMS and DMV. Writing-original draft: EM, DMV, and DSR. Writing-review & editing: NL, MTS, MMS, EMR, EJG, AMP, DMV, EM, and DSR. Visualization: NL, EJG, DMV, and AMP. Supervision and Project administration: EM and DSR. Funding management: EM and DSR. This manuscript is part of Delky Meza-Valderrama's doctoral thesis project, "Sarcopenia: New strategies in the diagnostic and therapeutic approach" in the PhD program in Biomedicine, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Catalonia, Spain. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

REFERENCES

1. Aarden JJ, Reijnierse EM, van der Schaaf M, van der Esch M, Reichardt LA, van Seben R, et al. Longitudinal Changes in Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Acutely Hospitalized Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(4):839-45.e1.
2. Pacifico J, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. The Association between Sarcopenia as a Comorbid Disease and Incidence of Institutionalisation and Mortality in Geriatric Rehabilitation Inpatients: REStORing health of acutely unwell adults (RESORT). *Gerontology*. 2022;68(5):498-508.
3. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-59.
4. Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, Delmonico MJ, Chiou CF, Anthony MS, et al. Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1411-9.
5. Cawthon PM, Lui LY, Taylor BC, McCulloch CE, Cauley JA, Lapidus J, et al. Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1383-9.
6. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
7. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):319-33.
8. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, Baert V, Beudart C, Bruyere O, et al. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(6):494-502.
9. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. 2019;33(8):2019-52.
10. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2010;9(3):226-37.
11. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, Bosy-Westphal A, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929-36.
12. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(5):956-61.

13. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-61.
14. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
15. Cruz-Jentoft AJ. Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate (HMB): From Experimental Data to Clinical Evidence in Sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):668-72.
16. Bear DE, Langan A, Dimidi E, Wandrag L, Harridge SDR, Hart N, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1119-32.
17. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(8):542-59.
18. Reginster JY, Beaudart C, Al-Daghri N, Avouac B, Bauer J, Bere N, et al. Update on the ESCEO recommendation for the conduct of clinical trials for drugs aiming at the treatment of sarcopenia in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):3-17.
19. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, Miralles R, Mojal S, Vázquez-Ibar O, et al. The PSSMAR study. Postacute sarcopenia: Supplementation with β -hydroxyMethylbutyrate after resistance training: Study protocol of a randomized, double-blind controlled trial. *Maturitas*. 2016;94:117-24.
20. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(7):953-60.
21. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*. 1993;269(18):2386-91.
22. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: some unresolved issues. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(5):370-5.
23. Nilsson MI, Mikhail A, Lan L, Di Carlo A, Hamilton B, Barnard K, et al. A Five-Ingredient Nutritional Supplement and Home-Based Resistance Exercise Improve Lean Mass and Strength in Free-Living Elderly. *Nutrients*. 2020;12(8).
24. Landi F, Calvani R, Picca A, Marzetti E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):37-43.
25. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *Bmj*. 2014;348:g1687.

26. Aging NIO. Four Types of Exercise Can Improve Your Health and Physical Ability National Institute on Aging (NIH): U.S. Department of Health and Human Services.; 2021 [Available from: www.nia.nih.gov].
27. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
28. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40(4):423-9.
29. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(5):743-9.
30. Guralnik J, Bandeen-Roche K, Bhasin SAR, Eremenco S, Landi F, Muscedere J, et al. Clinically Meaningful Change for Physical Performance: Perspectives of the ICFSR Task Force. *J Frailty Aging.* 2020;9(1):9-13.
31. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(9):782-8.
32. Liu H, Jiao J, Zhu M, Wen X, Jin J, Wang H, et al. Nutritional Status According to the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) and Clinical Characteristics as Predictors of Length of Stay, Mortality, and Readmissions Among Older Inpatients in China: A National Study. *Front Nutr.* 2022;9:815578.
33. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
34. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *Am J Nurs.* 2008;108(4):52-62; quiz -3.
35. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
36. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases.* 1987;40(5):373-83.
37. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits.* 2019;12(4):188-97.
38. Chew STH, Tan NC, Cheong M, Oliver J, Baggs G, Choe Y, et al. Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: A randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1879-92.

39. Peng LN, Cheng YC, Yu PC, Lee WJ, Lin MH, Chen LK. Oral Nutritional Supplement with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(6):767-73.
40. Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Wakaba K, Miyauchi D, Tanaka K, et al. Effects of exercise and/or β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older women with low muscle mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(4):1371-85.
41. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(6):538-44.
42. Ellis AC, Hunter GR, Goss AM, Gower BA. Oral Supplementation with Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Improves Lean Body Mass in Healthy Older Adults. *Journal of Dietary Supplements*. 2019;16(3):281-93.
43. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):269-78.
44. Meza-Valderrama D, Marco E, Duarte E. [Assessment of muscle mass in rehabilitation settings]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020;54(1):1-2.

Figure 1. CONSORT 2010 Flow Diagram of the PSSMAR Study.

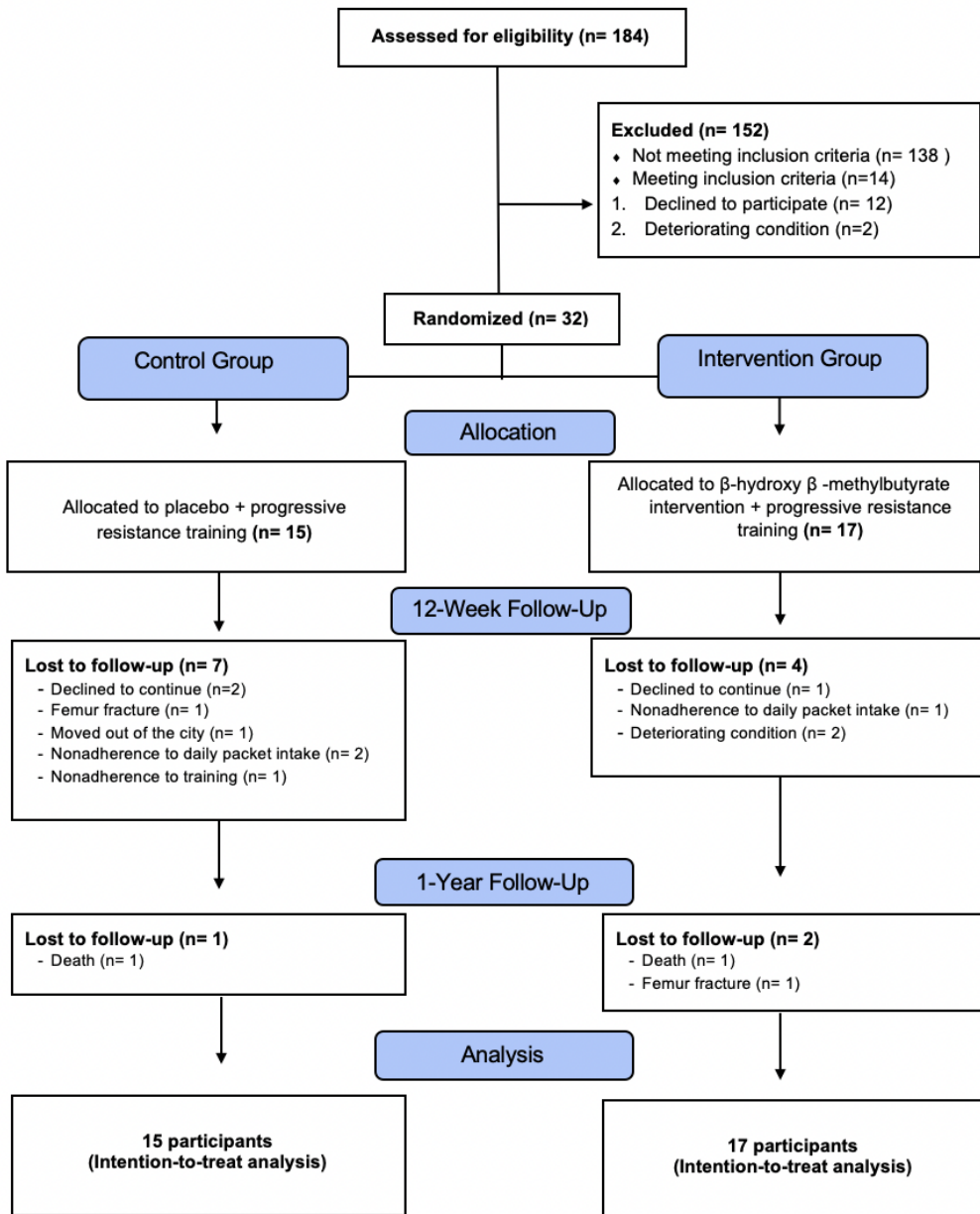


Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the PSSMAR study participants (n= 32).

	Total sample (n= 32)	HMB + Resistance exercise (n= 17)	Placebo + Resistance exercise n= 15	p- value
Age, y (SD)	81.6 (9.3)	81.8 (8.8)	81.3 (10.2)	0.898
Women, n (%)	24 (75%)	14 (82.4%)	10 (66.7%)	0.306
Height, m (SD)	150.8 (8.4)	149.7 (9.1)	152.1 (7.6)	0.422
Weight, kg (SD)	52.7 (6.9)	51.5 (6.8)	54.0 (6.9)	0.313
Body mass index, kg/m² (SD)				
Women	24.2 (4.5)	24.0 (4.8)	24.4 (4.3)	0.851
Men	21.6 (3.3)	21.1 (1.4)	21.9 (3.9)	0.810
Muscle strength, Kg (SD)				
Women	12.92 (4.2)	12.15 (3.9)	13.93 (4.5)	0.323
Men	22.65 (4.1)	21.67 (4.6)	23.24 (4.2)	0.635
Physical performance:				
Short Physical Performance Battery (SD)	3.07 (1.0)	2.69 (1.2)	3.50 (0.7)	0.032
SPPB - Balance test, /4	2.50 (1.2)	2.38 (1.0)	2.64 (1.4)	0.550
SPPB - Gait speed test, /4	1.50 (1.3)	1.13 (0.8)	1.93 (1.6)	0.086
SPPB - Chair stand test, /4	7.17 (2.9)	6.38 (2.6)	8.07 (3.1)	0.113
Total SPPB, /12	0.65 (0.3)	0.62 (0.3)	0.69 (0.3)	0.490
4-m gait speed, m/s (SD)				
Fat-free mass, Kg (SD)				
Women	27.62 (3.2)	26.65 (3.6)	29.12 (1.8)	0.070
Men	36.01 (4.1)	38.80 (0.6)	34.90 (4.5)	0.295
Fat-free mass index, Kg/m² (SD)				
Women	12.86 (1.8)	12.61 (2.2)	13.24 (0.7)	0.331
Men	14.02 (2.0)	14.35 (0.7)	13.88 (2.4)	0.809

Fat mass, Kg (SD)				
Women	24.18 (6.8)	23.99 (6.2)	24.47 (8.0)	0.875
Men	19.46 (2.2)	18.20 (0.8)	19.96 (2.5)	0.388
Fat mass index, Kg/m² (SD)				
Women	11.36 (3.6)	11.42 (3.5)	11.27 (4.1)	0.927
Men	7.66 (1.5)	6.75 (0.7)	8.03 (1.6)	0.349
Severe sarcopenia, n (%)	26 (81.3)	16 (94.1)	10 (66.7)	0.076
Malnutrition				
Screening: MNA-SF, /14 (SD)	11 (2)	10 (2)	11 (2)	0.459
Diagnosis: GLIM criteria, n (%)	17 (63)	9 (64)	8 (62)	1.000
SarQoL, /100 (SD)				
SarQoL D1: Physical and mental health	63.90 (17.4)	61.42 (18.5)	66.71(16.3)	0.400
SarQoL D2: Locomotion	56.37 (21.0)	55.42 (18.9)	57.44 (23.7)	0.791
SarQoL D3: Body composition	65.04 (20.0)	61.26 (21.4)	69.32 (18.0)	0.262
SarQoL D4: Functionality	62.81 (19.4)	58.77 (19.4)	67.38 (18.9)	0.215
SarQoL D5: Activities of daily living	48.05 (22.8)	49.07 (24.5)	46.89 (21.4)	0.792
SarQoL D6: Leisure activities	31.19 (21.4)	30.34 (20.6)	32.16 (23.1)	0.815
SarQoL D7: Fears	71.88 (24.2)	70.59 (23.4)	73.33 (25.8)	0.754
Overall QoL score	57.10 (17.1)	55.32 (17.9)	59.11 (16.5)	0.540
Lawton index, /8 (SD)	6 (2)	7 (2)	6 (3)	0.352
Barthel index, /100 (SD)	91 (11)	91 (11)	90 (11)	0.887
Charlson comorbidity score, /37 (SD)	5 (2)	5 (1)	5 (2)	0.329

HMB: β -hydroxy- β -methylbutyrate; **D:** Domain; **GLIM:** Global Leadership Initiative on Malnutrition; **MNA-SF:** Mini-Nutritional assessment Short-form; **SarQoL:** Sarcopenia Quality of Life questionnaire; **SPPB:** Short Physical Performance Battery; **SD:** Standard deviation.

Table 2. Changes post-intervention at 12-week and 1-year follow-up (intergroup analysis).

	12-week follow-up				1-year follow-up			
	Intervention group (n= 17)	Control group (n= 15)	Mean difference (95%CI)	p-value	Intervention group (n= 17)	Control group (n= 15)	Mean difference (95%CI)	p-value
Physical performance								
SPPB, points (SD)								
Balance test, /4	0.82 (1.3)	-0.17 (0.8)	-0.98 (-1.9 a -0.3)	0.043	0.20 (1.2)	-0.55 (1.4)	-0.75 (-1.9 to 0.4)	0.206
Gait speed test, /4	0.45 (1.4)	0.25 (0.4)	-0.20 (-1.1 a 0.7)	0.629	-0.10 (1.2)	0.27 (1.0)	0.37 (-0.6 to 1.4)	0.448
Chair stand test, /4	0.64 (0.9)	-0.83 (0.5)	-0.72 (-1.4 a -0.1)	0.037	0.40 (1.3)	0.00 (0.9)	-0.40 (-1.4 to 0.6)	0.429
Total SPPB, /12	1.82 (2.5)	0.00 (1.0)	-1.82 (-3.6 a -0.1)	0.043	0.40 (2.5)	-0.27 (2.7)	-0.67 (-3.0 to 1.7)	0.558
4-m gait speed test, m/s (SD)	0.05 (0.3)	0.72 (0.2)	0.02 (-0.1 to 0.2)	0.851	-0.05 (0.3)	0.04 (0.3)	0.09 (-0.2 to 0.4)	0.494
Muscle strength (SD)								
Handgrip Woman, Kg	4.15 (5.7)	1.01 (0.9)	-3.14 (-7.5 a 1.2)	0.100	4.22 (4.8)	1.23 (3.9)	-3.0 (-7.2 to 1.2)	0.150
Handgrip Man, Kg	-9.40 (-)	-2.83 (2.1)	6.57 (-4.1 a 17.2)	0.117	-9.50 (-)	0.70 (3.5)	10.2 (-45 to 65)	0.256
Body composition								
BMI, Kg/m ² (SD)	0.10 (1.3)	-0.22 (0.7)	-0.32 (-1.2 to 0.5)	0.449	-0.10 (2.4)	-0.01 (1.4)	0.09 (-1.6 to 1.8)	0.912
Fat mass, Kg (SD)	0.67 (3.2)	0.44 (2.4)	-0.23 (1.1 to -2.5)	0.840	0.85 (3.6)	0.85 (1.9)	-0.01 (-2.6 to 2.6)	0.994
Fat mass index, Kg/m ² (SD)	0.18 (1.2)	0.13 (1.1)	-0.43 (-1.2 to 1.1)	0.938	0.12 (1.8)	0.43 (0.8)	0.32 (-1.0 to 1.6)	0.612
Fat-free mass, Kg (SD)	-0.06 (3.5)	-0.57 (2.7)	-0.51 (-3.1 a 2.1)	0.680	0.09 (2.9)	-1.39 (2.6)	-1.48 (-3.9 to 1.0)	0.219
Fat-free mas index, Kg/m ² (SD)	-0.13 (1.5)	-0.21 (1.2)	-0.08 (-1.2 a 1.0)	0.879	-0.20 (1.2)	-0.57 (1.2)	-0.36 (-1.4 to 0.7)	0.492

Functional status (SD)								
Lawton index, /8	0 (1)	0 (1)	0 (-0.6 to 0.6)	1.000	1.00 (2.2)	-0.75 (2.4)	0.25 (-1.8 to 2.3)	0.800
Barthel Index, /100	0 (9)	1 (9)	2 (-5.5 to 8.5)	0.659	3.18 (14.7)	-8.33 (16.7)	-5.15 (18.9 to 8.5)	0.443
Malnutrition								
Screening: MNA-SF, /14 (SD)	11 (3)	11 (1)	0.0 (0.8 to -1.9)	0.986	12 (2)	11 (4)	-1.8 (-4.4 to 0.8)	0.170
Diagnosis: GLIM criteria, n (%)	6 (60)	4 (60)	0.0 (-42.9 to 42.9)	0.999	3 (38)	7 (58)	20.8 (-22.8 to 64.4)	0.361
SarQoL, /100 (SD)								
SarQoL D1, Physical and mental health	0.84 (13.8)	-2.02 (15.5)	-2.9 (-15.0 to 9.3)	0.631	4.65 (22.5)	-0.92 (18.9)	-5.56 (-23.7 to 12.6)	0.530
SarQoL D2, Locomotion	-2.62 (18.6)	-2.35 (14.3)	0.3 (-13.8 to 14.3)	0.968	0.95 (23.9)	8.07 (17.6)	7.11 (-11.0 to 25.2)	0.423
SarQoL D3, Body composition	1.81 (17.6)	1.52 (16.2)	-0.3 (-14.4 to 13.9)	0.967	7.21 (25.1)	4.69 (27.7)	-2.52 (-25.6 to 20.5)	0.822
SarQoL D4, Functionality	1.57 (13.4)	-7.18 (9.0)	-8.8 (-18.5 to 1.0)	0.075	0.62 (14.4)	-4.95 (14.0)	-5.57 (-17.9 to 6.7)	0.357
SarQoL D5, Activities of daily living	1.48 (21.2)	4.71 (13.6)	3.2 (-12.0 to 18.5)	0.665	0.65 (21.8)	2.76 (20.4)	2.10 (-16.2 to 20.4)	0.813
SarQoL D6, Leisure activities	0.00 (22.6)	9.05 (26.2)	9.1 (-11.1 to 29.2)	0.363	7.55 (32.7)	4.15 (18.9)	-3.40 (-27.3 to 20.5)	0.767
SarQoL D7, Fears	0.00 (30.6)	-5.68 (27.0)	-5.7 (-29.9 to 18.6)	0.633	9.09 (36.3)	4.17 (33.4)	-4.92 (-35.1 to 25.3)	0.738
Overall SarQoL score	0.80 (13.0)	-0.88 (4.6)	-1.7 (-10.2 to 6.9)	0.688	2.48 (17.3)	1.36 (14.1)	-1.12 (-14.8 to 12.5)	0.866

The change in the variables at 12 weeks and at one year with respect to baseline was determined. Significance was evaluated with t-test for independent samples. **BMI:** Body Mass Index; **HMB:** β -hydroxy- β -methylbutyrate; **D:** Domain; **GLIM:** Global Leadership Initiative on Malnutrition; **MNA-SF:** Mini-Nutritional Assessment Short-form; **SarQoL:** Sarcopenia & Quality of Life questionnaire; **SPPB:** Short physical performance battery test; **SD:** Standard deviation.

Table 3. Physical function, body composition measures, and comprehensive geriatric assessment data at baseline, 12-week, and 1-year follow-up for HMB intervention (n= 17) and control (n= 15) groups (intra-group analysis).

	Intervention group: HMB + Resistance exercise (n= 17)					Control group: Placebo + Resistance exercise (n= 15)				
	Baseline	12-week follow-up	p-value	1-year follow-up	p-value	Baseline	12-week follow-up	p-value	1-year follow-up	p-value
Physical performance										
SPPB, points: (SD)										
Balance test, /4	2.55 (1.2)	3.36 (0.8)	0.068	3.10 (1.0)	0.619	3.50 (0.7)	3.33 (0.8)	0.504	3.09 (1.3)	0.216
Gait speed test, /4	2.36 (1.0)	2.82 (1.2)	0.296	2.30 (1.2)	0.798	2.42 (1.4)	2.67 (1.3)	0.082	2.82 (1.3)	0.391
Chair stand test, /4	1.18 (0.8)	1.82 (1.0)	0.046	1.70 (1.5)	0.373	1.67 (1.6)	1.58 (1.4)	0.586	2.00 (1.5)	1.000
Total SPPB, /12	6.18 (2.6)	8.00 (2.1)	0.038	7.10 (2.8)	0.619	7.58 (3.1)	7.58 (3.0)	1.000	7.91 (3.8)	0.743
4-m gait speed test, m/s (SD)	0.59 (0.3)	0.65 (0.2)	0.525	0.59 (0.3)	0.577	0.63 (0.3)	0.70 (0.3)	0.114	0.77 (0.3)	0.166
Muscle strength (SD)										
Handgrip Women, Kg	12.41 (4.0)	16.13 (3.9)	0.042	16.33 (2.4)	0.029	14.81 (3.8)	15.77 (4.0)	0.012	15.16 (5.4)	0.343
Handgrip Men, Kg	26.90 (-)	17.50 (-)	-	17.40 (-)	-	23.27 (5.9)	20.43 (4.6)	0.149	24.55 (3.4)	0.826
Body composition:										
BMI, Kg/m ² (SD)	23.77 (4.8)	23.87 (4.3)	0.784	24.45 (3.8)	0.891	23.62 (4.4)	23.40 (4.2)	0.256	24.15 (4.7)	0.984
Fat mass, Kg (SD)	23.57 (6.3)	24.24 (5.0)	0.447	24.39 (4.7)	0.450	23.33 (7.3)	23.77 (5.5)	0.533	24.54 (7.2)	0.171
Fat mass index, Kg/m ² (SD)	11.15 (3.7)	11.33 (2.8)	0.687	11.32 (2.6)	0.838	10.34 (3.9)	10.47 (3.2)	0.687	11.17 (4.0)	0.111
Fat-free mass, Kg (SD)	28.17 (5.3)	26.95 (5.1)	0.952	28.49 (4.8)	0.919	31.19 (4.0)	30.30 (3.4)	0.483	29.05 (4.8)	0.104
Fat-free mass index, Kg/m ²	12.82 (2.1)	12.48 (2.2)	0.752	13.09 (1.9)	0.581	13.47 (1.5)	13.11 (1.7)	0.551	12.95 (2.0)	0.161

Functional status (SD)										
Lawton index, /8	6.5 (2)	6.5 (2)	1.000	5.82 (2.7)	0.169	5.62 (3)	5.62 (3)	1.000	5.33 (3.4)	0.305
Barthel index, /100	90 (11)	90 (15)	0.883	87.73 (15.7)	0.49	90 (11)	91 (7)	0.641	82.50 (21.3)	0.112
Malnutrition										
Screening: MNA-SF, /14 (SD)	11 (2)	11 (3)	0.898	12 (2)	0.092	11 (2)	11 (1)	0.828	10.50 (4)	0.716
Diagnosis: GLIM criteria, n (%)	6 (66.7)	4 (44.4)	0.999	2 (33.3)	0.500	7 (70)	6 (60)	0.999	6 (54.5)	0.999
SarQoL, /100 (SD)										
SarQoL D1: Physical and mental health	62.91 (18.3)	63.74 (14.8)	0.825	71.49 (21.9)	0.509	68.45 (16.1)	66.44 (15.3)	0.674	66.65 (21.3)	0.870
SarQoL D2: Locomotion	55.01 (19.0)	63.74 (14.8)	0.607	57.89 (20.4)	0.897	60.03 (21.3)	57.68 (21.6)	0.598	63.21 (25.8)	0.141
SarQoL D3: Body composition	63.38 (20.9)	65.19 (17.4)	0.707	73.48 (17.8)	0.364	69.15 (17.9)	70.66 (16.0)	0.762	75.02 (25.9)	0.570
SarQoL D4: Functionality	60.43 (18.2)	65.19 (17.4)	0.707	63.72 (13.8)	0.889	69.15 (17.9)	63.24 (17.9)	0.024	60.77 (24.2)	0.245
SarQoL D5: Activities of daily living	51.90 (24.8)	65.19 (17.4)	0.798	63.72 (13.8)	0.889	51.86 (19.0)	56.57 (10.9)	0.276	48.28 (26.5)	0.648
SarQoL D6: Leisure activities	27.33 (20.2)	27.33 (24.1)	1.000	37.80 (24.8)	0.889	33.27 (22.3)	42.33 (26.1)	0.278	31.88 (26.0)	0.464
SarQoL D7: Fears	75.00 (23.5)	27.33 (24.1)	1.000	82.95 (21.8)	0.425	33.27 (22.3)	67.05 (21.1)	0.278	79.17 (25.7)	0.674
Overall QoL score	56.73 (18.1)	57.53 (14.2)	0.822	82.95 (21.8)	0.645	61.95 (14.4)	61.06 (13.1)	0.541	59.30 (22.0)	0.674

Data expressed as mean \pm standard deviation (SD). The paired t-test was used for quantitative variables and McNemar test for categorical variables. **HMB**: β -hydroxy- β -methylbutyrate; **BMI**: Body Mass Index; **D**: Domain; **GLIM**: Global Leadership Initiative on Malnutrition; **MNA-SF**: Mini-Nutritional assessment Short-form; **SarQoL**: Sarcopenia & Quality of Life questionnaire; **SPPB**: Short physical performance battery test; **SD**: Standard deviation.

Table 4. Changes post-intervention in women in the 12-week and 1-year follow-up.

	Women / HMB-intervention-group					Women / Placebo-control- group				
	Baseline	12-week follow-up	p-value	1-year follow-up	p-value	Baseline	12-week follow-up	p-value	1-year follow-up	p-value
Physical performance										
SPPB, points (SD)										
Balance test	2.33 (1.2)	3.22 (0.8)	0.104	3.00 (1.1)	0.598	3.80 (0.4)	3.40 (0.9)	0.374	3.00 (1.7)	0.374
Gait speed test	2.11 (0.9)	3.00 (1.1)	0.035	2.38 (1.2)	0.516	2.60 (1.5)	2.60 (1.54)	-	2.80 (1.3)	0.778
Chair stand test	1.11 (0.8)	1.89 (1.1)	0.043	1.88 (1.2)	0.250	2.00 (1.2)	2.00 (1.2)	-	1.60 (1.3)	0.477
Total SPPB	5.67 (2.6)	8.11 (2.4)	0.014	7.25 (3.1)	0.227	8.40 (2.9)	8.00 (3.4)	0.374	7.40 (4.2)	0.611
4-m gait speed test, m/s (SD)	0.53 (0.2)	0.67 (0.2)	0.039	0.61 (0.3)	0.526	0.75 (0.3)	0.70 (0.3)	0.198	0.76 (0.2)	0.881
Muscular strength										
Handgrip, Kg (SD)	12.41 (4.0)	16.13 (4.0)	0.042	16.33 (2.4)	0.029	15.06 (1.3)	16.28 (1.9)	0.030	13.93 (4.4)	0.848
Body composition										
BMI, Kg/m ² (SD)	24.64 (4.4)	24.77 (3.6)	0.753	25.19 (3.5)	0.364	22.98 (3.1)	23.02 (2.9)	0.889	22.45 (3.1)	0.432
Fat mass, Kg (SD)	24.93 (5.6)	25.28 (4.6)	0.726	25.59 (4.6)	0.960	22.62 (7.6)	23.36 (5.5)	0.514	23.34 (6.0)	0.451
Fat mass index, Kg/m ² (SD)	12.02 (3.2)	12.01 (3.2)	0.986	12.01 (2.4)	0.542	10.00 (3.6)	10.54 (3.1)	0.165	10.56 (3.3)	0.123
Fat-free mass, Kg (SD)	26.14 (3.3)	26.74 (3.4)	0.479	27.74 (3.4)	0.862	29.44 (2.4)	28.46 (1.2)	0.325	26.96 (3.7)	0.158
Fat-free mas index, Kg/m ² (SD)	12.61 (2.2)	12.69 (1.8)	0.848	13.18 (1.8)	0.528	12.89 (0.6)	12.67 (1.0)	0.675	12.04 (1.7)	0.288
Functional status (SD)										
Lawton index, /8	7 (2)	7 (2)	0.723	6 (2)	0.397	7 (2)	7 (2)	0.695	5 (4)	0.304
Barthel Index, /100	90 (11)	91 (13)	0.740	89 (15)	0.621	93 (10)	93 (7)	0.999	80 (24)	0.187
Malnutrition:										
Screening: MNA-SF, /14 (SD)	11 (2)	12 (2)	0.088	12 (2)	0.188	11 (3)	11 (1)	0.667	10 (5)	0.574
Diagnosis: GLIM criteria, n (%)	7 (64)	5 (63)	0.999	3 (38)	0.500	6 (67)	5 (71)	0.999	5 (63)	0.999

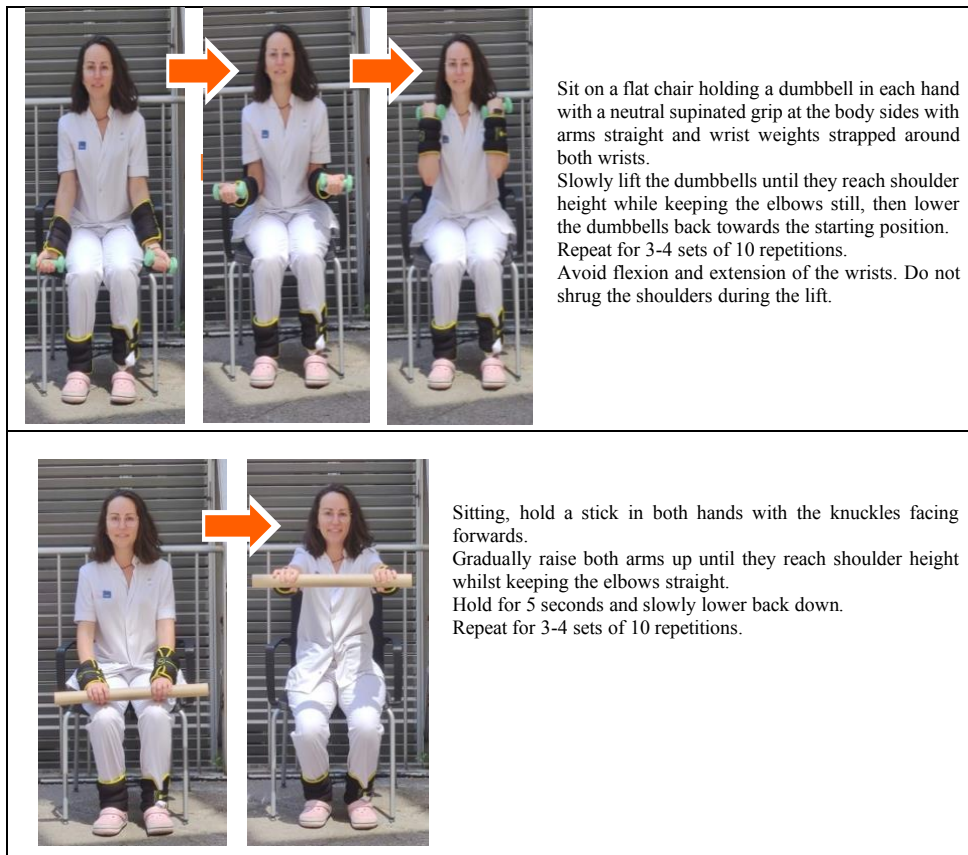
SarQoL, /100 (SD)										
SarQoL D1: Physical and mental health	63.12 (17.4)	64.15 (15.5)	0.803	66.77 (21.3)	0.818	69.50 (15.0)	65.53 (17.9)	0.569	71.56 (15.1)	0.676
	53.76 (17.0)	55.33 (10.5)	0.722	61.42 (19.5)	0.505	53.06 (18.4)	52.54 (19.1)	0.940	58.74 (22.7)	0.424
SarQoL D2: Locomotion	66.31 (21.3)	68.07 (16.6)	0.749	70.37 (17.2)	0.946	68.77 (17.5)	69.96 (16.3)	0.841	84.53 (20.2)	0.044
SarQoL D3: Body composition	60.48 (16.5)	62.40 (11.7)	0.653	64.63 (12.5)	0.869	67.71 (16.3)	57.96 (19.6)	0.045	57.41 (21.9)	0.103
SarQoL D4: Functionality	51.53 (22.2)	56.40 (25.0)	0.402	56.66 (26.4)	0.836	48.46 (19,5)	56,11 (11,5)	0.227	47,87 (22,2)	0.949
SarQoL D5: Activities of daily living	24.96 (18.1)	27.73 (18.6)	0.675	36.96 (27.3)	0.417	28.53 (23,0)	40.39 (28,6)	0.377	33.27 (21,5)	0.172
	77.08 (24.3)	75.00 (26.1)	0.828	80.56 (23.5)	0.747	78.57 (26,7)	67.86 (23.8)	0.356	71.43 (26.7)	0.604
SarQoL D6: Leisure activities	56.60 (16.1)	59.26 (13.1)	0.472	62.00 (16.1)	0.728	59.20 (13.0)	58.50 (14.0)	0.592	58.24 (18.4)	0.863
SarQoL D7: Fears										
Overall QoL score										

Changes in women who completed 70% or more of the exercise program at 12-week and 1-year follow-up from baseline are shown. Mean values (Standard Deviation) are displayed; mean differences were evaluated with the t-test for related samples and McNemar test for categorical variables. **BMI**: Body Mass Index; **HMB**: β -hydroxy- β -methylbutyrate; **D**: Domain; **GLIM**: Global Leadership Initiative on Malnutrition; **MNA-SF**: Mini-Nutritional assessment Short-form; **SarQoL**: Sarcopenia & Quality of Life questionnaire; **SPPB**: Short physical performance battery test; **SD**: Standard deviation.

Supplementary material 1

Figure 1. Resistance exercises applicable to the older adult patient.

Note the use of dumbbells, ankle braces, and wristbands for the performance of each exercise. Variables such as frequency, duration, and intensity were calculated according to the study's objectives.





Stand up straight with the feet slightly apart, and hold a hand weight in each hand, with the arms down at the body sides, thumbs pointing forward, and wrist weights strapped around both wrists.

Slowly raise the arms up and out to the side until the weights are at shoulder level (parallel to the ground), keeping the elbows straight.

Then lower arms slowly to starting position.

Repeat for 3-4 sets of 10

repetitions.

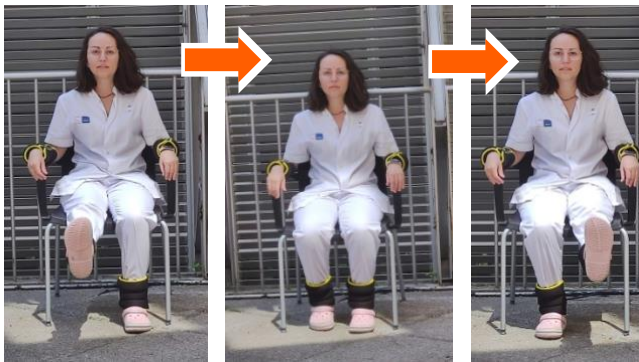


Hold onto a supportive surface in the front for balance (safety). Stand with the legs at hip-width apart, feet flat on the floor, and equal weight on both feet.

Slowly raise both heels off the floor (rise up onto the toes) as high as possible while keeping the knees straight, then slowly lower the heels to the floor.

Don't arch the back (keep the back straight).

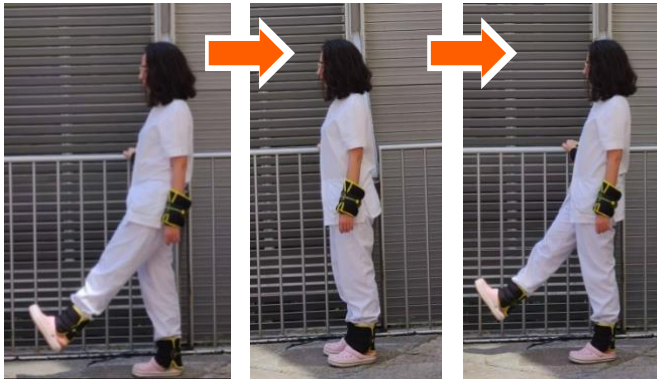
Repeat for 3-4 sets of 10 repetitions.



Secure an ankle weight to the ankle. Sit upright on a neutral chair, keep the knees at a 90° angle, and place the feet shoulder-width apart.

Slowly extend one leg as straight as possible and point the toes up (ankle at 90°). Hold this position for 30 seconds. Then slowly lower the leg back down to a 90° angle.

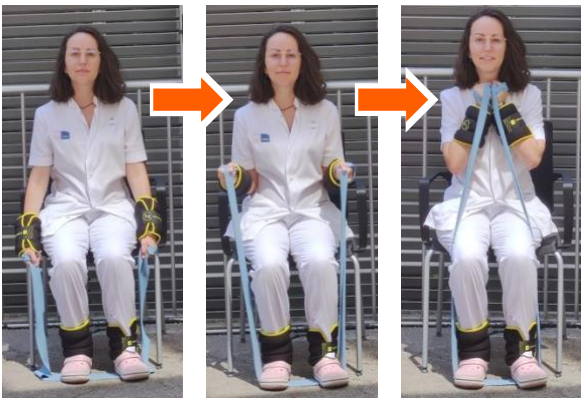
Repeat with the other leg. Complete 10 repetitions of this exercise for each leg.



In a standing position, feet shoulder-width apart, hold onto a stable surface.
Place ankle weight into the leg, lift one leg forward off the ground, keep the knee straight, and then slowly lower the leg and return to starting position. Perform on one leg and then switch to the other side. Do not lean backwards.
Repeat for 3-4 sets of 10 repetitions.



In a standing position, feet shoulder-width apart, hold onto a stable surface.
Place ankle weight into the leg and slowly move one leg upright (bend at the hip and knee, foot flexed). Hold for 2 or 3 counts around 90 degrees of hip and knee flexion, then slowly lower down. Perform on one leg and then switch to the other side. Try not to lean.
Repeat for 3-4 sets of 10 repetitions.



Wrap the middle of the elastic band around both feet and grasp each end of the band with palms facing forward. Keep elbows at the body side. Keeping wrists straight, bending the elbow, bringing the hands to the shoulders. Slowly return to the starting position. Do not lean forwards.
Repeat for 3-4 sets of 10 repetitions.



Sitting up in a sturdy chair, with the feet shoulder-width apart. Shuffle forward to the edge of the chair.

Bring the feet back so the heels are behind the knees.

With the hands-on chair, on the armrests of the chair, or thighs, lean forward at the hips and push up with legs to a standing position.

Stand up, putting equal weight through both feet/legs. Make sure fully extend the knees and the hips.

To sit, bend a little at the knees to push hips toward the chair and lower the body to a seated position. Make sure to keep the chest up throughout the exercise.

Repeat for 3-4 sets of 10 repetitions.

Supplementary material 2

Table 1. Baseline characteristics of serum nutritional parameters of the PSSMAR study participants.

	Total sample (n= 32)	Intervention group: HMB + Resistance exercise (n= 17)	Control group: Placebo + Resistance exercise n= 15	p-value
Glomerular filtration rate (CKD-epi), %	65.52 (20.5)	64.12 (22.3)	67.50 (18.3)	0.670
Haemoglobin, mg/dL (SD)	13.44 (1.5)	13.65 (1.5)	13.17 (1.4)	0.392
25-hydroxy-vitamin D, ng/ml (SD)	27.21 (18.8)	28.14 (22.6)	25.89 (12.3)	0.757
Albumin, mg/dL (SD)	4.45 (0.2)	4.50 (0.2)	4.38 (0.3)	0.208
Total protein, g/dL (SD)	7.28 (0.5)	7.41 (0.5)	7.09 (0.4)	0.074
C-reactive protein, mg/dL (SD)	0.81 (0.9)	0.84 (1.08)	0.77 (0.7)	0.861
Glycosylate haemoglobin, % (SD)	5.75(0.6)	5.73(0.5)	5.78(0.8)	0.863
Ferritin, ng/mL (SD)	256.77 (465.3)	372.76 (590.6)	105.08 (119.4)	0.120
Iron, mcg/dL (SD)	83.92 (39.6)	92.08 (44.9)	73.24 (29.9)	0.202
Transferrin saturation, % (SD)	27.54 (17.5)	30.81 (20.0)	23.52 (13.5)	0.271
Transferrin, g/dL (SD)	238.5 (43.6)	233.7 (43.0)	244.8 (45.2)	0.497
Folate, ng/mL (SD)	9.20 (5.4)	7.96 (4.8)	11.01 (6.0)	0.154
B12 vitamin, pg/mL (SD)	566.28 (358.5)	643.12 (443.3)	457.42 (138.9)	0.121
Cholesterol, mg/dL (SD)				
Total cholesterol	195.45 (42.0)	191.76	200.67 (33.8)	0.584
LDL cholesterol	119.07 (33.7)	(47.7)	122.42 (24.9)	0.662
HDL cholesterol	62.34 (16.2)	116.71	66.02 (20.1)	0.313
Triglycerides, mg/dL (SD)	131.34 (54.9)	(39.4) 59.75 (12.8) 142.82 (63.3)	115.08 (36.8)	0.149
Thyrotropin, mIU/mL (SD)	2.98 (2.1)	2.62 (1.7)	3.47 (2.5)	0.294
Calcium, mg/dL (SD)	9.95 (0.7)	10.16 (0.8)	9.64 (0.4)	0.055
Phosphorus, mg/dL (SD)	3.77 (0.6)	3.90 (0.7)	3.58 (0.4)	0.148
Magnesium, mg/dL (SD)	2.08 (0.3)	2.08 (0.4)	2.08 (0.1)	0.958

Creatinine, mg/dL (SD)	1.04 (0.8)	1.15 (1.1)	0.89 (0.2)	0.416
ESR, mm/h (SD)	18.71 (18.8)	17.50 (19.8)	20.33 (18.1)	0.701

Significance was evaluated with t-test for independent samples. **HMB**: β -hydroxy- β -methylbutyrate; **CKD-epi**: Glomerular filtration rate from the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; **D**: Domain; **ESR**: Erythrocyte sedimentation rate; **SD**: Standard deviation.

VII

DISCUSIÓN



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



7. DISCUSIÓN

La discusión de esta tesis doctoral es el resultado de los tres estudios de investigación que la componen y que se han enfocado en el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente adulto mayor con sarcopenia.

7.1 Implicaciones clínicas

Determinar las características de la masa muscular y sus posibles alteraciones es parte esencial en el diagnóstico de la sarcopenia. Sin embargo, este es el criterio diagnóstico que más inquieta a la comunidad científica, debido a la falta de una herramienta diagnóstica que cumpla con esta función y que a la vez sea accesible en el ámbito clínico. En este sentido, la ecografía musculoesquelética está mostrando ser una herramienta útil en la evaluación de la sarcopenia. Parte de nuestra investigación se ha centrado en validar el uso de la ecografía en la evaluación de la masa muscular, estudiando la fiabilidad y viabilidad de su uso, así como su capacidad para detectar cambios en el tamaño muscular de pacientes hospitalizados. Otro aspecto importante de nuestra investigación se ha centrado en el abordaje terapéutico del paciente adulto mayor con sarcopenia, estudiando la efectividad que puede tener la suplementación proteica con HMB en los parámetros de fuerza, masa muscular y rendimiento físico en pacientes ambulatorios tras una hospitalización reciente.

7.2 Factibilidad y viabilidad de la ecografía músculo esquelética del antebrazo

La fiabilidad de la ecografía muscular intra- e inter-observador y la fiabilidad *test-retest* ya se han investigado tanto en adultos mayores como en poblaciones más jóvenes^{42,43}. No obstante, es necesario mejorar la evidencia para mejorar la aplicabilidad en entornos clínicos⁴³, sobre todo en la evaluación de grupos

musculares pequeños⁴², como lo son los del antebrazo, con técnicas de medición estandarizadas⁴⁴. En este estudio, las personas que evaluaron el grosor muscular de los pacientes ingresados en una unidad de Geriátrica eran investigadoras que habían realizado un breve periodo de formación en ecografía. La buena fiabilidad inter-observador y la excelente fiabilidad intra-observador obtenidas tras una sesión de formación de 45 minutos ponen de manifiesto que la ecografía es una herramienta accesible para los médicos interesados en realizar una evaluación muscular objetiva. Hasta la fecha, muy pocas investigaciones se han centrado en la utilidad de la ecografía de antebrazo como ayuda diagnóstica en la evaluación cuantitativa y cualitativa de la masa muscular ⁴⁵⁻⁴⁷.

Nuestros resultados mostraron una diferencia significativa en el grosor muscular del antebrazo entre pacientes de edad avanzada y voluntarios sanos más jóvenes. Estas diferencias relacionadas con la edad también se han visto en otras investigaciones, donde el MT y el CSA han sido medido por RMN⁴⁷. Existen otros protocolos de ecografía para medir la musculatura del antebrazo. Los protocolos utilizados previamente evalúan la parte anterior del antebrazo a diferentes niveles, algunos correlacionando la medición ecográfica del músculo con la fuerza de muscular medida por handgrip^{45,48} así como con el buen estado físico⁴⁹, mostrando una buena fiabilidad intra- e inter-observadores⁵⁰⁻⁵³. Nuestra investigación ha propuesto la evaluación del grosor de los músculos con el antebrazo en una posición neutra; este abordaje optimiza el tiempo y los recursos clínicos en pacientes que pueden mantener esta postura durante aproximadamente cinco minutos. La evaluación del miembro superior tiene la gran ventaja que es más rápida de realizar comparada con miembro inferior donde la persona debe desvestirse. Este abordaje mostró tener una buena factibilidad y fiabilidad. Sólo fue necesario un breve tiempo de entrenamiento, aunque existe una curva de aprendizaje relacionada con la medición de las

distancias y el área muscular. Nuestra investigación hace énfasis en que la posición del paciente, el manejo de la sonda e incluso la fuerza aplicada por el examinador durante la evaluación son aspectos que podrían influir en la precisión de las mediciones.

7.3 Cambios en el músculo esquelético durante la hospitalización

Las diferentes líneas de investigación han mostrado los efectos adversos de las hospitalizaciones sobre la masa y la función muscular en los adultos mayores⁵⁴⁻⁵⁶, por lo que la evaluación y el seguimiento de la masa y la función muscular es una necesidad actual en esta población de pacientes. Esta investigación fue la primera en implementar el protocolo SARCUS en una población de edad avanzada hospitalizada en una unidad de cuidados post-agudos. Además de utilizar la ecografía musculoesquelética como herramienta de evaluación a la cabecera del paciente, para medir la masa muscular como parte de la evaluación geriátrica integral en la atención post-aguda.

Nuestro estudio, a través del uso de la ecografía musculoesquelética evidenció una mejoría en el MT en los hombres desde la primera semana de hospitalización, cambios que no se detectaron en las mujeres; esta diferencia fue probablemente debido a una mejor evolución clínica en los hombres, ya que tuvieron una estancia hospitalaria más corta en comparación con las mujeres. Estudios realizados previamente, muestran que las mujeres requirieron más tiempo que los hombres en recuperar el MT tras un protocolo tradicional de ejercicios de fuerza⁵⁷. Una futura línea de investigación podría ser determinar el tiempo de respuesta de estos parámetros tras una intervención específica. Otro cambio interesante observado fue el aumento significativo en el CSA del recto femoral en las mujeres a la tercera semana de seguimiento; este dato no pudo evaluarse en los hombres, ya que solo uno de ellos permaneció hospitalizado en

la unidad de cuidados post-agudos. Es pertinente resaltar que, aunque los cambios musculares observados con la ecografía fueron de pequeña magnitud, se lograron evidenciar en un periodo corto de tiempo. Estos cambios en el CSA del recto femoral en adultos mayores ya han sido informados en otros estudios, donde se observaron cambios significativos entre las 5 y 12 semanas tras los programas de rehabilitación⁵⁸;—Otro hallazgo importante, fue la diferencia encontrada en el CSA y MT entre los grupos de pacientes frágiles con respecto a los pre-frágiles. Esto confirma el riesgo de resultados adversos que representa la fragilidad, puesto que los pacientes frágiles tuvieron una masa muscular y una ganancia de la misma, significativamente menor al compararlos con los pacientes pre-frágiles durante toda la hospitalización. Nuestros resultados también mostraron una correlación de moderada a buena del MT y el CSA con la fuerza muscular y la masa libre de grasa. Otros autores, previamente han presentado resultados similares, donde evidencian correlaciones significativas entre estas mediciones ecográficas y la fuerza muscular medida por *handgrip*^{48,59} y la masa libre de grasa⁵⁹; parámetros necesarios para el diagnóstico de la sarcopenia, lo que apoya el uso de la ecografía como una herramienta fiable y válida para la evaluación de la masa muscular esquelética⁶⁰.

7.4 Suplementación con β -hydroxy- β -methylbutyrate en adultos mayores con sarcopenia

Directrices internacionales y documentos de consenso han recomendado la prescripción del entrenamiento de fuerza, junto con una ingesta adecuada de proteínas en el manejo del paciente con sarcopenia⁸⁻¹⁰, sin embargo, la evidencia del efecto de una intervención combinada que incluye el ejercicio y los suplementos dietéticos sigue siendo escasa¹¹. Nuestra investigación valoró el efecto de una intervención de 12 semanas con suplementos de HMB y el entrenamiento de fuerza sobre la función muscular y el rendimiento físico en una

población particularmente vulnerable, adultos mayores ambulantes con sarcopenia en el período post-agudo después de una hospitalización reciente, haciendo un seguimiento a un año post-intervención. Al comparar el grupo intervención con el grupo placebo, se pudo observar que las mujeres del grupo que recibió HMB tuvo mayor incremento en la fuerza muscular, medida por handgrip y que esta mejoría se mantuvo al año de seguimiento, lo que no ocurrió con el grupo control. Estos resultados han sido similares a los encontrados por otros investigadores, donde la fuerza de prensión de las manos fue significativamente mayor en mujeres ambulantes no institucionalizadas con riesgo de desnutrición que recibieron HMB durante 180 días, en comparación con el grupo de placebo ³⁵.

Con respecto a los cambios en las pruebas de rendimiento físico, también hubo mejoría significativa en la prueba de SPPB en el grupo que recibió suplementación. Las mujeres que completaron el 70% o más del programa de ejercicios y recibieron HMB también mostraron una mejora significativa en la prueba SPPB y en la velocidad de la marcha de 4 metros. En un análisis similar, otros autores han informado de mejoras significativas en la prueba SPPB³⁶ y en la velocidad de la marcha³⁷ en los participantes que recibieron suplementos de HMB. Aunque estos estudios también se llevaron a cabo en personas mayores que vivían en la comunidad, el presente estudio reclutó a una población específica de pacientes con sarcopenia que se encontraban en un período post-agudo tras una hospitalización reciente.

Una aportación de particular importancia en nuestro estudio ha sido valorar los cambios significativos en las medidas de rendimiento físico, lo que es de ayuda en la comprensión del efecto del cambio, ya que estas medidas pueden reflejar grados importantes de cambio en el tiempo^{26,27,38}. Nuestros resultados mostraron cambios sustanciales en el SPPB total y en la velocidad de la marcha de 4 metros

tras un seguimiento de 12 semanas, según los puntos de corte propuestos por Perera et al²⁶ y en coherencia además con los valores de magnitud del cambio significativo en las medidas de rendimiento físico propuestos por Kwon et al³⁸.

Con respecto a la masa muscular, no se encontraron cambios significativos en la masa muscular de nuestros pacientes. En estudios similares, otros investigadores lograron evidenciar un aumento en la masa muscular medida por RMN³⁶, y en adultos mayores sanos residentes en la comunidad³⁹. Probablemente nuestros resultados se deban al alto grado de compromiso en la función muscular, ya que la gran mayoría de los participantes (81,3%) presentaban sarcopenia severa, y además se encontraban en un periodo reciente post-hospitalización, lo que pudo afectar la ganancia de masa muscular. Esto hace posible que la misma intervención en adultos mayores que se encuentren en otros entornos, pueda mostrar resultados diferentes. Otra razón pudo ser la herramienta de evaluación utilizada: la BIA de monofrecuencia, que, aunque es un instrumento de bajo coste, sencillo y no invasivo, no es la prueba de referencia para evaluar la composición corporal^{40,41}.

Limitaciones

Las limitaciones de cada estudio se discuten en cada una de las publicaciones incluidas. Aunque la falta de un análisis *test-retest* en el estudio de fiabilidad de la ecografía muscular del antebrazo es una de las principales limitaciones. Otra limitación importante en el estudio sobre ecografía en pacientes hospitalizados en una sala de post-agudos ha sido el corto periodo de seguimiento. No obstante, en un entorno clínico como el nuestro, el tiempo de hospitalización depende de la condición del paciente. En este sentido, se requieren estudios con seguimientos más prolongados que incluyan un entorno extra-hospitalario. Por último, cabe destacar la dificultad de reclutar y mantener a una población tan

vulnerable en un estudio de investigación, y más aún durante la pandemia por COVID-19, que afectó de manera contundente y directa a nuestra población de estudio, y por consiguiente, también influyó en las pérdidas de seguimiento.

Fortalezas

La presente tesis destaca hallazgos importantes de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la sarcopenia. Todos los estudios realizados han sido un trabajo en colaboración entre geriatras y médicos rehabilitadores de centros hospitalarios de distintos países. Se ha evidenciado la fiabilidad y validez de la ecografía musculoesquelética del antebrazo como una técnica sencilla, accesible y útil en la valoración del músculo en adultos mayores, además se ha demostrado como es también una herramienta de evaluación y seguimiento en pacientes hospitalizados, con la capacidad reconocer cambios sutiles en la masa muscular, mostrar diferencias en los parámetros musculares entre grupos según su condición de fragilidad y mostrar una correlación de moderada a buena entre los valores encontrados y la fuerza y masa muscular, lo que la convierte en una herramienta útil en la valoración del paciente con sarcopenia. Por último, otra fortaleza de esta tesis doctoral ha sido su aporte en la respuesta encontrada luego de la suplementación nutricional con HMB, evidenciando cambios significativos en la fuerza muscular y rendimiento físico que pueden mantenerse al año de seguimiento.

VIII

CONCLUSIONES



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



8. CONCLUSIONES

La ecografía musculoesquelética es una herramienta factible para evaluar el grosor de los músculos del antebrazo con una buena fiabilidad inter-observadores y una excelente fiabilidad intra-observadores.

La ecografía de los músculos del antebrazo es una opción adecuada en entornos de geriatría y rehabilitación para la evaluación de las características musculares y el seguimiento de los pacientes con sarcopenia.

La ecografía musculoesquelética es capaz de detectar mejorías en el grosor muscular en los hombres desde la primera semana de hospitalización en una unidad de rehabilitación post-aguda; en las mujeres, se observa una mejoría del área transversa del musculo recto femoral en la tercera semana de seguimiento.

Los pacientes con fragilidad presentan valores menores de grosor y área transversal del músculo recto femoral, en comparación con pacientes pre-frágiles.

El grosor muscular y el área transversal del musculo recto femoral, muestran una correlación positiva con la fuerza muscular y la masa libre de grasa.

La suplementación con 3 gramos diarios de HMB, junto con ejercicios de fuerza muscular progresiva, puede mejorar el rendimiento físico en adultos mayores con sarcopenia, y puede aumentar la fuerza muscular durante un período de seguimiento más prolongado en mujeres mayores, en comparación con los hombres.

IX

OTRAS
PUBLICACIONES



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



Review

Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer

Delky Meza-Valderrama ^{1,2,3,4}, Ester Marco ^{1,5,6,7}, Vanesa Dávalos-Yerovi ^{1,2,5}, Maria Dolores Muns ⁸, Marta Tejero-Sánchez ^{1,5}, Esther Duarte ^{1,5,6} and Dolores Sánchez-Rodríguez ^{1,2,9,10,11,*}



Citation: Meza-Valderrama, D.; Marco, E.; Dávalos-Yerovi, V.; Muns, M.D.; Tejero-Sánchez, M.; Duarte, E.; Sánchez-Rodríguez, D. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients* **2021**, *13*, 761. <https://doi.org/10.3390/nu13030761>

Academic Editors: Paolo Pedrazzoli and Ricardo Caccialanza

Received: 19 December 2020

Accepted: 15 February 2021

Published: 26 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Rehabilitation Research Group, Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain; dmezaconcepcion@psmar.cat (D.M.-V.); emarco@parcdesalutmar.cat (E.M.); ndavalos@parcdesalutmar.cat (V.D.-Y.); mtejero@parcdesalutmar.cat (M.T.-S.); eduarte@parcdesalutmar.cat (E.D.)
- ² PhD Program in Biomedicine, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra—Doctoral School, Dr. Aiguader, 88, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain
- ³ Physical Medicine and Rehabilitation Department, National Institute of Physical Medicine and Rehabilitation (INMFRE), Vía Centenario, Diagonal a la Universidad Tecnológica de Panamá, Panama City 0819, Panama
- ⁴ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Policlínica Manuel Váldes, Caja de Seguro Social (C.S.S.), Calle de Circunvalación, Panama City 0844, Panama
- ⁵ Physical Medicine and Rehabilitation Department, Hospital de la Esperança-Parc de Salut Mar, Sant Josep de la Muntanya 12, 08024 Barcelona, Catalonia, Spain
- ⁶ School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193 Barcelona, Catalonia, Spain
- ⁷ School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, c/Immaculada, 22, 08017 Barcelona, Catalonia, Spain
- ⁸ Endocrinology and Nutrition Department, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29, 08003 Barcelona, Catalonia, Spain; mmuns@psmar.cat
- ⁹ Clinical Research Unit, CHU Brugmann, Place Van Gehuchten 4, 1020 Brussels, Belgium
- ¹⁰ Geriatrics Department, Centro Forum-Parc de Salut Mar, Lluïl 410, 08029 Barcelona, Catalonia, Spain
- ¹¹ WHO Collaborating Centre for Public Health Aspects of Musculo-Skeletal Health and Ageing, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, CHU, Sart Tilman, Quartier Hôpital, Avenue Hippocrate 13 (Bât. B23), 4000 Liège, Belgium
- * Correspondence: dolores.sanchez@uliege.be; Tel.: +32-43 66 25 19

Abstract: The recent publication of the revised Consensus on definition and diagnosis of sarcopenia (EWGSOP2) and the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria changed the approach to research on sarcopenia and malnutrition. Whilst sarcopenia is a nutrition-related disease, malnutrition and cachexia are nutritional disorders sharing the common feature of low fat-free mass. However, they have differential characteristics and etiologies, as well as specific therapeutic approaches. Applying the current definitions in clinical practice is still a challenge for health professionals and the potential for misdiagnosis is high. This is of special concern in the subgroup of older people with cancer, in which sarcopenia, malnutrition, and cancer cachexia are highly prevalent and can overlap or occur separately. The purpose of this review is to provide an updated overview of the latest research and consensus definitions of sarcopenia, malnutrition, and cachexia and to discuss their implications for clinical practice in older patients with cancer. The overall aim is to improve the quality of nutritional care in light of the latest findings.

Keywords: sarcopenia; malnutrition; cachexia; cancer; muscle mass; older people.

1. Introduction

Sarcopenia, malnutrition, and cachexia may occur within a wide range of diseases, and their presence is associated with poorer health outcomes in all populations; all three are highly prevalent in older patients with cancer [1–3]. The potential for misdiagnosis

is high because they share certain characteristics and overlap in some of their criteria; however, their physiopathology, etiology, and prognosis differ widely, as do diagnostic and therapeutic approaches. The harmonization of international terminologies, definitions, and diagnostic criteria of sarcopenia, malnutrition, and cachexia, as well as the early implementation of therapeutic approaches as part of the standard of care in clinical practice, will require a collaborative effort and must not be delayed. However, the overlapping criteria contained in the latest definitions makes it challenging to applying the definitions in clinical practice.

An initial question is whether sarcopenia, malnutrition, and cachexia are to be defined as diseases, disorders, syndromes, or conditions—terms often used interchangeably, but having different meanings. A disease is any deviation from or interruption of the normal structure or function of an organ or system of the body as manifested by characteristic symptoms and signs [4]. A disorder is defined as a derangement or abnormality of function; a morbid physical or mental state [4]. A syndrome is a complex of signs and symptoms resulting from a common cause or appearing, in combination, to present a clinical picture of a disease or inherited abnormality [5]. Finally, condition indicates a state of physical and mental health or well-being. The illness defined as a condition might be further classified as a disease or a disorder. However, the term condition also might be used in place of disease or disorder when a value-neutral term is desired [5,6].

Sarcopenia was initially considered a geriatric syndrome by EWGSOP in 2010 [7], as well as a nutrition-related condition by the European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [8]. The inclusion of a disease in the International Classification of Diseases (ICD-10) has implications in terms of clinical practice and healthcare costs [9,10]. Particularly in the case of sarcopenia, this inclusion has led to the EWGSOP2 consideration of sarcopenia as a muscle disease related to age (primary sarcopenia), but also to other diseases (secondary sarcopenia). The ESPEN guidelines consider malnutrition and undernutrition as synonyms and define them as nutritional disorders [8]. Cachexia has been defined as a multifactorial syndrome associated with underlying illness [11,12]; more recently, cachexia has been conceptualized as a type of disease-related malnutrition associated with chronic inflammation that should not be perceived as an end-stage of malnutrition [8].

Regardless of the term used (disease, disorder, illness, syndrome, or condition), there may be multiple pathogenic backgrounds and differences in impact on specific populations (e.g., older patients with cancer). Sarcopenia, malnutrition, and cachexia share the common feature of low fat-free mass, but they have differential characteristics, etiologies, and treatments.

Other questions also arise: Should we approach age-related sarcopenia differently than sarcopenia related to diseases in older patients with cancer? Should we recommend physical activity to all patients with cancer, even those having a negative energy balance? A good understanding of these nutrition-related conditions, including definitions, screening tools, and diagnostic criteria, is the first step towards being able to answer these questions.

The purpose of this review is to provide an updated overview of the latest research and consensus definitions of sarcopenia, malnutrition, and cachexia, and to discuss their implications for clinical practice in older patients with cancer.

2. Sarcopenia

Sarcopenia in cancer patients has been associated with poorer quality of life, depression [13], and adverse clinical outcomes [14]. Furthermore, sarcopenia is highly correlated with the incidence of severe chemotherapeutic toxicity and associated changes in body composition, including the loss of skeletal muscle mass secondary to oncospecific treatments [15–17]. Survival in older patients with cancer can be affected by a combination of factors: Increased vulnerability to adverse outcomes secondary to cancer treatment, reduced physical reserve, and in some cases, the impossibility of further cancer-directed treatment [18]. Early assessment could benefit all older patients at risk of developing

sarcopenia. Validated screening tools have emerged for this purpose, being the SARC-F (Strength, Assistance in walking, Rise from chair, Climb stairs, and Falls) the most commonly recommended questionnaire to identify people at risk of developing sarcopenia-associated adverse outcomes [19–21].

Since the term sarcopenia began to be used more than 20 years ago, researchers have tried to reach agreement on its definition: Is it an age-related loss of muscle mass and function, a disease, or a process of normal aging? [22]. The European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) defines sarcopenia as a muscle disease (muscle failure) rooted in adverse muscle changes that accrue across a lifetime, associated with a higher probability of adverse outcomes such as falls, fractures, physical disability, and mortality [20]. Other international initiatives led by the Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) and the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium (SDOC) have launched new diagnostic criteria based on the scientific evidence obtained over the years [20,23,24], but a universal consensus is still lacking. Since muscle strength has a greater capacity than muscle mass to predict poor outcome in patients with sarcopenia, the EWGSOP2 guidelines point out the loss of muscle strength as the most relevant criterion for its diagnosis. Hence, sarcopenia must be suspected in the presence of low muscle strength and confirmed by documentation of loss of skeletal muscle mass (Figure 1). The EWGSOP2 distinguishes between primary sarcopenia (age-related) and secondary sarcopenia (in the presence of underlying systemic disease or inflammatory processes) and provides specific cut-off points for (1) low muscle strength and (2) low muscle mass. Gait speed, the Short Physical Performance Battery (SPPB), or the Timed Get-Up and Go test, commonly used to assess physical performance, become indicators of the severity of the disease once it is diagnosed [20,23,25].

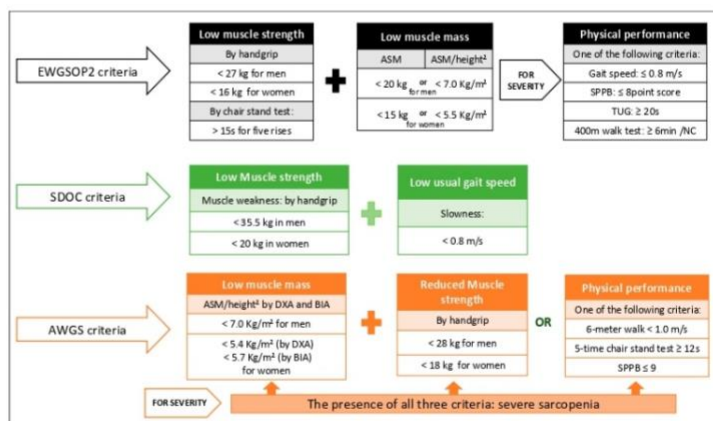


Figure 1. Update of the sarcopenia diagnostic criteria. Abbreviations: EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2; AWGS: Asian Working Group for Sarcopenia; SDOC: Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium; ASM: Appendicular Skeletal Muscle Mass; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed-Up and Go test; NC: Non-completion. DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry. BIA: Bioelectrical Impedance Analysis [20,23,25].

The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Biomarkers Consortium published a series of manuscripts framed under “The FNIH Sarcopenia Project” with specific recommendations on cut-off points for weakness and low appendicular lean muscle mass [26]; the EWGSOP2 later used very similar cut-off points [20,26,27]. In 2016, to address the need for a refined and updated operational definition of sarcopenia, the FNIH

and the National Institute of Aging funded the SDOC. This consortium, in its 2020 position statements, considers that muscle weakness, defined by low grip strength (<35.5 kg in men or 20 kg in women), and slowness (usual gait speed <0.8 m/s) are sufficient criteria to diagnose sarcopenia [24,25]. The most controversial SDOC recommendation is to exclude lean mass measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) from the sarcopenia definition [25]. The SDOC states that both low grip strength and low usual gait speed are independent predictive factors of falls, self-reported mobility limitation, hip fractures, and mortality in community-dwelling older adults; therefore, they should be included in the definition of sarcopenia. However, lean mass measured by DXA was not associated with incident adverse health-related outcomes.

Finally, the AWGS, in its 2019 consensus update, maintains the original definition of sarcopenia as an age-related loss of skeletal muscle mass accompanied by low muscle strength and/or physical performance [23]. The presence of all three criteria corresponds to severe sarcopenia (Figure 1).

Advances in the diagnosis and treatment of sarcopenia and the evidence supporting its association with adverse outcomes in older people establish that sarcopenia is an age-related muscle disease [9,20,23,24] rather than simply a normal physiologic process of aging [28]. It is important to emphasize that approaching sarcopenia as a normal part of aging may result in a misinterpretation of the current definition. The adequate qualitative and quantitative measurement of muscle mass remains a challenge, particularly for older patients with cancer, and no consensus has been reached on the use and interpretation of these measurements [29].

3. Malnutrition

Malnutrition has been described as a state resulting from lack of intake or uptake of nutrients that leads to altered body composition and body cell mass, resulting in impaired physical and mental function [8,30,31]. The ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition provides an etiology-based approach, distinguishing among disease-related malnutrition (DRM) with inflammation, DRM without inflammation, and malnutrition without disease [8,32]. Societies such as the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) and the ESPEN developed clinical guidelines that recommend the use of screening tools for early detection and treatment of nutritional disorders [33,34]; the Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF) is considered one of the major malnutrition screening tools in older adults [35,36].

One of the main features of malnutrition is involuntary weight loss, which is associated with an increased likelihood of post-discharge institutionalization [37]. Regardless of the importance of weight loss, malnutrition should be addressed as a muscle-related disorder, including a proper skeletal muscle assessment in clinical practice [38]. The Academy of Nutrition and Dietetics (AND) and ASPEN emphasize that no single parameter is definitive for adult malnutrition diagnosis and recommend assessing energy intake, weight loss, muscle mass, subcutaneous fat, fluid accumulation, and muscle strength [32]. Subsequently, the ESPEN launched two diagnostic criteria based on three variables: Weight loss, reduced body mass index (BMI), and reduced fat-free mass index [31]. Even though diagnostic criteria were associated with a longer length of hospital stay, the prevalence of malnutrition in post-acute care was very different when compared using the AND/ASPEN and ESPEN proposals [39].

Given the lack of a worldwide consensus on diagnostic criteria, together with new evidence supporting the influence of disease and inflammation on malnutrition, the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) engaged the majority of nutrition societies in an effort to standardize the diagnosis of malnutrition in clinical settings [36,40]. The GLIM proposes a three-step approach: First, patients must be identified by a validated screening tool; second, malnutrition requires the presence of at least one phenotypic criterion and one etiological criterion; and finally, severity is based on threshold levels of the phenotypic criteria (Figure 2).

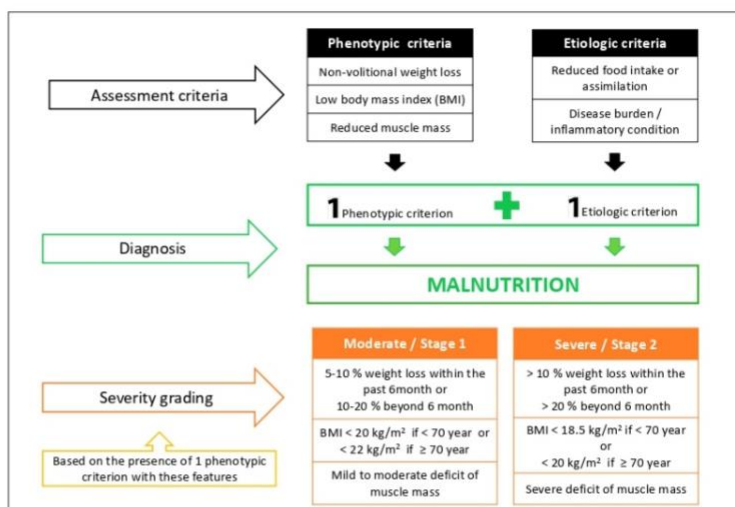


Figure 2. The Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria of malnutrition diagnosis and severity grading [36].

In patients with cancer, the assessment of malnutrition should be a fundamental and mandatory part of the clinical evaluation, since nutritional and metabolic disorders are associated with a negative effect on clinical outcomes [1,41] such as a longer length of hospital stay [42], increased infection and hospital readmissions [43], postoperative complications [42,44], and mortality [43,45–47]. The ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients launched in 2016 aimed to provide precise recommendations for the multimodal nutritional management [41]. Shortly thereafter, the ESPEN expert group launched recommendations for action against cancer-related malnutrition to facilitate nutrition support in clinical practice for the care of patients with cancer. Three key points were given: (1) Screen all patients with cancer, (2) expand nutrition-related assessment practices, and (3) use multimodal nutritional interventions with individualized plans [1]. All these initiatives seek to raise awareness among health professionals about the importance of assessing malnutrition in patients with cancer, as well as providing timely measures of nutritional support that help improve outcomes in cancer patients.

4. Cancer Cachexia

Cachexia is a common manifestation of several serious illnesses, such as chronic heart failure, acquired immune deficiency syndrome, and cancer [48]. Cachexia and, more specifically, cancer cachexia is a type of disease-related malnutrition associated with chronic inflammation, which should not be perceived as end-stage malnutrition [8]. Reaching a single definition with specific diagnostic criteria is still a challenge for the scientific community [11,12,49,50]. One of the first successful attempts was achieved in the Cachexia Consensus Conference held in Washington DC in December 2006 [11]. Cachexia was defined as “a complex metabolic syndrome associated with underlying illness and characterized by loss of muscle with or without loss of fat mass”, where weight loss was pointed out as the most important feature of cachexia in adults. Diagnostic criteria included weight loss as a primary criterion, plus three of five other criteria (Figure 3). In the absence of data on weight history, this consensus recommends the use of BMI < 20 kg/m² as primary criterion [11]. These criteria required specific equipment to assess muscle strength

and body composition, as well as blood testing, which might have limited the use of this definition in clinical practice.

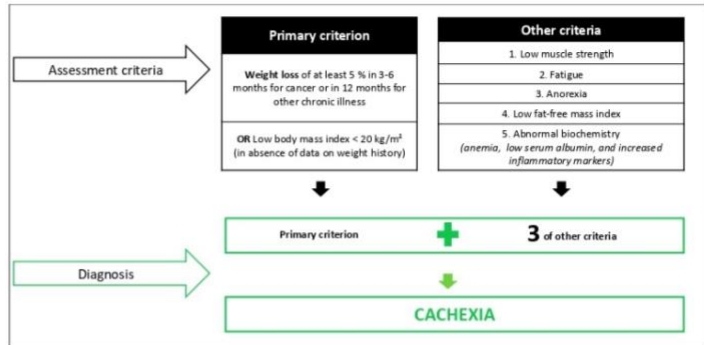


Figure 3. Cachexia diagnostic criteria by Evans et al. [11].

The SCRINIO Working Group proposed simpler criteria based on the loss of at least 10% of body weight and the presence of one of the associated symptoms (fatigue, anorexia, or early satiation) [51]. These criteria allow ready identification of patients with cancer cachexia and classification as precachexia or cachexia [51]; this practical approach has improved applicability [52].

In 2012, an international consensus process was initiated to reach a more specific definition of cancer cachexia, involving an expert panel of the European Palliative Care Research Collaborative, the Society on Cachexia and Wasting Disorders, the National Cancer Research Institute Palliative Care Clinical Studies Group, and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Special Interest Group on Cachexia. Cancer cachexia was defined as a multifactorial syndrome characterized by an ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support and leads to progressive functional impairment [12]. One of the critical aspects introduced by this consensus was the concept of progressivity of cancer cachexia, which prioritizes the early search for signs that may indicate a negative protein and energy balance. The classification into three stages became especially important due to their respective therapeutic implications (Figure 4): Pre-cachexia represents the greatest opportunity for preventive interventions; cachexia involves multimodal management, focused on reversible contributory factors; and refractory cachexia is understood as the stage where there is no response to anticancer treatments, with active catabolism and a life expectancy of fewer than three months. Refractory cachexia is part of palliative care aimed to relieve symptoms and provide the necessary support for patients and families [12]. Not all patients go through all three stages: Progression depends on factors such as the severity of the oncological process, the level of systemic inflammation, reduced food intake, and lack of response to anticancer therapy [12].

All these criteria should be appropriate to detect cancer cachexia in older people, as they can identify patients with a higher mortality risk [2]. However, their pros and cons deserve some consideration. While the criteria of Evans have shown a stronger predictive capacity on the overall survival of patients with cancer [53], other diagnostic criteria such as those of Fearon and the SCRINIO Working Group seem to be more feasible for the systematic bedside assessment of cachexia in daily clinical practice [2]. The common parameters in the different and most accepted criteria proposed today are weight loss and anorexia [2,11,12,51–53]. Therefore, screening for these parameters should be a

fundamental part of the initial assessment and follow-up of all older patients with and without cancer.

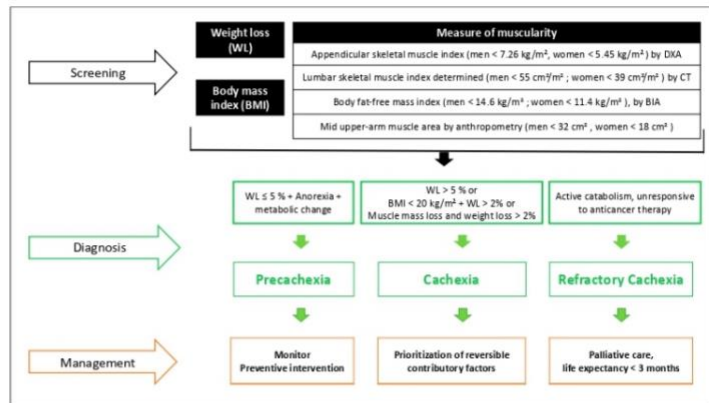


Figure 4. Cancer cachexia approach by Fearon et al. [12]. Abbreviations: DXA: Dual-energy X-ray Absorptiometry. CT: Computed Tomography. BIA: Bioelectrical Impedance Analysis.

5. Overlap and Differential Diagnosis: Upcoming Landmarks and Points for Further Discussion

Sarcopenia and cachexia can occur concurrently in the same patient [54]; this is associated with poor outcomes, especially in older patients with cancer [2,55]. The etiology of muscle-wasting that seems to be present in both sarcopenia and cachexia has distinct mechanisms [56]; however, differential diagnosis might be difficult in clinical practice, as there is no clear demarcation line between these two entities [57] or screening tools to distinguish between them [58,59]. Therefore, overlap is possible [28,57].

The loss of muscle mass is the common feature shared by sarcopenia and cachexia. Whilst the EWGSOP and the AWGS require both low muscle mass and decreased strength for the diagnosis of sarcopenia, Evans et al. propose the presence of decreased muscle strength and/or low fat-free mass for the cachexia diagnosis [11], and Fearon et al. suggest sarcopenia as a diagnostic criterion for cancer cachexia [12]. While involuntary weight loss and reduced food intake (anorexia) in the context of chronic systemic inflammation and metabolic alterations are important features of cachexia [11,12,49], sarcopenia is an age-related disease where weight loss is not a diagnostic criterion [20].

The continuous search for clear concepts that lead to a correct evaluation of nutritional status in older people is increasingly important in clinical practice. Nutrition-related conditions such as sarcopenia and nutrition disorders such as malnutrition and cachexia are common in patients with cancer and even more so in the oldest patients [1–3]. However, while malnutrition underlies an imbalance between energy intake, energy expenditure, and the quality of the nutrient intake [8,36] and, as in cachexia, it may be associated with a disease with inflammatory activity [36], sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disorder, which may or may not be associated with another disease or an inflammatory process [20]. Nonetheless, decreased muscle mass is one of the foremost features of sarcopenia, as in malnutrition and cachexia. In addition, malnutrition is a strong predictor of sarcopenia and severe sarcopenia [60]. Therefore, achieving adequate prevention and treatment measures is only possible if all these clinical concepts are sufficiently clear at the time of assessment, especially if an oncological process is involved.

This review provides information on similarities, differences, and possible overlap of sarcopenia, malnutrition, and cancer cachexia in older patients with cancer. Changes in body composition and their impact on nutritional status require further study.

6. Summary

Adequate management of the patient with cancer requires assessment of muscle function and nutritional status. In older patients with cancer, the use of validated screening tools, the follow-up of patients at risk, and accurate early diagnosis of malnutrition, cachexia, and/or sarcopenia are the pillars for timely treatment to improve clinical outcomes. There is still a lack of agreement, mainly in the criteria and diagnostic cut-off points for these three entities. However, current research has provided tools to help health professionals make an early diagnosis and prescribe treatment. Just as the research community is called to achieve consensus on definitions and diagnostic criteria applicable in clinical practice, physicians and other health professionals are called to put into practice the updated guidelines on sarcopenia, malnutrition, and cachexia.

Author Contributions: D.M.-V. and E.M. equally contributed to the conception and design of the research; D.M.-V., V.D.-Y., M.D.M., M.T.-S., and E.D. drafted the manuscript. E.M. and D.S.-R. substantively revised the manuscript. D.M.-V. made substantial contributions to this research. This manuscript is part of Delky Meza-Valderrama's PhD project "Sarcopenia: New strategies in the diagnostic and therapeutic approach" in the PhD program in Biomedicine, Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra-Doctoral School, Barcelona, Catalonia, Spain. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: English language edition and publication fees of this manuscript have been supported by grants from the *Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Empresa i Coneixement de la Generalitat de Catalunya*.

Acknowledgments: The authors thank Elaine Lilly, for English revision.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Arends, J.; Baracos, V.; Bertz, H.; Bozzetti, F.; Calder, P.; Deutz, N.; Erickson, N.; Laviano, A.; Lisanti, M.; Lobo, D.; et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 1187–1196. [CrossRef] [PubMed]
2. Zopf, Y.; Schink, K.; Reljic, D.; Herrmann, H.J.; Dieterich, W.; Kiesswetter, E.; Sieber, C.C.; Neurath, M.F.; Volkert, D. Assessing cachexia in older patients: Different definitions – But which one is the most practical for clinical routine? *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2020**, *86*, 103943. [CrossRef] [PubMed]
3. Williams, G.R.; Rier, H.N.; McDonald, A.; Shachar, S.S. Sarcopenia & aging in cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, *10*, 374–377. [CrossRef] [PubMed]
4. Dorland. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 32nd ed.; Saunders: Philadelphia, PA, USA, 2012.
5. Mosby. *Mosby's Medical Dictionary*, 9th ed.; Elsevier Inc.: North York, ON, Canada, 2013.
6. Sefton, P. Condition, Disease, Disorder. Available online: <https://amastyleinsider.com/2011/11/21/condition-disease-disorder/#comments%0D%0A%0D%0A> (accessed on 26 February 2021).
7. Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Martin, F.C.; Michel, J.-P.; Rolland, Y.; Schneider, S.M.; et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**, *39*, 412–423. [CrossRef]
8. Cederholm, T.; Barazzoni, R.; Austin, P.; Ballmer, P.; Biolo, G.; Bischoff, S.C.; Compher, C.; Correia, I.; Higashiguchi, T.; Holst, M.; et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 49–64. [CrossRef]
9. Anker, S.D.; Morley, J.E.; Von Haehling, S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J. Cachexia-Sarcopenia Muscle* **2016**, *7*, 512–514. [CrossRef]
10. Falcon, L.J.; Harris-Love, M.O. Sarcopenia and the New ICD-10-CM Code: Screening, Staging, and Diagnosis Considerations. *Fed. Pract.* **2017**, *34*, 24–32.
11. Evans, W.J.; Morley, J.E.; Argilés, J.; Bales, C.; Baracos, V.; Guttridge, D.; Jatoi, A.; Kalantar-Zadeh, K.; Lochs, H.; Mantovani, G.; et al. Cachexia: A new definition. *Clin. Nutr.* **2008**, *27*, 793–799. [CrossRef]
12. Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* **2011**, *12*, 489–495. [CrossRef]

13. Nipp, R.D.; Fuchs, G.; El-Jawahri, A.; Mario, J.; Troschel, F.M.; Greer, J.A.; Gallagher, E.R.; Jackson, V.A.; Kambadakone, A.; Hong, T.S.; et al. Sarcopenia Is Associated with Quality of Life and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist* **2018**, *23*, 97–104. [CrossRef]
14. Davis, M.P.; Panikkar, R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann. Palliat. Med.* **2019**, *8*, 86–101. [CrossRef]
15. Kodera, Y. More than 6 months of postoperative adjuvant chemotherapy results in loss of skeletal muscle: A challenge to the current standard of care. *Gastric Cancer* **2015**, *18*, 203–204. [CrossRef]
16. Daly, L.E.; Bhuachalla, É.B.N.; Power, D.G.; Cushen, S.J.; James, K.; Ryan, A.M. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* **2018**, *9*, 315–325. [CrossRef]
17. Ryan, A.M.; Power, D.G.; Daly, L.; Cushen, S.J.; Bhuachalla, É.N.; Prado, C.M. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc. Nutr. Soc.* **2016**, *75*, 199–211. [CrossRef]
18. Ryan, A.M.; Prado, C.M.; Sullivan, E.S.; Power, D.G.; Daly, L.E. Effects of weight loss and sarcopenia on response to chemotherapy, quality of life, and survival. *Nutrition* **2019**, 110539. [CrossRef]
19. Meyer, F.; Valentini, L. Disease-Related Malnutrition and Sarcopenia as Determinants of Clinical Outcome. *Visc. Med.* **2019**, *35*, 282–291. [CrossRef]
20. Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2019**, *48*, 16–31. [CrossRef]
21. Malmstrom, T.K.; Miller, D.K.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Morley, J.E. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* **2016**, *7*, 28–36. [CrossRef] [PubMed]
22. Rosenberg, I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J. Nutr.* **1997**, *127*, 990S–991S. [CrossRef] [PubMed]
23. Chen, L.-K.; Woo, J.; Assantachai, P.; Auyeung, T.-W.; Chou, M.-Y.; Iijima, K.; Jang, H.C.; Kang, L.; Kim, M.; Kim, S.; et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2020**, *21*, 300–307.e2. [CrossRef] [PubMed]
24. Cawthon, P.M.; Manini, T.; Ms, S.M.P.; Newman, A.; Trivison, T.; Kiel, D.P.; Santanasto, A.J.; Ensrud, K.E.; Xue, Q.; Shardell, M.; et al. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 1429–1437. [CrossRef]
25. Bhasin, S.; Trivison, T.G.; Manini, T.M.; Patel, S.; Pencina, K.M.; Fielding, R.A.; Magaziner, J.M.; Newman, A.B.; Kiel, D.P.; Cooper, C.; et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 1410–1418. [CrossRef] [PubMed]
26. Studenski, S.A.; Peters, K.W.; Alley, D.E.; Cawthon, P.M.; McLean, R.R.; Harris, T.B.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Fragala, M.S.; Kenny, A.M.; et al. The FNIIH Sarcopenia Project: Rationale, Study Description, Conference Recommendations, and Final Estimates. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2014**, *69*, 547–558. [CrossRef] [PubMed]
27. Dam, T.-T.; Peters, K.W.; Fragala, M.; Cawthon, P.M.; Harris, T.B.; McLean, R.; Shardell, M.; Alley, D.E.; Kenny, A.; Ferrucci, L.; et al. An Evidence-Based Comparison of Operational Criteria for the Presence of Sarcopenia. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2014**, *69*, 584–590. [CrossRef] [PubMed]
28. Dunne, R.F.; Loh, K.P.; Williams, G.R.; Jatoi, A.; Mustian, K.M.; Mohile, S.G. Cachexia and Sarcopenia in Older Adults with Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers* **2019**, *11*, 1861. [CrossRef] [PubMed]
29. Meza-Valderrama, D.; Marco, E.; Duarte, E. Evaluación de la masa muscular en la práctica clínica en rehabilitación. *Rehabilitación* **2020**, *54*, 1–2. [CrossRef]
30. Sobotka, L. *Basic Concept in Nutrition*; Athenaeum Uitgeverij: Amsterdam, The Netherlands, 2011.
31. Cederholm, T.; Bosaeus, I.; Barazzoni, R.; Bauer, J.; Van Gossum, A.; Klek, S.; Muscaritoli, M.; Nyulasi, I.; Ockenga, J.; Schneider, S.; et al. Diagnostic criteria for malnutrition—An ESPEN Consensus Statement. *Clin. Nutr.* **2015**, *34*, 335–340. [CrossRef]
32. White, J.V.; Guenter, P.; Jensen, G.; Malone, A.; Schofield, M.; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2012**, *36*, 275–283. [CrossRef]
33. Mueller, C.; Compher, C.; Ellen, D.M.; the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2011**, *35*, 16–24. [CrossRef]
34. Kondrup, J.; Allison, S.P.; Elia, M.; Vellas, B.; Plauth, M. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin. Nutr.* **2003**, *22*, 415–421. [CrossRef]
35. Bauer, J.M.; Kaiser, M.J.; Anthony, P.; Guigoz, Y.; Sieber, C.C. The Mini Nutritional Assessment®—Its History, Today's Practice, and Future Perspectives. *Nutr. Clin. Pr.* **2008**, *23*, 388–396. [CrossRef] [PubMed]
36. Cederholm, T.; Jensen, G.L.; Correia, M.I.T.D.; Gonzalez, M.C.; Fukushima, R.; Higashiguchi, T.; Baptista, G.; Barazzoni, R.; Blaauw, R.; Coats, A.; et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 1–9. [CrossRef]
37. Sánchez-Rodríguez, D.; Annweiler, C.; Ronquillo-Moreno, N.; Vázquez-Ibar, O.; Escalada, F.; Duran, X.; Muniesa, J.M.; Marco, E. Prognostic Value of the ESPEN Consensus and Guidelines for Malnutrition: Prediction of Post-Discharge Clinical Outcomes in Older Inpatients. *Nutr. Clin. Pr.* **2019**, *34*, 304–312. [CrossRef]

38. Landi, F.; Camprubi-Robles, M.; Bear, D.; Cederholm, T.; Malafarina, V.; Welch, A.; Cruz-Jentoft, A. Muscle loss: The new malnutrition challenge in clinical practice. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 2113–2120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Sánchez-Rodríguez, D.; Marco, E.; Ronquillo-Moreno, N.; Maciel-Bravo, L.; Gonzales-Carhuanchu, A.; Duran, X.; Guillén-Solà, A.; Vázquez-Ibar, O.; Escalada, F.; Muniesa, J.M. ASPEN-AND-ESPEN: A postacute-care comparison of the basic definition of malnutrition from the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition and Academy of Nutrition and Dietetics with the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism definition. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 297–302. [[CrossRef](#)]
40. de van der Schueren, M.; Keller, H.; Cederholm, T.; Barazzoni, R.; Compber, C.; Correia, M.; Gonzalez, M.; Jager-Wittenaar, H.; Pirlich, M.; Steiber, A.; et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 2872–2880. [[CrossRef](#)]
41. Arends, J.; Bachmann, P.; Baracos, V.; Barthelemy, N.; Bertz, H.; Bozzetti, F.; Fearon, K.; Hütterer, E.; Isenring, E.; Kaasa, S.; et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 11–48. [[CrossRef](#)]
42. Loan, B.T.H.; Nakahara, S.; Tho, B.A.; Dang, T.N.; Anh, L.N.; Huy, N.D.; Ichikawa, M. Nutritional status and postoperative outcomes in patients with gastrointestinal cancer in Vietnam: A retrospective cohort study. *Nutrition* **2018**, *48*, 117–121. [[CrossRef](#)]
43. Marshall, K.M.; Loeliger, J.; Nolte, L.; Kelaart, A.; Kiss, N.K. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 644–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Nishiyama, V.K.G.; Albertini, S.M.; De Moraes, C.M.Z.G.; De Godoy, M.F.; Netinho, J.G. MALNUTRITION AND CLINICAL OUTCOMES IN SURGICAL PATIENTS WITH COLORECTAL DISEASE. *Arq. Gastroenterol.* **2018**, *55*, 397–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Fiorelli, A.; Vicidomini, G.; Mazzella, A.; Messina, G.; Milione, R.; Di Crescenzo, V.G.; Santini, M. The Influence of Body Mass Index and Weight Loss on Outcome of Elderly Patients Undergoing Lung Cancer Resection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* **2014**, *62*, 578–587. [[CrossRef](#)]
46. Sanchez-Rodriguez, D.; Locquet, M.; Bruyère, O.; Lengelé, L.; Cavalier, E.; Reginster, J.-Y.; Beaudart, C. Prediction of 5-year mortality risk by malnutrition according to the GLIM format using seven pragmatic approaches to define the criterion of loss of muscle mass. *Clin. Nutr.* **2020**, *46*, 4. [[CrossRef](#)]
47. Sanchez-Rodriguez, D.; Locquet, M.; Reginster, J.; Cavalier, E.; Bruyère, O.; Beaudart, C. Mortality in malnourished older adults diagnosed by ESPEN and GLIM criteria in the SarcophAge study. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* **2020**, *11*, 1200–1211. [[CrossRef](#)]
48. Argilés, J.; López-Soriano, F.; Busquets, S. Mechanisms and treatment of cancer cachexia. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2013**, *23*, S19–S24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Argilés, J.M.; Anker, S.D.; Evans, W.J.; Morley, J.E.; Fearon, K.C.; Strasser, F.; Muscaritoli, M.; Baracos, V.E. Consensus on Cachexia Definitions. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2010**, *11*, 229–230. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Muscaritoli, M.; Anker, S.; Argilés, J.; Aversa, Z.; Bauer, J.; Biolo, G.; Boirie, Y.; Bosaeus, I.; Cederholm, T.; Costelli, P.; et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* **2010**, *29*, 154–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Bozzetti, F.; Mariani, L. Defining and Classifying Cancer Cachexia: A Proposal by the SCRINIO Working Group. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **2008**, *33*, 361–367. [[CrossRef](#)]
52. Ni, J.; Zhang, L. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Manag. Res.* **2020**, *12*, 5597–5605. [[CrossRef](#)]
53. Vanhoute, G.; Van De Wiel, M.; Wouters, K.; Sels, M.; Bartolomeeussen, L.; De Keersmaecker, S.; Verschueren, C.; De Vroey, V.; De Wilde, A.; Smits, E.; et al. Cachexia in cancer: What is in the definition? *BMJ Open Gastroenterol.* **2016**, *3*, e000097. [[CrossRef](#)]
54. Gingrich, A.; Volkert, D.; Kiesswetter, E.; Thomanek, M.; Bach, S.; Sieber, C.C.; Zopf, Y. Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatr.* **2019**, *19*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Buentzel, J.; Heinz, J.; Bleckmann, A.; Bauer, C.; Röver, C.; Bohnenberger, H.; Saha, S.; Hinterthaler, M.; Baraki, H.; Kutschka, I.; et al. Sarcopenia as Prognostic Factor in Lung Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer. Res.* **2019**, *39*, 4603–4612. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Peterson, S.J.; Mozer, M. Differentiating Sarcopenia and Cachexia Among Patients With Cancer. *Nutr. Clin. Pr.* **2017**, *32*, 30–39. [[CrossRef](#)]
57. Jensen, G.L.; Cederholm, T. The malnutrition overlap syndromes of cachexia and sarcopenia: A malnutrition conundrum. *Am. J. Clin. Nutr.* **2018**, *108*, 1157–1158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Bullock, A.F.; Greenley, S.L.; McKenzie, G.A.G.; Paton, L.W.; Johnson, M.J. Relationship between markers of malnutrition and clinical outcomes in older adults with cancer: Systematic review, narrative synthesis and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2020**, *74*, 1519–1535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Miller, J.; Wells, L.; Nwulu, U.; Currow, D.; Johnson, M.J.; E Skipworth, R.J. Validated screening tools for the assessment of cachexia, sarcopenia, and malnutrition: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* **2018**, *108*, 1196–1208. [[CrossRef](#)]
60. Beaudart, C.; Sanchez-Rodriguez, D.; Locquet, M.; Reginster, J.-Y.; Lengelé, L.; Bruyère, O. Malnutrition as a Strong Predictor of the Onset of Sarcopenia. *Nutrition* **2019**, *11*, 2883. [[CrossRef](#)]



EDITORIAL

Evaluación de la masa muscular en la práctica clínica en rehabilitación



Assessment of muscle mass in rehabilitation settings

La investigación en sarcopenia, malnutrición y fragilidad ha aumentado de manera exponencial en los últimos años. Según la definición del *European Working Group of Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) en su reciente actualización¹, la sarcopenia es una enfermedad muscular caracterizada por debilidad y pérdida de la cantidad y/o calidad del músculo. De forma similar la *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) incluye la pérdida de masa muscular en los criterios diagnósticos de malnutrición². En el caso de la fragilidad, a pesar de no existir un consenso, uno de los criterios más utilizados para su diagnóstico es el fenotipo de Fried que incluye la debilidad muscular³. Esto demuestra como la evaluación adecuada de la masa muscular ha adquirido cada vez más relevancia en la práctica clínica.

Sabemos que la contracción muscular es la prueba visible de una serie de procesos complejos, donde los conceptos de estructura y función muscular se sincronizan para dar como resultado el movimiento humano; es por ello que una valoración rigurosa, sistematizada y puntual de la masa muscular ayudará a tomar mejores decisiones en el proceso de rehabilitación. De esta forma no solo se enfocan los esfuerzos del médico y del paciente en un objetivo concreto, sino también se despejan interrogantes como: ¿es necesario realizar suplementación nutricional combinada con el ejercicio?, o ¿qué tipo de ejercicio necesita un paciente determinado? Aunque los criterios de la EWGSOP colocan en primer lugar la medida de la fuerza muscular como determinante más confiable de la función muscular, ya que se asocia a un mejor factor predictivo de resultados adversos, la evaluación de la masa muscular sigue siendo un criterio imprescindible para el diagnóstico de sarcopenia, por lo tanto, su evaluación no solo es necesaria, sino que debe formar parte de la valoración habitual del paciente.

La masa muscular es un marcador cuantitativo de los cambios en la composición corporal que proporciona datos precisos y objetivos de la evolución del paciente y también es útil para medir la efectividad de una intervención

terapéutica. Aunque el concepto de masa muscular disminuida se asocia con más frecuencia a la sarcopenia y al envejecimiento, su pérdida puede iniciarse desde edades mucho más tempranas, lo que hace necesario la búsqueda de una herramienta efectiva y preferiblemente no invasiva para su evaluación.

Clásicamente, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) han sido los métodos citados como *gold standard* en la evaluación de la composición corporal⁴, ya que proveen imágenes de cortes transversales que permiten medidas segmentarias de masa magra y grasa con una alta correlación con los valores obtenidos en cadáveres. Sin embargo, su alto costo, complejidad en su realización e interpretación, la exposición a radiación en el caso de la tomografía, y la falta de puntos de corte precisos, las han hecho instrumentos inaccesibles con usos restringidos al ámbito de la investigación.

Para evaluar la masa muscular esquelética en la práctica clínica, el EWGSOP recomienda el uso de la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y la impedancia bioeléctrica (*bioelectrical impedance analysis* [BIA]). La DXA, a través de la medición de la absorción de rayos X de alta y baja energía, diferencia los tejidos del cuerpo en 3 grandes componentes: masa magra, masa grasa y contenido mineral óseo, permitiendo a su vez obtener valores más específicos como por ejemplo la masa muscular esquelética (*skeletal muscle mass* [SMM]), la masa muscular esquelética apendicular (*appendicular skeletal muscle mass* [ASMM]) y el índice de masa muscular esquelética apendicular ($ASM/height^2$), todos utilizados para diagnosticar la disminución de masa muscular. Sin embargo, existen limitaciones para su uso en ciertas poblaciones (dificultades en pacientes muy altos o pacientes obesos, pacientes con alteraciones en su estado de hidratación), conlleva cierto grado de radiación y es un equipo costoso que requiere un nivel de entrenamiento en su uso e interpretación que no siempre es accesible en la práctica clínica. Aun así, la DXA ha sido el sistema más utilizado

<https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.01.001>

0048-7120/© 2020 Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

en estudios de investigación debido a su factibilidad y precisión, por lo que algunos autores la consideran el método que emerge como el estándar de oro en el diagnóstico y la caracterización de la sarcopenia⁵. Mientras que algunos otros optan por considerarla el «estándar de referencia» en la evaluación de la masa muscular⁶.

La BIA mide a través del paso de una corriente eléctrica alterna, la resistencia y la reactancia (impedancia) que brindan los diferentes tejidos del cuerpo a esta corriente, bajo la premisa de que los tejidos ricos en agua presentarán menos impedancia. La BIA proporciona datos sobre el agua corporal total, la masa libre de grasa (*fat-free mass* [FFM]) y la masa grasa (*fat mass*). Existen diferentes equipos de BIA en el mercado que, según la tecnología (frecuencia de corriente, cantidad y posicionamiento de electrodos), pueden determinar el líquido extra- e intracelular, valorar la masa muscular esquelética (SMM) y la apendicular (ASMM), el ángulo de fase y el vector de impedancia bioeléctrica. Los valores de masa muscular esquelética se obtienen de forma indirecta mediante fórmulas que varían según el fabricante, muchas de las cuales realizan logaritmos validados solo para determinadas poblaciones. Esto repercute en la precisión y la posible reproducibilidad de los resultados en pacientes adultos mayores, obesos o de poblaciones no validadas, sin dejar de mencionar que los parámetros medidos a través de la BIA son altamente sensibles a los cambios de hidratación del paciente. Aun así, se ha demostrado que tiene una alta fiabilidad, con una muy buena correlación entre la masa muscular obtenida por BIA y DXA⁷. Por este motivo, y porque la BIA es una técnica sencilla, rápida de realizar, portátil y económica para evaluar la composición corporal, se está introduciendo cada vez más en la práctica clínica de geriatras y médicos rehabilitadores.

Otra técnica por considerar en la evaluación de la masa muscular es la ecografía. La ecografía músculo-esquelética, sin ser todavía una técnica validada para el diagnóstico de sarcopenia, se erige como una herramienta interesante y prometedora, con un enfoque distinto en cuanto a la evaluación de la masa muscular. Permite estudiar grupos musculares concretos, valorar la infiltración grasa del músculo mediante análisis de la ecogenicidad de los tejidos⁸, y permite obtener medidas como el ángulo de penación, el área transversal y el grosor del músculo, que aportan de forma inmediata información cualitativa y cuantitativa de la masa muscular^{9,10}. Sin embargo, la falta de más experiencia en su uso, así como lograr una mayor reproducibilidad de los resultados, puntos de corte precisos y la unificación de los protocolos de evaluación son algunas de las limitaciones actuales de la ecografía en la evaluación de la masa muscular.

Como conclusión, consideramos que la evaluación de la cantidad y la calidad muscular debe incluirse de manera sistemática en la evaluación y seguimiento de pacientes con sarcopenia, fragilidad o con alteraciones nutricionales que vayan a realizar un programa de ejercicios. El método diagnóstico que permitirá al médico tratante tomar decisiones ciertas dependerá finalmente de la disponibilidad y accesibilidad en cada contexto. Por lo que más allá del instrumento de evaluación, el reto para la comunidad científica sigue siendo hacer de estas herramientas, soluciones diagnósticas fiables y accesibles en la evaluación del paciente dentro de la práctica clínica de Rehabilitación.

Bibliografía

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* [Internet]. 2019;48:16–31, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
2. Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the Global Clinical Nutrition Community. *J Parenter Enter Nutr* [Internet]. 2019;43:32–40, <http://dx.doi.org/10.1002/jpen.1440>.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2001;56:M146–57, <http://dx.doi.org/10.1093/geron/56.3.M146>.
4. Messina C, Maffi G, Vitale JA, Ulivieri FM, Guglielmi G, Sconfienza LM. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg* [Internet]. 2018;8:86–99, <http://dx.doi.org/10.21037/qims.2018.01.01>.
5. Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, Amadori M, Battista G, Bazzocchi A. The role of DXA in sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2016;28:1047–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>.
6. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2018;9:269–78, <http://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12268>.
7. Sergi G, de Rui M, Veronesi N, Bolzetta F, Bertoni L, Carraro S, et al. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults. *Clin Nutr* [Internet]. 2015;34:667–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.010>.
8. Ismail C, Zabal J, Hernandez HJ, Woletz P, Manning H, Teixeira C, et al. Diagnostic ultrasound estimates of muscle mass and muscle quality discriminate between women with and without sarcopenia. *Front Physiol*. 2015;6:302, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00302>.
9. Ticinesi A, Narici MV, Lauretani F, Nouvenne A, Colizzi E, Mantovani M, et al. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018;30:1437–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-018-0958-1>.
10. Perikias S, Baudry S, Bauer J, Beckwée D, de Cock A-M, Hobbelen H, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2018;9:739–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s41999-018-0104-9>.

D. Meza-Valderrama^{a,b,c,*}, E. Marco^{a,d,e} y E. Duarte^{a,d}

^a Grupo de Investigación en Rehabilitación, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, Cataluña, España

^b Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Instituto Nacional de Medicina Física y Rehabilitación (INFRE), Panamá, Panamá

^c Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, PMMV-Caja de Seguro Social, Panamá, Panamá

^d Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Parc Salut Mar (Hospital del Mar-Hospital de la Esperanza), Barcelona, Cataluña, España

^e Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Cataluña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: delkymeza@gmail.com (D. Meza-Valderrama).



EDITORIAL

Evaluación de la fuerza muscular en rehabilitación: de las escalas de valoración subjetivas a las exploraciones instrumentales



Evaluation of muscle strength in rehabilitation: from subjective assessment scales to instrumental examinations

La evaluación de la fuerza muscular es esencial en la valoración funcional de muchos pacientes referidos a los servicios de Rehabilitación. Para su medición, los médicos rehabilitadores se han apoyado durante décadas en el examen manual muscular mediante el uso de escalas de valoración gradual (Oxford, Kendall, Daniels & Worthingham, Medical Research Council [MRC], entre otras), que permiten valorar la capacidad de respuesta al movimiento de un músculo o grupo muscular, en una posición determinada. Sin embargo, aunque el examen manual muscular es un sistema formal y aceptado para valorar la fuerza muscular en contextos específicos, es también un método de evaluación altamente subjetivo, ya que está influenciado por la fuerza y la interpretación del examinador, y además carece de sensibilidad, particularmente en los grados más altos¹. Por lo tanto, aunque el examen manual muscular es un método válido, la evaluación de la fuerza muscular debe ser dirigida y condicionada a la situación clínica del paciente y al propósito diagnóstico, buscando siempre la herramienta más objetiva posible.

La fuerza muscular es un parámetro funcional que, según el contexto, puede tener diferentes usos: diagnóstico, seguimiento, y pronóstico. En **Geriatría y Rehabilitación Geriátrica** la evaluación de la fuerza muscular va más allá de la medición de grupos musculares específicos, ya que la fuerza muscular se considera una medida representativa del estado de salud general², así como un criterio diagnóstico para la sarcopenia³. El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) y expertos del *National Institutes of Health-Sarcopenia Project*, entre varios otros, recomiendan la determinación de la fuerza de prensión como estimación de la fuerza muscular global y aportan puntos de corte específicos para el diagnóstico de sarcopenia.

Por otro lado, la disfunción muscular definida como la disminución de la fuerza y/o la resistencia muscular, es frecuente en pacientes con comorbilidades como la **insuficiencia cardíaca crónica** y la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**⁴, entre otras, por lo que dentro de los programas de rehabilitación cardiopulmonar está incluido el entrenamiento específico de los grupos musculares afectados^{5,6}. En estos pacientes, además del entrenamiento aeróbico general, debe realizarse un entrenamiento de resistencia muscular de miembros superiores (importantes para realizar las actividades de la vida diaria), e inferiores (para mejorar la tolerancia a la actividad). En la EPOC, la fuerza muscular del cuádriceps se encuentra disminuida en una tercera parte de los pacientes, independientemente de la gravedad de la obstrucción pulmonar⁴, deterioro que puede ser parcialmente reversible con el ejercicio físico.

En pacientes con **patología musculoesquelética** o **poscirugía ortopédica**, el rango articular suele recogerse sistemáticamente junto con el nivel del dolor, pero raramente, se dan recomendaciones detalladas en cuanto a la evaluación de la fuerza muscular a pesar de que es un requisito fundamental para una función adecuada, especialmente en rehabilitación deportiva. Un buen ejemplo es la lesión del ligamento cruzado anterior (LCA) donde la valoración de la fuerza del cuádriceps es uno de los criterios para determinar el retorno a la actividad. Sin embargo, se ha estimado que sólo un 31% de los clínicos la utilizan⁷, y no siempre se especifica claramente como se realiza esta evaluación⁸. Sin embargo, la fuerza muscular y su valoración en un periodo pre- y poscirugía es una información cuantitativa valiosa en el seguimiento de los largos periodos de rehabilitación, que además permite establecer criterios de efectividad y continuidad del tratamiento, individualizándolo y haciéndolo más

<https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.06.007>

0048-7120/© 2020 Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

eficiente. En **Medicina Deportiva**, la dinamometría isocinéctica de la rodilla ha demostrado tener valor predictivo en la re-rotura del LCA. En una cohorte de deportistas, los sujetos que se reincorporaron a la actividad con un déficit de fuerza de los músculos extensores superior al 10% presentaron una mayor incidencia de re-rotura (38,2%) en comparación con los que cumplieron criterios (5,6%) en un seguimiento de dos años⁹. La evaluación de estos pacientes en los centros de rehabilitación, muy a menudo se limita a la movilidad articular y el dolor, y a lo sumo a una escala autoadministrada como la de Lysholm, utilizada por un 67% de los clínicos⁷, dejando de lado la importancia de la valoración instrumental y objetiva de la fuerza muscular.

Más allá de los deportistas, en quienes está claro que la evaluación de la fuerza muscular es fundamental, también en el ámbito de la **Rehabilitación Laboral** cada vez hay más datos que apoyan el uso de la evaluación de la fuerza muscular isocinéctica como parámetro básico de la capacidad funcional, de manera que permite, además de monitorizar los cambios durante la rehabilitación, medir objetivamente si el rendimiento muscular es adecuado al esfuerzo requerido en el puesto de trabajo y mejorar el índice de reincorporación laboral¹⁰.

Si nos referimos al paciente crítico con **debilidad adquirida en las unidades de cuidados intensivos (DAUCI)**, durante su estancia en la unidad de críticos, la evaluación de la fuerza suele realizarse con la escala MRC, en su versión *Sum Score* (MRC-SS). El rango de puntuación de la MRC va de cero (ausencia de contracción muscular) a cinco (movimiento completo contra resistencia). La MRC-SS es el sumatorio de la MRS de tres grupos musculares para cada extremidad; su puntuación máxima es de 60 puntos (0-15 puntos por extremidad). La fuerza de prensión mediante dinamometría isométrica y la escala MRS-SS se consideran pruebas *gold standard* para el diagnóstico de la DAUCI. Por otra parte, se considera que una fuerza de prensión normal descarta un diagnóstico de DAUCI en el paciente crítico¹¹.

Resulta evidente que el examen manual muscular es insuficiente como único sistema de valoración de la fuerza, por lo que es oportuno proponer el uso de herramientas, como los equipos de dinamometría, que permiten una valoración cuantitativa y reproducible de la fuerza muscular. Los **sistemas de isocinesia** se consideran el *gold standard* de valoración de la fuerza muscular por su gran capacidad, versatilidad y exactitud en la medición¹², pero por su coste elevado, no son accesibles en muchos centros de rehabilitación. En cambio, los equipos de **dinamometría isométrica** que pueden ser mecánicos (hidráulicos, neumáticos, de resortes) o electrónicos, además de encontrarse fácilmente disponibles en cualquier centro de rehabilitación, son herramientas sencillas y útiles para la medición de la **fuerza isométrica de los músculos flexores de la mano** (fuerza de prensión); siendo la prueba más utilizada por clínicos e investigadores para realizar una estimación global de la fuerza muscular³. Aunque existen diferentes equipos para la valoración de la fuerza de prensión¹, el dinamómetro hidráulico JAMAR® (J.A. Preston Corporation, New York, USA) y su versión digital JAMAR® Plus Hand Dynamometer (*Performance Health Supply*, Cedarburg, USA) son los más recomendados y utilizados en la práctica clínica^{3,13}, su capacidad de medición alcanza hasta 90 Kg con cinco posiciones ajustables para el agarre de la mano. A pesar de las ventajas

en el uso de estos equipos, no solo es importante disponer de una herramienta de evaluación adecuada, también es necesario utilizar protocolos estandarizados de medición con personal cualificado. Entre los más utilizados, destacamos el protocolo ASHT (ASHT, *American Society of Hand Therapists*) y el protocolo de Southampton, ambos especifican claramente el posicionamiento que debe tener el paciente previo a la evaluación. El **protocolo ASHT** recomienda hacer la evaluación con el sujeto sentado en una silla sin apoyo de los brazos, hombros aductos en rotación neutra, codo en flexión de 90°, antebrazo en neutro y muñeca en extensión de 0-30°. El **protocolo de Southampton** recomienda también la posición sedente con los pies en contacto con el suelo, sobre una silla con apoyabrazos y con la muñeca en posición neutra que, a diferencia del antebrazo, debe quedar por fuera del apoyabrazos. Ambos protocolos recomiendan realizar la prueba de forma alterna, tres veces en cada mano: el ASHT calcula la media de las tres mediciones, mientras que el protocolo de Southampton utiliza el mejor resultado de los seis intentos (tres mediciones en cada lado)¹³. A su vez, algunas asociaciones o grupos científicos concretos recomiendan protocolos propios para poblaciones específicas. Además de existir valores de referencia propuestos por diferentes grupos de investigación, destacamos los valores de normalidad de la fuerza de prensión según sexo y edad para la población española¹⁴; valores que, si bien es cierto deben ser actualizados por el tiempo transcurrido desde su publicación, aportan una visión clara tanto de la fuerza de prensión máxima como de la fuerza de prensión media.

También existen protocolos específicos para los miembros inferiores, como el documento de la *European Respiratory Society* y la *American Thoracic Society*¹⁵, sobre disfunción muscular, que recomienda evaluar la contracción isométrica voluntaria máxima del músculo cuádriceps (la mayor de tres mediciones reproducibles), según protocolo estandarizado. Esta prueba permite determinar valores de corte de 5,99 kg/m² para mujeres y 8,30 kg/m² para hombres, detectar la presencia de disfunción muscular y evaluar la respuesta a las intervenciones de rehabilitación. Un estudio que compara las ecuaciones utilizadas por Neder et al., por Decramer et al., y por Seymour et al., todas ecuaciones predictivas de fuerza máxima del cuádriceps, concluye que las tres ecuaciones son equivalentes para detectar debilidad muscular en pacientes con EPOC, aún así recomienda utilizar la ecuación en función de la población a comparar: la ecuación utilizada por Neder et al., provee valores de predicción más altos que las otras dos, posiblemente por la edad de los pacientes; los pacientes evaluados en la ecuación utilizada por Decramer et al., son de edad similar pero tienen un mayor índice de masa corporal y de masa grasa¹⁶.

De la misma forma que la Organización Mundial de la Salud, en sus «Recomendaciones mundiales sobre actividad física y salud» para la prevención primaria de las enfermedades no transmisibles, incluye la monitorización sistemática de parámetros de actividad física (por edad, tipo, intensidad y frecuencia de actividad física semanal) (disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/), la evaluación de la fuerza muscular debería hacerse de forma programada y rutinaria. No debemos olvidar que la fuerza de prensión disminuida es un marcador de mal estado de salud en adultos mayores², y predictor de resultados adversos, movilidad limitada,

caídas, limitación para las actividades de la vida diaria³; que además, se asocia con una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y neurológicas², y a un mayor riesgo de mortalidad^{2,3}, por lo que consideramos más que justificada su valoración.

En rehabilitación existen diferentes niveles de complejidad y especialización que condicionan las posibilidades de evaluar, diagnosticar y tratar a los pacientes, por lo que debemos ser cautelosos a la hora de generalizar. Dado que nuestra especialidad tiene una vertiente más terapéutica que diagnóstica, a menudo se ha priorizado la introducción de nuevas tecnologías terapéuticas en rehabilitación (robótica, realidad virtual, prótesis biónicas, etc.) mientras que sistemas diagnósticos de evaluación, hasta incluso sencillos y poco costosos (p.e. los equipos de dinamometría para fuerza de prensión), se han considerado innecesarios y más que todo destinados a áreas técnicas. En nuestra opinión, el uso de las escalas subjetivas no es óbice para evaluar la fuerza y la resistencia muscular con sistemas más precisos y fiables, tanto en la valoración inicial como en el seguimiento cuantificable del proceso de recuperación hasta la finalización del mismo, lo que sin duda redundará en una atención más personalizada y eficiente de nuestros pacientes.

Bibliografía

- Bohannon RW. Considerations and practical options for measuring muscle strength: a narrative review. *Biomed Res Int.* 2019;2019:8194537, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/8194537>.
- McGrath R, Johnson N, Klawitter L, Mahoney S, Trautman K, Carlson C, et al. What are the association patterns between handgrip strength and adverse health conditions? A topical review. *SAGE Open Med.* 2020;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2050312120910358>, 2050312120910358.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16–31, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orazco-Leví M, Barreiro E. Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:75–90, <http://dx.doi.org/10.1586/ers.11.81>. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/ers.11.81>.
- Marco E, Coll-Artés R, Marin M, Coll-Fernández R, Pascual MT, Resa J, et al. Recomendaciones sobre programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la Sociedad de Rehabilitación Cardiopulmonar. *Rehabilitacion.* 2016;50:233–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2016.04.004>.
- Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med.* 2018;48:1781–97, <http://dx.doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>.
- Harris JD, Abrams GD, Bach BR, Williams D, Heidloff D, Bush-Joseph CA, et al. Return to sport after ACL reconstruction. *Orthopedics.* 2014;37:e103–8, <http://dx.doi.org/10.3928/01477447-20140124-10>.
- Ellman MB, Sherman SL, Forsythe B, LaPrade RF, Cole BJ, Bach JR. Return to play following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015;23:283–96.
- Grindem H, Snyder-Mackler L, Moksnes H, Engebretsen L, Risberg MA. Simple decision rules can reduce reinjury risk by 84% after ACL reconstruction: the Delaware-Oslo ACL cohort study. *Br J Sports Med.* 2016;50:804–8.
- Fore L, Perez Y, Neblett R, Ash S, Mayer TG, Gatchel RJ. Improved functional capacity evaluation performance predicts successful return to work one year after completing a functional restoration rehabilitation program. *PM R.* 2015;7:365–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.09.013>.
- Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res.* 2019;8, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.17376.1>. F1000 Faculty Rev-508.
- Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R.* 2011;3:472–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.025>.
- Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing.* 2011;40:423–9, <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afr051>.
- Luna-Heredia E, Martín-Peña G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr.* 2005;24:250–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.10.007>.
- Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:e15–62, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201402-0373ST>.
- Nellessen AG, Donària L, Hernandes N, Pitta F. Análise de três diferentes fórmulas de predição de força muscular do quadríceps femoral em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol.* 2015;41:305–12, <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000004515>.

D. Meza-Valderrama^{a,b,c,*}, J. Chaler^{d,e} y E. Marco^{a,f,g}

^a Grupo de Investigación en Rehabilitación, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Cataluña, España

^b Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Instituto Nacional de Medicina Física y Rehabilitación (INFRE), Panamá, Panamá

^c Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, PMMV-Caja de Seguro Social-Panamá, Panamá, Panamá

^d Servicio de Medicina Física y Rehabilitación y Laboratorio de Biomecánica, Hospital Egarsat, Barcelona, España

^e EUSES Physiotherapy, Campus de Bellvitge, UdG-UB, L'Hospitalet de Llobregat, España

^f Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Parc Salut Mar (Hospital del Mar-Hospital de la Esperanza), Cataluña, España

^g Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Cataluña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: delkymeza@gmail.com (D. Meza-Valderrama).

X

PERSPECTIVAS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



10.PERSPECTIVAS DE FUTURO

El estudio de la sarcopenia ha crecido de forma exponencial en las últimas décadas, sin embargo, aún existen hechos por determinar, como el componente neurógeno en la fisiopatología de la sarcopenia y la falta de biomarcadores que ayuden en su diagnóstico. En un ámbito más clínico, impera la necesidad de determinar la efectividad de los fármacos aún en estudio, el rol de la prevención mediante actividad física y el aporte nutricional adecuado en la población general.

Como continuación de esta tesis, la autora continuará trabajando en otros estudios relacionados con esta investigación, como la publicación de los datos sobre factibilidad y seguridad de la intervención realizada, la validación del cuestionario SARC-F al idioma catalán y la continuidad del proyecto EAMA+, estudio multicéntrico internacional de sarcopenia en pacientes hospitalizados. Otros estudios que involucran la valoración de la masa de los músculos intercostales en pacientes en diálisis, también está en marcha como parte de la investigación relacionada a esta tesis doctoral.

XI

REFERENCIAS



Universitat
Pompeu Fabra
Barcelona



11. REFERENCIAS

1. Aarden JJ, Reijnierse EM, van der Schaaf M, et al. Longitudinal Changes in Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Acutely Hospitalized Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. Apr 2021;22(4):839-845.e1. doi:10.1016/j.jamda.2020.12.006
2. Pacifico J, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. The Association between Sarcopenia as a Comorbid Disease and Incidence of Institutionalisation and Mortality in Geriatric Rehabilitation Inpatients: REStORing health of acutely unwell adults (RESORT). *Gerontology*. 2022;68(5):498-508. doi:10.1159/000517461
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 01 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
4. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. Apr 2016;98(4):319-33. doi:10.1007/s00223-015-0022-5
5. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, et al. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging*. 2019;23(6):494-502. doi:10.1007/s12603-019-1196-8
6. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, et al. Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res*. Aug 2019;33(8):2019-2052. doi:10.1519/jsc.0000000000003230
7. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. Jul 2010;9(3):226-37. doi:10.1016/j.arr.2010.03.004
8. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. Dec 2014;33(6):929-36. doi:10.1016/j.clnu.2014.04.007
9. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(5):956-961. doi:10.1002/jcsm.12483
10. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-1161. doi:10.1007/s12603-018-1139-9
11. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548. doi:10.1371/journal.pone.0169548
12. Cruz-Jentoft AJ. Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butyrate (HMB): From Experimental Data to Clinical Evidence in Sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):668-672. doi:10.2174/1389203718666170529105026
13. Bear DE, Langan A, Dimidi E, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. Apr 1 2019;109(4):1119-1132. doi:10.1093/ajcn/nqy373

14. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013/08/01/2013;14(8):542-559. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
15. Reginster JY, Beaudart C, Al-Daghri N, et al. Update on the ESCEO recommendation for the conduct of clinical trials for drugs aiming at the treatment of sarcopenia in older adults. *Aging Clin Exp Res*. Jan 2021;33(1):3-17. doi:10.1007/s40520-020-01663-4
16. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, et al. The PSSMAR study. Postacute sarcopenia: Supplementation with β -hydroxyMethylbutyrate after resistance training: Study protocol of a randomized, double-blind controlled trial. *Maturitas*. Dec 2016;94:117-124. doi:10.1016/j.maturitas.2016.08.019
17. Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Jul 2002;26(7):953-60. doi:10.1038/sj.ijo.0802037
18. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama*. May 12 1993;269(18):2386-91.
19. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: some unresolved issues. *J Endocrinol Invest*. May 2011;34(5):370-5. doi:10.1007/bf03347462
20. Nilsson MI, Mikhail A, Lan L, et al. A Five-Ingredient Nutritional Supplement and Home-Based Resistance Exercise Improve Lean Mass and Strength in Free-Living Elderly. *Nutrients*. Aug 10 2020;12(8)doi:10.3390/nu12082391
21. Landi F, Calvani R, Picca A, Marzetti E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: from biological plausibility to clinical evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Jan 2019;22(1):37-43. doi:10.1097/mco.0000000000000524
22. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *Bmj*. Mar 7 2014;348:g1687. doi:10.1136/bmj.g1687
23. Aging Nlo. Four Types of Exercise Can Improve Your Health and Physical Ability. U.S. Department of Health and Human Services. Accessed March 10,, 2021. www.nia.nih.gov
24. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. Jul 2011;43(7):1334-59. doi:10.1249/MSS.0b013e318213feff
25. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. Jul 2011;40(4):423-9. doi:10.1093/ageing/afr051
26. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc*. May 2006;54(5):743-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00701.x

27. Guralnik J, Bandeen-Roche K, Bhasin SAR, et al. Clinically Meaningful Change for Physical Performance: Perspectives of the ICFSR Task Force. *J Frailty Aging*. 2020;9(1):9-13. doi:10.14283/jfa.2019.33
28. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. Nov 2009;13(9):782-8. doi:10.1007/s12603-009-0214-7
29. Liu H, Jiao J, Zhu M, et al. Nutritional Status According to the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF) and Clinical Characteristics as Predictors of Length of Stay, Mortality, and Readmissions Among Older Inpatients in China: A National Study. *Front Nutr*. 2022;9:815578. doi:10.3389/fnut.2022.815578
30. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. Feb 2019;38(1):1-9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002
31. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living scale. *Am J Nurs*. Apr 2008;108(4):52-62; quiz 62-3. doi:10.1097/01.naj.0000314810.46029.74
32. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. Feb 1965;14:61-5.
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987/01/01/ 1987;40(5):373-383. doi:[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
34. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits*. Jun-Jul 2019;12(4):188-197.
35. Chew STH, Tan NC, Cheong M, et al. Impact of specialized oral nutritional supplement on clinical, nutritional, and functional outcomes: A randomized, placebo-controlled trial in community-dwelling older adults at risk of malnutrition. *Clin Nutr*. Apr 2021;40(4):1879-1892. doi:10.1016/j.clnu.2020.10.015
36. Peng LN, Cheng YC, Yu PC, Lee WJ, Lin MH, Chen LK. Oral Nutritional Supplement with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) Improves Nutrition, Physical Performance and Ameliorates Intramuscular Adiposity in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(6):767-773. doi:10.1007/s12603-021-1621-7
37. Osuka Y, Kojima N, Sasai H, et al. Effects of exercise and/or β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older women with low muscle mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. Oct 4 2021;114(4):1371-1385. doi:10.1093/ajcn/nqab176
38. Kwon S, Perera S, Pahor M, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *The journal of nutrition, health & aging*. 2009;13(6):538-544. doi:10.1007/s12603-009-0104-z
39. Ellis AC, Hunter GR, Goss AM, Gower BA. Oral Supplementation with Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Improves Lean Body Mass in Healthy Older Adults. *Journal of Dietary Supplements*. 2019/05/04 2019;16(3):281-293. doi:10.1080/19390211.2018.1454568

40. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 04 2018;9(2):269-278. doi:10.1002/jcsm.12268
41. Meza-Valderrama D, Marco E, Duarte E. [Assessment of muscle mass in rehabilitation settings]. *Rehabilitacion (Madr)*. Jan-Mar 2020;54(1):1-2. Evaluación de la masa muscular en la práctica clínica en rehabilitación. doi:10.1016/j.rh.2020.01.001
42. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Oct 2017;8(5):702-712. doi:10.1002/jcsm.12210
43. English C, Fisher L, Thoires K. Reliability of real-time ultrasound for measuring skeletal muscle size in human limbs in vivo: a systematic review. *Clin Rehabil*. Oct 2012;26(10):934-44. doi:10.1177/0269215511434994
44. Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med*. Feb 2021;12(1):45-59. doi:10.1007/s41999-020-00433-9
45. Abe T, Thiebaud RS, Loenneke JP. Forearm muscle quality as a better indicator of physical performance than handgrip strength in older male ground golf players aged 70 to 89. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 12 2016;16(4):296-301.
46. Abe T, Fujita E, Thiebaud RS, Loenneke JP, Akamine T. Ultrasound-Derived Forearm Muscle Thickness Is a Powerful Predictor for Estimating DXA-Derived Appendicular Lean Mass in Japanese Older Adults. *Ultrasound Med Biol*. 09 2016;42(9):2341-4. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.05.008
47. Abe T, Nakatani M, Loenneke JP. Relationship between ultrasound muscle thickness and MRI-measured muscle cross-sectional area in the forearm: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. Jul 2018;38(4):652-655. doi:10.1111/cpf.12462
48. Abe T, Thiebaud RS, Loenneke JP, Ogawa M, Mitsukawa N. Association between forearm muscle thickness and age-related loss of skeletal muscle mass, handgrip and knee extension strength and walking performance in old men and women: a pilot study. *Ultrasound Med Biol*. Sep 2014;40(9):2069-75. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.05.003
49. Abe T, Loenneke JP. Handgrip strength dominance is associated with difference in forearm muscle size. *J Phys Ther Sci*. Jul 2015;27(7):2147-9. doi:10.1589/jpts.27.2147
50. Perkisas S, Baudry Sp, Bauer Jr, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. **SPECIAL ARTICLE**. *European Geriatric Medicine*. Received: 15 June 2018 / Accepted: 29 August 2018 2018;9:739–757. doi:10.1007/s41999-020-00433-9
51. Latey PJ, Burns J, Nightingale EJ, Clarke JL, Hiller CE. Reliability and correlates of cross-sectional area of abductor hallucis and the medial belly of the flexor hallucis brevis measured by ultrasound. *J Foot Ankle Res*. 2018;11:28. doi:10.1186/s13047-018-0259-0
52. Crofts G, Angin S, Mickle KJ, Hill S, Nester CJ. Reliability of ultrasound for measurement of selected foot structures. *Gait Posture*. Jan 2014;39(1):35-9. doi:10.1016/j.gaitpost.2013.05.022

53. Mohseny B, Nijhuis TH, Hundepool CA, Janssen WG, Selles RW, Coert JH. Ultrasonographic quantification of intrinsic hand muscle cross-sectional area; reliability and validity for predicting muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil*. May 2015;96(5):845-53. doi:10.1016/j.apmr.2014.11.014
54. Liu K, Shibata J, Fukuchi K, et al. Optimal timing of introducing mobilization therapy for ICU patients with sepsis. *J Intensive Care*. Apr 25 2022;10(1):22. doi:10.1186/s40560-022-00613-8
55. Reidy PT, Lindsay CC, McKenzie AI, et al. Aging-related effects of bed rest followed by eccentric exercise rehabilitation on skeletal muscle macrophages and insulin sensitivity. *Exp Gerontol*. Jul 1 2018;107:37-49. doi:10.1016/j.exger.2017.07.001
56. Tanner RE, Bruncker LB, Agergaard J, et al. Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation. *J Physiol*. Sep 15 2015;593(18):4259-73. doi:10.1113/jp270699
57. Flores DF, Gentil P, Brown LE, Pinto RS, Carregaro RL, Bottaro M. Dissociated time course of recovery between genders after resistance exercise. *J Strength Cond Res*. Nov 2011;25(11):3039-44. doi:10.1519/JSC.0b013e318212dea4
58. Suetta C, Aagaard P, Rosted A, et al. Training-induced changes in muscle CSA, muscle strength, EMG, and rate of force development in elderly subjects after long-term unilateral disuse. *J Appl Physiol (1985)*. Nov 2004;97(5):1954-61. doi:10.1152/jappphysiol.01307.2003
59. Nijholt W, Beek LT, Hobbelen JSM, et al. The added value of ultrasound muscle measurements in patients with COPD: An exploratory study. *Clin Nutr ESPEN*. Apr 2019;30:152-158. doi:10.1016/j.clnesp.2019.01.001
60. Wang JC, Wu WT, Chang KV, et al. Ultrasound Imaging for the Diagnosis and Evaluation of Sarcopenia: An Umbrella Review. *Life (Basel)*. Dec 22 2021;12(1)doi:10.3390/life12010009