

Sarcopenia

Una entidad de relevancia clínica actual en adultos mayores

José R. Jauregui, Claudia Kecskes, Osvaldo Patiño, Carlos G. Musso, Ana Galich y Liliana Rodota

RESUMEN

La sarcopenia se define como la pérdida progresiva y gradual de la masa, la función y la fuerza del músculo esquelético que se presenta durante el proceso del envejecimiento. Todavía está en discusión hasta qué punto se puede considerar como un efecto deletéreo propio de la edad o como un síndrome geriátrico con repercusiones clínicas, daño funcional e incapacidad. Lo que es realmente fundamental es que la pérdida de la masa muscular esquelética contribuye a un mayor riesgo de discapacidad física, fragilidad, pérdida de la independencia, pobre calidad de vida, incremento en los costos para el cuidado de la salud y aumento en la tasa de mortalidad de las personas envejecidas. Su etiología es compleja y multifactorial. Recientemente diversos grupos de trabajo han centrado su interés en la investigación en el área de la sarcopenia, debido a las consecuencias que tiene en la salud y funcionalidad del adulto mayor. El objetivo de esta revisión es examinar la información disponible sobre la conceptualización, definición y métodos de diagnóstico de la sarcopenia. Se mencionan los métodos de determinación de la masa muscular esquelética por técnicas de imagen como la resonancia magnética y la absorciometría dual de energía de rayos X (DXA). Se considera su estimación a través de análisis de impedancia bioeléctrica y de ecuaciones de predicción. Se mencionan los puntos de corte que se han utilizado con mayor frecuencia para el diagnóstico de sarcopenia y, asimismo, se muestra su prevalencia en diversos estudios epidemiológicos y las propuestas de tratamientos actuales.

Palabras clave: sarcopenia, composición corporal, masa muscular esquelética, ecuaciones de predicción, puntos de corte, prevalencia, intervenciones.

SARCOPENIA. AN ENTITY OF CURRENT CLINICAL RELEVANCE IN ELDERLY

ABSTRACT

Sarcopenia is defined as the progressive and gradual loss of mass, function and strength of skeletal muscle that occurs during the aging process. It is still in discussion to what extent it should be considered a deleterious effect of age itself or a geriatric syndrome with negative clinical, functional impairment and disability. What is really important is that the loss of skeletal muscle mass contributes to increase the risk of physical disability, frailty, loss of independence, poor quality of life, increased costs for health care and increased mortality of the elderly. Its etiology is complex and multifactorial. Recently, several research groups have focused on the study of sarcopenia, due to the impact on health and functionality of the elderly. The aim of this review is to examine available information on the conceptualization, definition, and methods of diagnosis of sarcopenia. Also to describe methods for the determination of skeletal muscle mass by imaging techniques like MRI and dual energy absorptiometry X-ray (DXA). Its estimate is considered through analysis of bio-electrical impedance prediction equations. Additionally, we describe cutoff points that have been used more frequently for the diagnosis of sarcopenia, showing their prevalence in epidemiological studies and current treatment options.

Key words: sarcopenia, body composition, muscle mass, skeletal prediction equations, cut points, prevalence, interventions.

INTRODUCCIÓN

Durante el curso de la vida se producen diferentes cambios fisiológicos relacionados con el proceso del envejecimiento a nivel de la composición corporal (Tabla 1). Entre estos cambios, quizás el más importante sea la pérdida progresiva y gradual de la masa, la función y la fuerza del músculo esquelético. Desde hace más de una década se ha informado que esta pérdida contribuye al aumento de la fragilidad producida por pérdida de la capacidad física, grado de dependencia y riesgo de caídas en las personas ancianas.¹

Se ha informado que esa pérdida de masa muscular esquelética se incrementa entre 3-8% por década, a partir de los 30 años de edad, tasa que se acelera a partir de los 60 años.² Sin embargo, aún existe cierta discusión acerca de hasta qué punto se pueden considerar estos cambios como un efecto deletéreo propio de la edad, o si es un síndrome geriátrico con repercusiones clínicas, daño funcional e incapacidad física, como recientemente lo describen otros autores. Lo realmente importante es que la pérdida de la masa muscular esquelética primaria asociada al proceso

del envejecimiento contribuye a un mayor riesgo de discapacidad física, fragilidad, pérdida de la independencia, pobre calidad de vida, incremento en los costos para el cuidado de la salud y aumento en la tasa de mortalidad de los pacientes geriátricos.^{3,4}

Esta pérdida de masa muscular asociada a la edad y la consiguiente pérdida de fuerza y rendimiento muscular se denominó sarcopenia (de *sarx* = carne, *penia* = pérdida).^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

Se han descrito diversos factores que contribuyen de forma importante al desarrollo de la sarcopenia (Fig. 1).

Las causas para su desarrollo varían de acuerdo con la edad del individuo: a mayor edad mayor prevalencia, y los principales factores para considerar son los siguientes: genéticos, nutrición, actividad física, cambios hormonales y el papel de las citoquinas proinflamatorias.⁸⁻¹⁰

Los factores asociados principalmente a sarcopenia son, en primer lugar, la inmovilidad y la falta de uso muscular por sedentarismo, la falta de estimulación del ejercicio relacionada con el mejor aprovechamiento de los aminoácidos esenciales de la dieta en cantidad suficiente. Los sujetos que tienen más masa muscular sufren más pérdida

(hombres), pero si la utilizan adecuadamente son los que menos la pierden.¹¹ Los que tienen una ingesta adecuada de proteínas de alto valor biológico a lo largo de la vida y no sufren de malnutrición asociada a la edad tampoco pierden masa en la misma cuantía asociada a la edad. En suma, cuando hay factores que inclinan la balanza hacia la degradación proteica muscular, como el uso de corticoides crónicos, la inmovilidad, los estados proinflamatorios crónicos como las enfermedades de larga data (insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal, diabetes, etc.) o el exceso de leptina por disminución de la testosterona en hombres, entre otros, se favorece a nivel intracelular, y mediada por una enzima llamada NFkB, la degradación proteica, enzima que se activa vía la caspasa-8 o el ácido araquidónico y la inestabilidad de membrana consiguiente, lo que lleva a la falla de la célula muscular. La NFkB induce a las proteasas que desencadenan la degradación proteica. Por el contrario, la insulina y un metabolito de la leucina llamado HMB (beta hidroxibeta-metilbutirato)¹² regulan la síntesis proteica a través de la estimulación de la mTOR que a su vez estimula al ARN para que, a partir de aminoácidos, sintetice proteínas. También la cascada metabólica de la leucina a través del HMB genera colesterol que estabiliza la membrana celular y favorece el acople actina-miosina. El descenso de testosterona, estrógenos y hormona del crecimiento, si bien asociados a la edad, no han podido por sí solos demostrar que son la causa principal de sarcopenia. Su reposición tampoco favorece el aumento de la masa y la fuerza muscular como se esperaba.^{13,14}

TABLA 1. Cambios de la composición corporal durante el proceso del envejecimiento

. Masa libre de grasa (tejido magro)
. Masa muscular esquelética (sarcopenia)
. Agua corporal total
. Densidad mineral ósea
. Masa grasa

Fuente: Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55(12):716-24.⁷

DEFINICIÓN

Actualmente se define sarcopenia, de acuerdo con el Consenso europeo de 2010, como la disminución de la masa, la fuerza y el rendimiento muscular asociada a la edad. Se considera presarcopenia cuando solo hay disminución de la

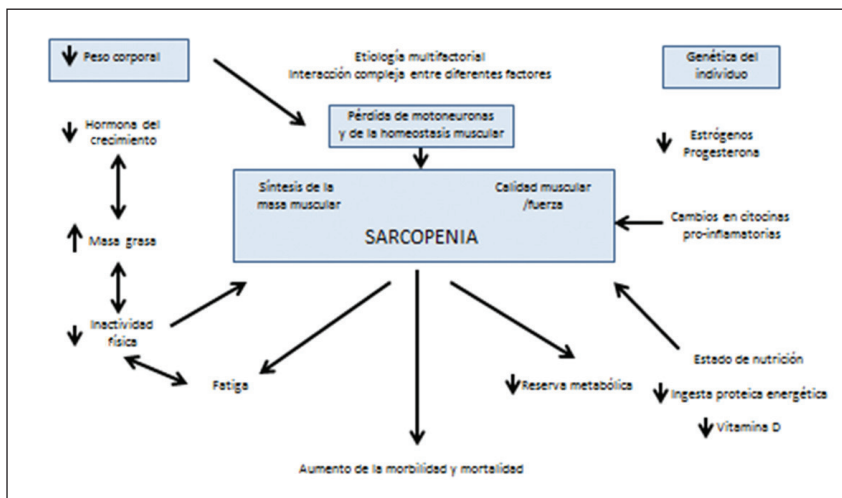


Figura 1. Factores que contribuyen al desarrollo de la sarcopenia.

masa; sarcopenia leve, cuando esta se asocia a disminución de la fuerza o disminución del rendimiento, y sarcopenia severa, cuando coinciden las tres situaciones. Se puede definir como sarcopenia primaria aquella que solo está asociada a la edad y secundaria la que está asociada al nivel de actividad, la disminución de la ingesta proteica o la concurrencia de enfermedades crónicas.¹⁵

Es importante distinguirla de la caquexia, y lo que más claramente lo hace es la acumulación de grasa intramuscular, así como su aumento porcentual en la composición corporal. La caquexia nunca tiene aumento de la grasa corporal, es una degradación completa de todos los componentes corporales.¹⁶

La fragilidad es un estado clínico relacionado con los siguientes síntomas: cansancio, pérdida de peso, debilidad, disminución de la fuerza de prensión palmar, disminución de la velocidad de la marcha y bajo nivel de actividad física. Obviamente comparte con la sarcopenia varias de estas características y la sarcopenia participa activamente en la fisiopatología de la fragilidad del anciano.¹⁷

Finalmente, otro cuadro descrito en ancianos es la denominada obesidad sarcopénica, en el cual hay disminución de masa, fuerza y rendimiento muscular, hay infiltración de grasa intramuscular o sobre todo hay un sobrepeso elevado que empeora la situación funcional de los pacientes. Recordemos que la obesidad *per se* es un factor de inflamación crónica, por lo que las cascadas de degradación proteica comentadas están estimuladas particularmente.¹⁸

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia descrita de la sarcopenia ajustada por edad y sexo de los individuos mayores de 60 años varía ampliamente, dependiendo de la definición, clasificación, población de referencia, técnica utilizada para medir o estimar masa muscular esquelética y de la metodología de cada estudio. Uno de los primeros trabajos que informó que el músculo esquelético se reduce en la vejez fue el de Gallagher y cols., en 1997.¹⁹ En ese estudio se examinaron 148 mujeres (80 afroamericanas y 68 caucásicas) y 136 hombres (72 afroamericanos y 64 caucásicos), quienes previamente habían participado en una investigación multiétnica sobre composición corporal. Los investigadores demostraron que en el grupo de adultos sanos existen cuatro variables que explican más de 80% de las diferencias de la masa muscular esquelética: estatura, peso, edad y sexo. Los autores observaron diferencias estadísticamente significativas en la masa muscular esquelética apendicular (ASM por sus siglas en inglés: *appendicular skeletal muscle*) de acuerdo con dos diferentes regiones anatómicas (piernas y brazos) evaluadas a través de absorciometría dual de energía de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés: *dual-energy X-ray absorptiometry*). Este trabajo, conocido como el estudio Rosetta, incluyó a un grupo de adultos jóvenes (18 y 40 años de edad) y posteriormente ha

sido usado como una referencia clásica para ayudar a definir valores de puntos de corte en la definición de la sarcopenia, basados sobre la comparación en la distribución de la masa muscular en personas jóvenes y en personas ancianas, y este criterio ha sido el más aceptado para conceptualizar la sarcopenia. Baumgartner y cols., en 1998, construyeron una clasificación de sarcopenia con base en la información del estudio Rosetta: los individuos con valores inferiores a dos desviaciones estándar por debajo de la media de distribución de la masa muscular esquelética fueron clasificados como sarcopénicos. El trabajo de Baumgartner y cols.²⁰ fue el primero en comunicar datos epidemiológicos de sarcopenia de una muestra proveniente de 883 ancianos en Nuevo México, y observó una prevalencia de 13.5% en individuos entre 61 y 79 años de edad, de 24% en aquellos entre 71 y 80 años y de 50% en los mayores de 80 años (Tabla 2). Varios trabajos publicados en años recientes han usado el mismo criterio para definir y comunicar la prevalencia de sarcopenia.²⁰⁻²²

DIAGNÓSTICO DE SARCOPENIA

El Consenso Europeo define las pruebas para diagnosticar masa, fuerza y rendimiento muscular, aconsejando cuáles serían útiles en la práctica diaria y cuáles en ambientes de investigación. De acuerdo con esto recomienda que, para medir masa en investigación, el metro patrón oro es la tomografía del tercio medio del muslo o la resonancia en su defecto; en segundo lugar, la absorciometría dual de absorción de rayos X (DXA), método indirecto de medición y, finalmente, la bioimpedanciometría corporal, método doble indirecto porque se calcula por fórmula a partir del agua y la grasa corporal total. En la práctica diaria se debe realizar el estudio antropométrico de la persona y se promueve la medición del diámetro de la pantorrilla medido a 8 cm por debajo de la espina tibial anterior, con un punto de corte de 40.5 cm.^{3,23,24}

La fuerza muscular se mide con un dinamómetro de mano (*hand grip*) o con la medición de la flexoextensión de la rodilla en investigación. También se promueve la medición del pico flujo espiratorio como medida de correlación.^{25,26}

El rendimiento muscular se mide en la práctica con pruebas de valoración funcional como la velocidad de la marcha, el levantamiento de una silla, subir escalones, o pruebas combinadas como la batería corta de evaluación

TABLA 2. Prevalencia de sarcopenia (%) resumida del trabajo de Baumgartner de Nuevo México

Edad	Hombres	Mujeres
< 70 AÑOS	13.5-16.9	23.1-24.1
> 70 AÑOS	35.2	40.5
> 80 AÑOS	52.6-57.6	43.2-60

física de Guralnik. En sets de investigación se trabaja con protocolos estandarizados como el de Takai para medir potencia y rendimiento.^{11,27-29}

Los métodos de evaluación de la composición corporal que permiten determinar la masa libre de grasa son los de primera elección para diagnosticar sarcopenia. Para establecer cuál de las técnicas de evaluación se adapta mejor a la práctica clínica y a la investigación, se deben conocer los diversos métodos de evaluación. Los estudios de composición corporal por técnicas de imagen permiten evaluar tanto la masa libre de grasa, como la masa muscular esquelética a través de métodos de imagen como: resonancia magnética (Fig. 2), tomografía computarizada (TC) y DXA.

Cada uno de estos métodos ha sido recomendado por expertos en composición corporal, nutrición y geriatría para la identificación de la sarcopenia. Por otro lado, también de forma indirecta, se puede estimar la masa muscular esquelética a través del desarrollo de ecuaciones de predicción. Baumgartner desarrolló y probó una aproximación metodológica para estimar masa muscular esquelética relativa (MMER), en adultos mayores en quienes se evaluó su composición corporal por DXA y se usaron ecuaciones que fueron validadas a través de estudios de validación cruzada para predecir masa muscular; se emplearon los valores de la masa muscular esquelética del antes mencionado estudio Rosetta. En este trabajo se definieron los valores de punto de corte de sarcopenia. Los autores dividieron su muestra (199 personas) en un grupo para el desarrollo de la ecuación (n = 149) y otro para su validación cruzada (n = 50). En la tabla 3 se muestra la ecuación desarrollada para predecir masa muscular esquelética apendicular (ASM por sus siglas en inglés). Para la definición de la sarcopenia fue necesario tener una medición de masa muscular relativa, ya que la masa muscular absoluta correlaciona fuertemente con la estatura, por lo que el resultado de la MMEA (kg) se ajustó por estatura y se obtuvo el índice de masa muscular esquelética relativa (IMMER): $IMMER = MMEA \text{ (kg)} / \text{estatura (m)}^2$.^{2,3,23,24,30}

Merece especial atención mencionar cómo se describió, en diagnóstico, al grupo europeo que recientemente publicó un consenso para la definición y el diagnóstico de la sarcopenia. Dicho grupo, denominado European Working Group

on Sarcopenia in Older People (EWGSOP), estableció el considerar los siguientes criterios de evaluación para hacer diagnóstico de sarcopenia:¹⁵

- 1) Masa muscular disminuida
- 2) Fuerza muscular disminuida
- 3) Capacidad física disminuida.

El Consenso define la sarcopenia como un síndrome caracterizado por una pérdida progresiva y generalizada de la masa muscular esquelética con riesgo para el desarrollo de efectos adversos como: discapacidad física, pobre calidad de vida y aumento en el riesgo de mortalidad.^{38,39} En el documento se reconoce que, mientras que la sarcopenia se ha observado, principalmente, entre personas ancianas, también se puede presentar en adultos jóvenes, por lo que sugieren clasificarla como primaria y secundaria (Tabla 4).

TABLA 3. Indicadores y puntos de corte para la estimación de sarcopenia

- Masa magra apendicular/estatura ² (MMA/E ²) (Hombres = 7.26 kg/m ² y Mujeres = 5.45 kg/m ²)
- Masa libre de grasa (MLG) (Hombres = 47.9 kg y Mujeres = 34.7 kg)
- Masa muscular/masa corporal total (Hombres = 31.5% y Mujeres = 22.1%)
- Masa muscular total/estatura ² (MMT/E ²) (Hombres = 8.50 kg/m ² y Mujeres = 5.75 kg/m ²)
- 3% de pérdida de masa magra apendicular

TABLA 4. Clasificación de sarcopenia. Categorías de la sarcopenia de acuerdo con la clasificación del grupo del Consenso Europeo para la definición de sarcopenia

Categorías	
Primaria	
Relacionada con la edad	No hay cura demostrable, salvo el envejecimiento
Secundaria	
Relacionada con la actividad física	Sedentarismo, reposo en cama prolongado, condición física deteriorada
Asociada a enfermedad	Falla orgánica avanzada Enfermedad inflamatoria Neoplasias
Relacionada con la nutrición	Ingesta inadecuada de energía y/o proteínas Mala absorción Trastornos gastrointestinales Uso de medicamentos que causen anorexia

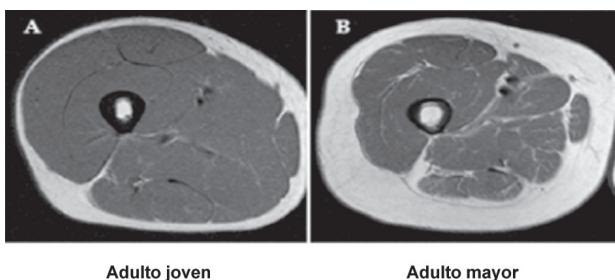


Figura 2. Mioesteatosis senil en corte tomográfico

TABLA 5. Grados de sarcopenia de acuerdo con el Consenso Europeo

Etapa	Masa muscular	Fuerza muscular	Capacidad física
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	↓
Sarcopenia severa	↓	↓	o ↓

De igual forma, el Consenso subraya la importancia de considerar los diferentes estadios de la sarcopenia, los cuales reflejan su severidad y sugieren etapas de presarcopenia, sarcopenia y sarcopenia severa (Tabla 5).

El Consenso también considera la asociación de la sarcopenia con otros síndromes como la caquexia, la fragilidad y otras condiciones como la obesidad sarcopénica. En el documento de trabajo del Consenso se revisaron las técnicas de evaluación de la masa y de la fuerza muscular, así como las pruebas de evaluación de la capacidad física. La fuerza se puede medir mediante un dinamómetro, con el cual se mide la fuerza de prensión o agarre, o también se evalúa a través de la fuerza de flexión y extensión de rodilla. Para la capacidad o rendimiento físico se recomienda el uso de distintas pruebas, como la velocidad de la marcha (que es parte de la prueba: SPPB [*short physical performance battery*]) según la cual se hace caminar al paciente una cierta distancia y, con la ayuda de un cronómetro, se mide el tiempo en que lo hace. En otra prueba se evalúan movimientos pidiéndole al individuo sentado que se levante, camine de ida y vuelta y se vuelva a sentar. Los resultados de estas pruebas reflejan la habilidad que tiene el paciente para desarrollar o no, actividades cotidianas asociadas a la pérdida de la masa muscular. Finalmente, el grupo de Consenso propone un algoritmo para la detección de pacientes en riesgo de desarrollar sarcopenia, el cual se recomienda aplicar en la práctica clínica (Fig. 3),

donde se considera el punto de corte de la velocidad de la marcha 0.8 m/seg., y la fuerza de prensión palmar con una disminución del 20% respecto a los pares, y corregida por índice de masa corporal.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Las intervenciones terapéuticas están a la fecha claramente basadas en la indicación de soporte nutricional adecuado y ejercicios que estimulen el aumento de la masa y fuerza muscular. Se recomienda una ingesta diaria de al menos 0.8 g/kg/día de proteínas, idealmente entre 1.2 y 1.5, repartidas en partes iguales a lo largo del día, puesto que se evidenció la relación entre esto y la mejor utilización del músculo de los aminoácidos de la ingesta en relación con la actividad física.^{31,35} Estas proteínas deben ser en su gran mayoría de alto valor biológico (de origen animal) y aportar leucina en cantidades apropiadas. Se recomienda, a su vez, el aporte de al menos 800 UI/d de vitamina D₃, lo que ha demostrado también aumentar el rendimiento celular en la síntesis proteica, además de las evidencias ya conocidas de aumentar la potencia muscular y la disminución que esto conlleva de caídas en los ancianos. Actualmente se dispone de productos de soporte nutricional orales con 3 gramos de HMB (dosis diaria útil) para suplementar este estimulante de la síntesis proteica. Los programas de ejercicios recomendados dependen de la severidad de la sarcopenia del paciente, pero todos se basan en los mismos principios. Deben ser de resistencia, se debe empezar con cargas al 40% de la máxima tolerada para cada grupo muscular, al menos dos veces por semana, más una vez de ejercicios aeróbicos para mejorar la capacidad aeróbica y aumentar la extracción periférica de oxígeno, lo que permite poder progresar en el volumen de actividad. Es importante que entre serie y serie haya un descanso de 2 minutos (si no se produce agotamiento muscular rápido) y las series deben ser de muchas repeticiones cada vez (de 8 a 15). Este modelo de

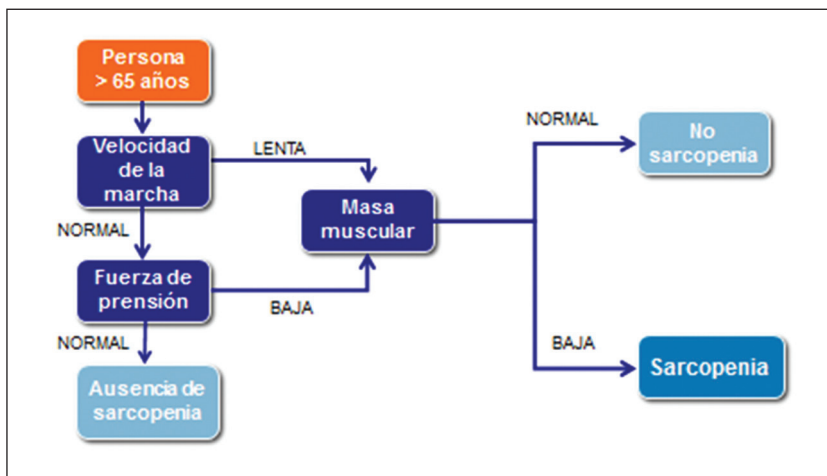


Figura 3. Algoritmo diagnóstico del Consenso Europeo.

trabajo ha demostrado respuestas similares a la de adultos más jóvenes, solo que a menor carga. Como se describió más arriba, los ejercicios deben tener relación con los horarios de ingesta proteica: estos no deben hacerse a más de 2 horas antes o después de la ingesta.^{12,36-52}

CONCLUSIÓN

La sarcopenia se ha definido como la pérdida de la masa, la función y la fuerza del músculo esquelético, a través del proceso del envejecimiento. Es una condición clínica que recientemente ha cobrado interés, por lo que es importante tener una clara definición y conocer los métodos diagnósticos y los puntos de corte de la masa muscular esquelética para su identificación, a través de

técnicas de estudio de la composición corporal, y a su vez ya tenemos diferentes intervenciones terapéuticas que podemos utilizar. Diversos informes epidemiológicos indican que la sarcopenia es más prevalente en las mujeres que en los hombres y que se asocia a un mayor riesgo de pérdida de capacidad funcional, movilidad e independencia; por lo que es importante conocer su prevalencia y formas de prevención. Se recomienda conocer los lineamientos del Consenso Europeo para el diagnóstico de la sarcopenia, con la finalidad de que se efectúe una oportuna detección de esta condición en los ancianos, que permita mejorar tanto su funcionalidad como su calidad de vida con las intervenciones terapéuticas hasta hoy conocidas.

REFERENCIAS

- Dutta C. Significance of sarcopenia in the elderly. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):992S-993S.
- Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(6):408-19.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159(4):413-21.
- Bunout D, de la Maza MP, Barrera G, et al. Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australas J Ageing*. 2011;30(2):89-92.
- Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769-74.
- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, et al. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
- Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(12):M716-24.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, et al. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):M373-80.
- Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007;297(16):1772-4.
- Van Kan GA, Cderbaum JM, Cesari M, et al. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):834-46.
- Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-9.
- Paddon-Jones D, Keech A, Jenkins D. Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11(4):442-50.
- Weitzel LR, Sandoval PA, Mayles WJ, et al. Performance-enhancing sports supplements: role in critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(10 Suppl):S400-9.
- Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2007;62(1):125-31; discusión 131-2.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
- Argilés JM, Anker SD, Evans WJ, et al. Consensus on cachexia definitions. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(4):229-30.
- Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):271-6.
- Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):693-700.
- Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):229-39.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63. Errata en: *Am J Epidemiol*. 1999;149(12):1161.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, et al. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(6):625-30.
- Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D, et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med*. 2003;25(3):226-31. Errata en: *Am J Prev Med*. 2004;27(3):265.
- Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol*. 2000;89(2):465-71.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-96.
- Guralnik JM. Assessment of physical performance and disability in older persons. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;5:S14-6.
- Guralnik JM, Branch LG, Cummings SR, et al. Physical performance measures in aging research. *J Gerontol*. 1989 Sep;44(5):M141-6.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221-31.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med*. 1995;332(9):556-61.
- Guralnik JM, Yanagishita M, Schneider EL. Projecting the older population of the United States: lessons from the past and prospects for the future. *Milbank Q*. 1988;66(2):283-308.
- Lee SJ, Janssen I, Heymsfield SB, et al. Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1215-21.
- Casperson SL, Sheffield-Moore M, Hewlings SJ, et al. Leucine supplementation chronically improves muscle protein synthesis in older adults consuming the RDA for protein. *Clin Nutr*. 2012;31(4):512-9.
- Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1630-7.
- Dillon EL, Volpi E, Wolfe RR, et al.

- Amino acid metabolism and inflammatory burden in ovarian cancer patients undergoing intense oncological therapy. *Clin Nutr.* 2007;26(6):736-43.
34. Drummond MJ, Dickinson JM, Fry CS, et al. Bed rest impairs skeletal muscle amino acid transporter expression, mTORC1 signaling, and protein synthesis in response to essential amino acids in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(9):E1113-22.
35. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr.* 2010;29(1):18-23.
36. Paddon-Jones D. Interplay of stress and physical inactivity on muscle loss: Nutritional countermeasures. *J Nutr.* 2006;136(8):2123-6.
37. Paddon-Jones D, Abernethy PJ. Acute adaptation to low volume eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(7):1213-9.
38. Paddon-Jones D, Børsheim E, Wolfe RR. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J Nutr.* 2004;134(10 Suppl):2888S-2894S; discusión 2895S.
39. Paddon-Jones D, Keech A, Lonergan A, et al. Differential expression of muscle damage in humans following acute fast and slow velocity eccentric exercise. *J Sci Med Sport.* 2005;8(3):255-63.
40. Paddon-Jones D, Leveritt M, Lonergan A, et al. Adaptation to chronic eccentric exercise in humans: the influence of contraction velocity. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85(5):466-71.
41. Paddon-Jones D, Muthalib M, Jenkins D. The effects of a repeated bout of eccentric exercise on indices of muscle damage and delayed onset muscle soreness. *J Sci Med Sport.* 2000;3(1):35-43.
42. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):86-90.
43. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Aarsland A, et al. Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(4):E761-7.
44. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4836-41.
45. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cresson DL, et al. Hypercortisolemia alters muscle protein anabolism following ingestion of essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(5):E946-53.
46. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, et al. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol.* 2006;41(2):215-9.
47. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. The catabolic effects of prolonged inactivity and acute hypercortisolemia are offset by dietary supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1453-9.
48. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4351-8.
49. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;286(3):E321-8.
50. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, et al. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1562S-1566S.
51. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD, et al. Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1558S-1561S.
52. Paddon-Jones D, Wolfe RR, Ferrando AA. Amino acid supplementation for reversing bed rest and steroid myopathies. *J Nutr.* 2005;135(7):1809S-1812S.