

Revisión

La fragilidad en candidatos a trasplante renal

María José Pérez-Sáez^{a,*}, Álex Gutiérrez-Dalmau^b, Francesc Moreso^c,
Leocadio Rodríguez Mañas^d y Julio Pascual^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Geriatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de junio de 2020

Aceptado el 7 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Trasplante renal
Fragilidad
Candidato

Keywords:

Kidney transplant
Frailty
Candidate

R E S U M E N

El concepto de fragilidad ha sido desarrollado principalmente en el campo de la geriatría y surgió para identificar a aquellos pacientes que presentaban vulnerabilidad al enfrentarse a un evento clínico estresante. Los pacientes frágiles tienen mayor riesgo de mortalidad, complicaciones y discapacidad, independientemente de su edad o comorbilidades. Se ha descrito una alta prevalencia de fragilidad entre sujetos con enfermedad renal crónica, sobre todo en terapia renal sustitutiva. El porcentaje de pacientes frágiles o prefrágiles en lista de espera de trasplante renal se sitúa en torno a un 20-30% y se ha demostrado que estos pacientes tienen peores resultados tras el trasplante renal, que constituye un evento estresante. Las herramientas para evaluar la fragilidad, escalas e índices, pueden ser útiles para identificar qué pacientes están en riesgo de padecer más complicaciones postrasplante, lo que resulta necesario para adaptar nuestra práctica clínica y evitar morbilidad. La más utilizada en pacientes renales es la escala de Fried, que se basa en la detección de cinco dimensiones fenotípicas. Además, conocer la fragilidad de nuestros pacientes permite plantear intervenciones prehabilitadoras durante el tiempo que estén en lista de espera, con el objetivo de mejorar esta vulnerabilidad pretrasplante, y así optimizar los resultados postrasplante. Se necesitan estudios en población renal para mejorar y prevenir la fragilidad.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Frailty and kidney transplant candidates

A B S T R A C T

Frailty is a concept that has been mainly developed in geriatrics and it came from the need of identifying subjects at risk to develop complications when they faced a stressful event. Frail patients have higher risk of mortality, poor outcomes and disability, and this is independent from their age or comorbidities. Chronic kidney disease patients present with high prevalence of frailty, especially those who are in renal replacement therapy. Frail or

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjoseperezsaez@gmail.com (M.J. Pérez-Sáez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.09.004>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

pre-frail patients on the kidney transplant waiting list represent 20-30%, and these patients are proven to have poorer results after the transplant, which is a stressful event itself. Tools for frailty assessment, both scales or indexes, may be useful to identify which subjects might be at risk for complications after transplant, and this is necessary to adapt our clinical practice and minimize morbidity. The most used frailty scale in kidney patients is Fried scale, which is based in five phenotypic items. Besides that, knowing frail population allows potential interventions such as prehabilitation while the patient is waiting for the kidney transplant, which the aim of improving their vulnerability prior to transplant and, therefore, optimizing results after transplant. More studies are needed amongst kidney patients to improve and prevent frailty.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Un concepto geriátrico asumido por los nefrólogos

Hace casi veinte años que la geriatra Linda Fried definió la fragilidad como un «estado fisiológico de aumento de vulnerabilidad a estresores y resultado de una disminución o disregulación de las reservas de múltiples sistemas, que origina dificultad para mantener la homeostasis»¹. Sin embargo, aunque esta es la definición más aceptada, resulta también un tanto inespecífica. Globalmente, la fragilidad define un estado de vulnerabilidad a problemas de salud, pero se han desarrollado dos conceptualizaciones del término que han dado lugar a diferentes enfoques para su medición². En primer lugar, la fragilidad puede ser considerada como un síndrome que da lugar a un **fenotipo** y que presenta sarcopenia como una de sus características fisiopatológicas fundamentales. Este enfoque, ya enunciado por los autores al final del siglo pasado³, facilita la medición de la fragilidad como un conjunto específico de signos y síntomas: pérdida de peso, lentitud en la marcha, baja actividad física, debilidad y baja energía. Es el fenotipo de fragilidad de Fried¹. El segundo enfoque surge casi de manera simultánea en Canadá y de la mano del también geriatra Kenneth Rockwood, quien mide la fragilidad mediante un índice o escala, considerándola como un estado de acumulación de **déficits** que comienza a nivel celular y conduce a una pérdida de función en los sistemas orgánicos⁴⁻⁶. En este caso, la fragilidad se conceptúa como un marcador de edad biológica y, en consecuencia, se cuantifica sumando déficits en múltiples sistemas. Independientemente de cómo se mida –se han utilizado al menos 67 escalas diferentes en población general–, se sabe que los pacientes frágiles experimentan una disminución en la función física y un mayor riesgo de resultados adversos para la salud, discapacidad y mortalidad. Durante los últimos años, en población geriátrica, se ha introducido la medida de la fragilidad como una variable asociada a la supervivencia del paciente de forma independiente a la edad y a las enfermedades coexistentes. En la acción conjunta europea sobre prevención y manejo de la fragilidad (ADVANTAGE), la fragilidad se define como un estado clínico que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar dependencia y/o aumentar la mortalidad cuando es expuesto a un factor de estrés⁷. Puede ser el resultado de una serie de enfermedades y

condiciones médicas (de hecho, está incrementada en pacientes con enfermedades crónicas⁸) y, lo más importante, su evolución hacia la discapacidad puede retrasarse o evitarse si se identifica y trata precozmente.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) son el prototipo del paciente frágil. No es pues de extrañar que los nefrólogos nos hayamos ido incorporando al conocimiento de su fisiopatología y la potencial intervención sobre factores modificables que podrían revertir o al menos mejorar la fragilidad de nuestros pacientes. En el contexto del trasplante renal (TR), su conocido beneficio en supervivencia global frente a la diálisis, incluso en pacientes de edad avanzada⁹, puede verse mermado por la presencia de fragilidad, por lo que es necesaria una exhaustiva valoración del candidato, para evitar complicaciones en aquellos vulnerables en los que el estrés de la cirugía y el tratamiento inmunosupresor puedan incrementar su riesgo de muerte y/o complicaciones.

Justificación

¿Por qué es importante la fragilidad en pacientes candidatos a trasplante renal? Resultados pre y postrasplante renal

La relación entre ERC y fragilidad, si bien no totalmente comprendida, parece relacionarse con varios factores: 1) el daño muscular a nivel tisular, común en pacientes con ERC avanzada debido a la uremia; 2) la alteración del sabor y del olor, que predispone a la anorexia en estos pacientes; y 3) la pérdida de energía que experimentan a medida que la ERC progresa. También contribuyen a la inflamación, el estrés oxidativo, el desequilibrio hormonal anabólico/catabólico, la acidosis metabólica y otras alteraciones celulares en el medio urémico¹⁰⁻¹². Una revisión sistemática ha demostrado la asociación entre la gravedad de la ERC y la fragilidad del paciente, así como su relación con mortalidad y hospitalización¹³. La fragilidad, por tanto, es más frecuente en pacientes con ERC avanzada (15-21%) que en la población general (3-6%)¹³. Esta prevalencia es especialmente elevada en pacientes en **hemodiálisis**, hasta del 73%¹⁴, y se ha asociado a múltiples resultados de salud adversos¹⁴⁻¹⁹. Los pacientes frágiles escogen con mayor frecuencia tratamiento conservador de su ERC avanzada¹⁴, y cuando entran en programa

de hemodiálisis presentan más caídas¹⁵, hospitalizaciones¹⁶ y mortalidad¹⁶⁻¹⁹. Esta fragilidad probablemente explica que menos del 25% de los pacientes en hemodiálisis acceden a lista de espera de trasplante en nuestro país²⁰. En un estudio multicéntrico estadounidense se identificó que el 21% de los candidatos que iniciaban el estudio de entrada en lista para TR eran frágiles, mientras que entre los finalmente incluidos solo lo eran un 12%²¹. A pesar de estas limitaciones, la edad y la comorbilidad de los receptores de TR han aumentado de forma progresiva, de modo que la edad por sí misma ha dejado de ser un límite para el trasplante, y se aceptan candidatos de más de 80 años²⁰.

Se estima que un 20% de los pacientes son frágiles en el momento del TR, con la disminución de la fuerza de presión y la baja actividad física como sus componentes más destacados²². Cuando un paciente se trasplanta siendo frágil, su riesgo de función retrasada del injerto está incrementado²³, así como el de tener una hospitalización más prolongada²⁴, o de reingresar tras el trasplante independientemente de su edad²⁵. Los pacientes frágiles tienen también mayor riesgo de fallecer después del trasplante, ajustando por otras variables de confusión^{26,27}. Utilizando como medida de fragilidad el fenotipo de Fried¹, el *Epidemiology Research Group in Organ Transplantation* del Hospital Johns Hopkins ha descrito que más del 50% de sus receptores de TR son frágiles (20%) o prefrágiles (32%)²⁷. Pero al mismo tiempo, aquellos que superan el TR tienen una mayor capacidad de mejorar su fragilidad tras el mismo. En un estudio prospectivo, el 22% de los candidatos a TR empeoraron su estado de fragilidad desde la evaluación y tras el TR, mientras que el 24,4% se convirtió en menos frágil. Los que aumentaron su estado de fragilidad mostraron más probabilidades de una duración de la estancia hospitalaria ≥ 2 semanas y también más mortalidad postrasplante²⁸. La fragilidad pretrasplante también se ha asociado con mayor deterioro cognitivo a medio plazo²⁹ y a una probabilidad mayor de intolerancia al tratamiento inmunosupresor²⁷. Esto puede ser especialmente relevante, dada la asociación existente entre fragilidad y alteración del sistema inmunitario³⁰⁻³² y su potencial implicación en la supervivencia del injerto y la individualización del tratamiento inmunosupresor en estos receptores. La inmunosenescencia, definida como un estado inmunitario alterado que predispone a infecciones y a cáncer³³⁻³⁵, se ha relacionado con el envejecimiento en receptores de TR³⁶. Estas células senescentes son capaces de secretar diversas proteínas, factores de crecimiento y citocinas, que contribuyen al estado inflamatorio que presentan estos pacientes mayores con enfermedad renal³⁷. Dado el perfil del candidato a trasplante renal actual, necesitamos investigar sobre mecanismos de acción, dosificación y farmacocinética de las diferentes drogas inmunosupresoras en pacientes inmunosenescentes, para mejorar el equilibrio entre la contención de la respuesta inmunitaria frente al aloinjerto y la adecuada respuesta en el caso de infección o cáncer.

Los candidatos a TR a menudo presentan múltiples comorbilidades, que podrían ser las responsables de este incremento en la mortalidad. De hecho, se han publicado experiencias españolas al respecto, donde se ha comprobado que la comorbilidad del receptor puede predecir el riesgo de mortalidad postrasplante^{38,39}. Sin embargo, la fragilidad tiene tanto peso en la mortalidad, que la comorbilidad solo

incrementa la mortalidad en los pacientes no frágiles⁴⁰. De los 177 candidatos a trasplante estudiados en el Hospital del Mar con la escala de Fried, 14 eran frágiles (7,9%) y 41 prefrágiles (23,2%). La fragilidad se asoció con mayor edad, sexo femenino, diabetes, un mayor índice de masa corporal y más tiempo en diálisis⁴¹. Además, datos posteriormente comunicados de esta cohorte confirmaron que el 30% de los pacientes que recibieron un injerto renal eran frágiles, presentando mayor mortalidad y pérdida del injerto tras el TR⁴².

Parece razonable pensar que intervenciones sobre la reserva funcional de los receptores antes del trasplante podrían mejorar los resultados postrasplante y, por ello, en la última revisión de las guías KDIGO para la evaluación de los candidatos a TR, se sugiere que se evalúe la fragilidad al momento de la inclusión, y de forma periódica, una vez en lista de espera⁴³.

Métodos

¿Cómo medir la fragilidad a los pacientes en lista de espera de trasplante? Una aproximación práctica

Históricamente, los nefrólogos no han sido muy partidarios de aplicar sistemas de puntuación, como sí lo han hecho otros especialistas como intensivistas, anestesiólogos o geriatras con los ASA, SOFA, APACHE, etc. La ERC (y mucho más la diálisis) ya estigmatiza bastante a los pacientes renales como para añadirles una etiqueta más. El problema es que algunos de estos scores sí se han aplicado a población renal y sí predicen resultados a largo plazo y, por tanto, identificar a pacientes en riesgo y mejorar –o revertir si es posible–, esta situación, se convierte en una obligación. Debe avanzarse un paso más allá del comentario en la historia clínica en el que, de una manera subjetiva, se plasma la impresión sobre si el paciente renal es frágil o no. De hecho, la fiabilidad del nefrólogo para identificar la fragilidad de los candidatos a TR puede fallar hasta en un 37% de los pacientes, sobre todo a expensas de la población mayor⁴⁴.

Como hemos mencionado anteriormente, existen diversas aproximaciones para caracterizar la fragilidad. La que considera la fragilidad como un fenotipo de mala función física se apoya fundamentalmente en medidas objetivas de fragilidad física (la fuerza de presión y la velocidad de la marcha). La escala más utilizada con esta orientación es la ya referida escala de Fried, descrita y validada en el *Cardiovascular Health Study* y que da lugar al fenotipo de fragilidad o *frailty phenotype*¹. A diferencia de este enfoque, que entiende la fragilidad como un estadio previo a la dependencia, otros entienden la fragilidad como consecuencia del acúmulo de comorbilidades, discapacidades, síntomas y alteraciones de las pruebas de laboratorio, así que su medición incluye la comorbilidad y la dependencia. Entre estos últimos, el *Frailty Index*, que entiende la fragilidad como un continuo e incluye en su versión original más de 70 ítems, es uno de los más utilizados, si bien luego se redujo a 40⁴⁵ y, posteriormente, se ha realizado una versión basada en pictogramas con el objetivo de facilitar su uso en clínica, el llamado *Clinical Frailty Scale*⁴⁶. La realización de algunas de las pruebas descritas es laboriosa y necesita de instrumentos auxiliares. Por este

Tabla 1 – Escalas y medidas de fragilidad utilizadas en pacientes con enfermedad renal crónica

Indicador	Componentes	Score	Fortalezas y limitaciones
Clinical Frailty Scale (CFS) ⁴⁴	Escala de 8 puntos basada en entrevista clínica. Tiene en cuenta: movilidad, energía, actividad física y funcionalidad.	De 1 (muy en forma) a 8 (frágil grave).	Subjetiva. No tiene en cuenta comorbilidades. Sí discapacidad.
Fenotipo físico de fragilidad (Fried) ¹	Cinco: pérdida de peso no intencionada, cansancio, inactividad física, debilidad, lentitud en la marcha.	De 1 a 5: 0 = robusto; 1-2 = intermedio; ≥ 3 = frágil.	Incluye componentes subjetivos y objetivos.
Indicador de fragilidad de Groningen ⁵²	Quince ítems: movilidad (4), autopercepción de estado físico (1), visión (1), audición (1), hidratación (1), morbilidad (1), cognición (1), psicosociales (5).	De 1 a 15.	Incluye componentes subjetivos y objetivos. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Indicador de fragilidad de Tilburg ⁵³	Quince ítems: físicos (8), psicológicos (4), sociales (3).	De 1 a 15.	Subjetivo. No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Frailty Index ⁴⁵	Acúmulo de déficits, incluyendo: comorbilidades, signos de enfermedad, discapacidades; incluye 40-70 déficits para evaluar.	De 0 a 1. Se calcula como el número de déficits del paciente/número total déficits evaluados.	Los déficits evaluados varían. Incluye comorbilidades y discapacidades.
Edmonton frail ⁵⁴	Ocho: cognición, estado general de salud, estado funcional de independencia, apoyo social, medicación, nutrición, ánimo, continencia, estado funcional actividades instrumentales.	De 0 a 17; > 7 = frágil.	Incluye componentes subjetivos y objetivos. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Escala FRAIL ⁴⁷	Cinco: cansancio, resistencia (subir un piso), ambulación (100 m), enfermedades (> 5), pérdida de peso (> 5%).	De 0 a 5: 0 = no frágil; 1-2 = pre-frágil; 3 = frágil.	Subjetiva. Incluye comorbilidades y discapacidad.
Cuestionario Strawbridged medida de fragilidad 1994 ⁵⁵	Dieciséis ítems que incluyen 4 campos: función física (4), nutrición (4), cognición (4), problemas sensorio (6).	Si puntúa ≥ 3 en cualquiera de ellos = problema o dificultad en ese componente. Frágil = dificultad en ≥ 2 componentes.	Subjetivo. No incluye comorbilidades ni discapacidad.
SF-12 PCS	Doce ítems sobre función física Subescala del <i>Kidney Disease Quality of Life-36</i> .	De 0 a 100 (cuanto más bajo, peor).	Subjetivo
SPPB ⁵⁶	Tres ítems: equilibrio, sedestación, velocidad marcha.	De 0 a 12.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Timed up and go ⁵⁷	Levantarse de la silla, caminar una distancia corta y volver a sentarse.	Score en segundos.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.
Velocidad en la marcha ⁵⁸	Tiempo en recorrer una distancia corta.	Score en segundos o metros por segundo.	No incluye comorbilidades ni discapacidad.

Adaptada de Harhay M.N., et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations⁵⁹.

motivo, se ha desarrollado como instrumento de cribado en la población general la escala **FRAIL**, fácil de aplicar (menos de dos minutos) y con preguntas que responde el paciente, sin pruebas físicas ni parámetros de laboratorio⁴⁷. Esta herramienta evalúa cinco componentes «*fatigue, resistance, aerobic, illnesses, loss of weight*» (FRAIL) y ha sido validada en distintos contextos clínicos⁴⁸⁻⁵⁰ y en población renal⁵¹.

La **tabla 1** recoge las escalas aplicadas a población renal en distintos estadios de enfermedad, con sus fortalezas y debilidades^{1,46,47,52-59}. La más utilizada ha sido la escala de Fried¹. Escoger entre una escala u otra va a depender de varios factores, fundamentalmente de tipo logístico. Por ejemplo, las escalas que rellena el propio paciente, según su percepción, como la *Kidney Disease Quality of Life Short Form Physical Component Subscale* (SF-12 PCS) son, obviamente, más fácilmente aplicables. Sin embargo, ante el nefrólogo que evalúa la

entrada en lista de espera de trasplante, el paciente se puede mostrar reacio a mostrar sus «debilidades», y en este caso, escalas puramente objetivas como la *Short Physical Performance Battery*⁵⁶ pueden ser más adecuadas, aunque habrá que tener en cuenta el tiempo y los recursos empleados en cada una de ellas.

Intervención: más allá de la utopía

La fragilidad, según hemos visto, es frecuente en los pacientes con ERC y, además, confiere un peor pronóstico en hemodiálisis. Si los pacientes entran en lista de espera de trasplante, ser frágil predice su evolución postrasplante. ¿Es por tanto la fragilidad una herramienta más para incluir o no a pacientes en lista de espera? ¿Debe aplicarse esta clasificación, como hacen los cardiólogos con el EuroSCORE, para ver si un paciente es

candidato a cirugía cardíaca?⁶⁰ Realmente este es un planteamiento equivocado. De hecho, incluso en pacientes frágiles, la única evidencia disponible al respecto es que el trasplante es mejor opción terapéutica que la diálisis. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en casi 20.000 receptores de TR con registro previo del cuestionario de salud SF-12 PCS identificó que aquellos en el último cuartil tenían peor supervivencia que los del primer cuartil a tres años (84 vs. 92%). Sin embargo, el beneficio del TR sobre la diálisis persistía en todos los cuartiles, incluso en los más frágiles⁶¹. Por tanto, identificar a los sujetos frágiles no solo tiene un propósito pronóstico, sino, y esto es lo más interesante, un propósito terapéutico. Hoy sabemos que se puede mejorar y/o revertir esta fragilidad. Que es posible intervenir.

El nivel de capacidad funcional de una persona predice resultados asociados con las intervenciones quirúrgicas electivas. Así nace el concepto de «prehabilitación»: un programa de terapia basada fundamentalmente en ejercicio, que pretende mejorar la capacidad funcional preoperatoria para mejorar la tolerancia al estresor próximo, derivando en mejores resultados después de la cirugía⁶²⁻⁶⁵. Además del ejercicio físico, dentro de la prehabilitación también se ha contemplado la optimización nutricional⁶⁴ o psicológica del paciente⁶⁵. Mejorar el estado funcional global preoperatorio es importante porque un estado funcional deficitario se asocia con resultados adversos peri- y postoperatorios, también en el TR⁶⁶. Se ha estudiado el efecto de la prehabilitación basada en el ejercicio en varias poblaciones quirúrgicas⁶⁷⁻⁶⁹. El aumento de actividad física y de la capacidad funcional antes de un importante estresor quirúrgico contribuye a una reducción en el tiempo de recuperación postoperatoria y a un retorno más rápido a la capacidad funcional previa⁶⁷⁻⁷⁰. Los esfuerzos para mejorar los resultados después del TR se han centrado típicamente en intervenciones posteriores al TR. Intervenir antes del TR puede ser más útil, dado que los candidatos suelen esperar meses y años, la llegada del riñón⁷¹. Intervenir después del TR con ejercicio puede no ser útil, dada la fuerte caída en la actividad física en el primer año tras el TR y el pobre cumplimiento del tratamiento de rehabilitación prescrito^{72,73}. En cambio, los candidatos a TR pueden estar más motivados a hacerlo, sabiendo que van a ser sometidos a una cirugía mayor en los próximos meses⁷⁴. Sólo un pequeño estudio ha evaluado la posibilidad de **prehabilitación para candidatos a TR**⁷⁵. La intervención consistió en sesiones semanales de fisioterapia en un centro de pacientes ambulatorios con ejercicios en casa. Con dificultad, por baja acogida, se incluyeron 18 participantes, 31% de ellos frágiles. Tras dos meses de prehabilitación, los participantes mejoraron su actividad física en un 64% ($p = 0,004$). Los participantes informaron de una alta satisfacción, mayor función física y energía, una resistencia sostenida, y una actitud mejor. En los cinco participantes que recibieron un TR durante el estudio, la duración de la estancia hospitalaria fue más corta que en los controles.

Sin embargo, la prehabilitación antes del TR es más difícil que en otras modalidades quirúrgicas, porque suele desconocerse la fecha del trasplante. Además, probablemente no todos los candidatos a TR serán capaces de asistir a sesiones semanales de prehabilitación en el centro, ya que se tienen que compaginar con los horarios de HD. Esto no debe ser impedimento para el intento, la reinención y la búsqueda constante

de opciones que mejoren el estado funcional de los pacientes renales. De hecho, hay programas de ejercicio para sujetos frágiles, de baja intensidad, que han mostrado sus beneficios en pacientes tanto en régimen ambulatorio y domiciliario como durante ingreso hospitalario por enfermedad aguda⁷⁶⁻⁷⁸.

Conclusiones

La fragilidad es una condición frecuente en pacientes renales, desde ERC avanzada hasta diálisis y TR. Ser frágil se asocia con peores resultados tras el trasplante. En candidatos a TR, medir la fragilidad puede facilitar el desarrollo de estrategias para revertirla en lista de espera y para minimizar la morbimortalidad peri y postoperatoria. Son necesarios estudios de intervención que permitan analizar si la intervención precoz puede mejorar estos resultados.

Financiación

MJPS y JP están financiados con el proyecto FIS-FEDER PI19/00037 del ISCIII.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen al Grupo Prometeo y a Novartis-Sandoz la iniciativa sobre el estudio de la fragilidad en candidatos a trasplante renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence of a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:146-56.
2. McMillan GJ, Hubbard RI. Frailty in older inpatients: what physicians need to know. *QJM.* 2012;105:1059-65.
3. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am.* 1999;83:1173-94.
4. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:722-7.
5. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *ScientificWorldJournal.* 2001;1:323-36.
6. Romero-Ortuño R, Walsh CD, Lawlor BA, Kenny RA. A Frailty Instrument for primary care: findings from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *BMC Geriatr.* 2010;10:1-12.
7. Rodríguez Mañas L, García-Sánchez I, Hendry A, Bernabei R, Roller-Wirnsberger R, Gabrovec B, et al. Key Messages for a Frailty Prevention and Management Policy in Europe from the ADVANTAGE JOINT ACTION Consortium. *J Nutr Health Aging.* 2018;22:892-7.
8. Weiss CO. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:39-52.
9. Arcos E, Pérez-Sáez JM, Comas J, Lloveras J, Tort J, Pascual J, et al. Assessing the Limits in Kidney Transplantation: Use of Extremely Elderly Donors and Outcomes in Elderly Recipients. *Transplantation.* 2020;104:176-83.
10. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:337-51.

11. Hubbard RE, Woodhouse KW. Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology*. 2010;11:635-41.
12. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107:87-92.
13. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68:135-42.
14. Bao Y, Dalrymple GM, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2014;172:1071-7.
15. McAdams-DeMarco MA, Suresh S, Law A, Salter ML, Gimenez LF, Jaar BG, et al. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14:224.
16. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2960-7.
17. Rodríguez Villarreal I, Ortega O, Hinojosa J, Cobo G, Gallar P, Mon C, et al. Geriatric assessment for therapeutic decision-making regarding renal replacement in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2014;128:73-8.
18. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter M, Boyarski B, Gimenez L, Jaar BGET-AL. Frailty as a Novel Predictor of Mortality and Hospitalization in Hemodialysis Patients of All Ages. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:896-901.
19. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, De Boer IH, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:912-21.
20. Organización Nacional de Trasplante, Memoria de Donación y Trasplante Renal. España 2019. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad.de.Donaci%C3%B3n.y.Trasplante.Renal.2019.pdf>.
21. Haugen CE, Chu NM, Ying H, Warsame F, Holscher CM, Desai NM, et al. Frailty and access to kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:576-82.
22. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017;101:2126-32.
23. Garonzik-Wang JM, Govindan P, Grinnan JW, Liu M, Ali HM, Chakraborti A, et al. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg*. 2012;147:190-3.
24. McAdams-DeMarco MA, King EA, Luo X, Haugen C, Di Brito S, Shaffer A, et al. Frailty Length of Stay, and Mortality in Kidney Transplant Recipients: A National Registry and Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2017;266:1084-90.
25. McAdams-DeMarco MA, Law A, Salter ML, Chow E, Grams M, Walston J, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:2091-5.
26. McAdams-DeMarco MA, Law A, King E, Orandi B, Salter M, Gupta N, et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15:149-54.
27. McAdams-DeMarco MA, Chu NM, Segev DL. Frailty and long-term post-kidney outcomes. *Curr Transplant Rep*. 2019;6:45-51.
28. McAdams-DeMarco MA, Isaacs K, Darko L, Salter ML, Gupta N, King EA, et al. Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2152-7.
29. Chu NM, Gross AL, Shaffer AA, Haugen CE, Norman SP, Xue QL, et al. Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:336-45.
30. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Thomas AG, Warsame F, Shaffer AA, Hauger CEET-AL. Frailty, inflammatory markers, and waitlist mortality among patients with end-stage renal disease in a prospective cohort study. *Transplantation*. 2018;102:1740-6.
31. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1268-71.
32. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8.
33. Heinbokel T, Hock K, Liu G, Edtinger K, Elkhali A, Tullius SG. Impact of immunosenescence on transplant outcome. *Transpl Int*. 2013;26:242-53.
34. George RP, Mehta AK, Perez SD, Winterberg P, Cheeseman J, Johnson B, et al. Premature T cell senescence in pediatric CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:359-67.
35. Bedi DS, Krenzien F, Quante M, Uehara H, Edtinger K, Liu G, et al. Defective CD8 signaling pathways delay rejection in older recipients. *Transplantation*. 2016;100:69-79.
36. McKay D, Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:700-8.
37. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fülöp T, Sauce D, et al. Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016;46:2286-301.
38. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A. A Novel Prognostic Index for Mortality in Renal Transplant Recipients After Hospitalization. *Transplantation*. 2005;79:337-43.
39. Hernández D, Sánchez-Fructuoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. A Novel Risk Score for Mortality in Renal Transplant Recipients Beyond the First Posttransplant Year. *Transplantation*. 2009;88:803-9.
40. Pérez Fernández M, Martínez Miguel P, Ying H, Haugen CE, Chu NM, Rodríguez Puyol DM, et al. Comorbidity Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *Am J Nephrol*. 2019;49:103-10.
41. Vera-Casanova M, Bach-Pascual A, Martínez-Sáez A, Castillo-Piña Y, Faura-Vendrell A, Redondo-Pachón D. Fragilidad y estado nutricional en el periodo pre-trasplante. ¿Existe relación? *Enferm Nefrol*. 2017;20:227-32.
42. Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Bach A, Vera M, Faura A, Junyent E, et al. La fragilidad durante el tiempo de espera para trasplante renal es un factor determinante de la supervivencia precoz después del trasplante. *Nefrología*. 2019;39(Suppl 1).
43. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. 2020;104:S11-3.
44. Salter ML, Gupta N, Massie AB, McAdams-DeMarco MA, Law AH, Jacob RL, et al. Perceived frailty and measured frailty among adults undergoing hemodialysis: a cross-sectional analysis. *BMC Geriatr*. 2015;15:52.
45. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DV, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173:489-95.
46. Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The Estimation of Relative Fitness and Frailty in Community-Dwelling Older Adults Using Self-Report Data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:M627-32.
47. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Geriatr Soc*. 2008;9:71-2.
48. Woo J, Leung J, Morley JE. Comparison of frailty indicators based on clinical phenotype and the multiple deficit approach in predicting mortality and physical limitation. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:1478-86.
49. Morley JE, Vellas B, van Kan AG, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392-7.

50. Malmstrom TD, Miller DK, Morley JE. A comparison of four frailty models. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:721–6.
51. Chao CT, Hsu YH, Chang PY, He YT, Ueng RS, Lai CF, et al. Simple self-report FRAIL scale might be more closely associated with dialysis complications than other frailty screening instruments in rural chronic dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2015;20:321–8.
52. Schuurmans H, Steverink N, Lindenberg S, Frieswijk N, Slaets JPJ. Old or frail: what tells us more? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:M962–5.
53. Gobbens RJ, Schols JM, van Assen MA. Exploring the efficiency of the Tilburg Frailty Indicator: a review. *Clin Interv Aging.* 2017;12:1739–52.
54. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton frail scale. *Age Ageing.* 2006;35:526–9.
55. Strawbridge WJ, Shema SJ, Balfour JL, Rigby HR, Kaplan GA. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53:59–16.
56. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49:M85–94.
57. Podsiadlo D, Richardson S. The timed «Up & Go»: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:142–8.
58. Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011;305:50–8.
59. Harhay MN, Rao MK, Woodside KJ, Johansen KL, Lentine KL, Tullius SG, et al. An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations. *Nephrol Dial Transpl.* 2020;35:1099–112.
60. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. <http://www.euroscore.org/>.
61. Reese PP, Shults J, Bloom RD, Mussell A, Harhay MN, Abt P, et al. Functional status, time to transplantation, and survival benefit of kidney transplantation among wait-listed candidates. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:837–45.
62. Cabilan CJ, Hines S, Munday J. The effectiveness of prehabilitation or preoperative exercise for surgical patients: a systematic review. *JB I Database System Rev Implement Rep.* 2015;13:146–87.
63. Myers JN, Fonda H. The Impact of Fitness on Surgical Outcomes: The Case for Prehabilitation. *Curr Sports Med Rep.* 2016;15:282–9.
64. Gillis C, Loisel SE, Fiore JF Jr, Awasthi R, Wykes L, Liberman AS, et al. Prehabilitation with Whey Protein Supplementation on Perioperative Functional Exercise Capacity in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer: A Pilot Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116:802–12.
65. Tsimopoulou I, Pasquali S, Howard R, Desai A, Gourevitch D, Tolosa I, et al. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:4117–23.
66. Nastasi AJ, McAdams-DeMarco MA, J, Ying H, Olorundare I, Warsame F, et al. Pre-Kidney Transplant Lower Extremity Impairment and Post-Kidney Transplant Mortality. *Am J Transplant.* 2018;18:189–96.
67. Arthur HM, Daniels C, McKelvie R, Hirsch J, Rush B. Effect of a preoperative intervention on preoperative and postoperative outcomes in low-risk patients awaiting elective coronary artery bypass graft surgery. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;133:253–62.
68. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised Prehabilitation in High-risk Patients Undergoing Elective Major Abdominal Surgery: A Randomized Blinded Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267:50–6.
69. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology.* 2014;121:937–47.
70. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobes S, Dupont A, Bretagnol A, et al. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320:368–78.
71. Cheng XS, Myers JN, Chertow GM, Rabkin R, Chan KN, Chen Y, et al. Prehabilitation for kidney transplant candidates: Is it time? *Clin Transplant.* 2017 Aug;31(8), <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.13020>.
72. Painter PL, Hector L, Ray K, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation.* 2002;74:42–8.
73. Greenwood SA, Koufaki P, Mercer TH, Rush R, O'Connor E, Tuffnell R, et al. Aerobic or Resistance Training and Pulse Wave Velocity in Kidney Transplant Recipients: A 12-Week Pilot Randomized Controlled Trial (the Exercise in Renal Transplant [ExeRT] Trial). *Am J Kidney Dis.* 2015;66:689–98.
74. Van Pilsom Rasmussen S, Konel J, Warsame F, Ying H, Buta B, Haugen C, et al. Engaging clinicians and patients to assess and improve frailty measurement in adults with end stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2018;19:8.
75. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Van Pilsom Rasmussen S, Schrack J, Haugen CE, Chu NM, et al. Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clin Transplant.* 2019;33:e13450.
76. Rodríguez-Mañas L, Laosa O, Vellas B, Paolisso G, Topinkova E, Oliva-Moreno J, et al. Effectiveness of a multimodal intervention in functionally impaired older people with type 2 diabetes mellitus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10:721–33.
77. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol.* 2020;20:101513, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513> [epub ahead of print].
78. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez de Asteasu ML, Lucia A, Galbete A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2019;179:28–36.