

ÍNDICE DE SARCOPENIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR AGUDIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

MANUEL D. WARNKEN-MIRALLES¹, FRANCISCO LÓPEZ-GARCÍA^{1,2}, LUCÍA ZAMORA-MOLINA³,
MARÍA J. SOLER-SEMPERE³, ISABEL PADILLA-NAVAS³, EDUARDO GARCÍA-PACHÓN³

¹Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, ²Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, ³Sección de Neumología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

Resumen La presencia de sarcopenia (pérdida de masa y función muscular) implica peor pronóstico. Sin embargo, su diagnóstico es complejo y no se realiza en la atención clínica habitual. Se ha propuesto un biomarcador como estimador subrogado de la masa muscular esquelética, el denominado índice de sarcopenia ([creatinina sérica/cistatina C] x100) que se asocia a características pronósticas en diversas enfermedades incluyendo pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable. El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar de forma prospectiva la potencial información clínica y pronóstica de este biomarcador en agudización de la EPOC. Se trata de un estudio prospectivo, durante un año, de los pacientes consecutivos que ingresan por agudización de su EPOC. Se incluyeron 89 pacientes, 70 varones (79%) y 19 mujeres (21%). Aquellos con valores disminuidos del índice de sarcopenia tenían más disnea y requerían una internación más prolongada. En el análisis de correlación se obtuvo valores con significación estadística del índice con FEV1 ($r = 0.23$), PaCO₂ ($r = -0.30$) y bicarbonato ($r = -0.31$), y con la disnea ($r = -0.25$) y la duración del ingreso ($r = -0.30$). En los ingresados por agudización de la EPOC el índice de sarcopenia se relacionó con características pronósticas, de modo que los valores inferiores se asociaron a mayor duración de la internación, más disnea y mayor afectación funcional. Al tratarse de un índice asociado a la masa muscular, su determinación podría identificar a pacientes a incluir en un plan terapéutico diferenciado.

Palabras clave: cistatina C, creatinina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pronóstico

Abstract *Sarcopenia index in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.* Sarcopenia (loss of muscle mass and function) implies a worse prognosis. However, its diagnosis is complex and is not made in routine clinical care. A biomarker has been proposed as a surrogate estimator of skeletal muscle mass, the so-called sarcopenia index ([serum creatinine/cystatine C] x100) which is associated with prognostic features in various diseases including patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim of our study was to prospectively evaluate the potential clinical and prognostic information of this biomarker in COPD exacerbation. This is a one-year prospective study of consecutive patients admitted for COPD exacerbation. A total of 89 patients, 70 men (79%) and 19 women (21%) were included. Those with lower values of the sarcopenia index had a higher level of dyspnoea and a longer hospitalization. In the correlation analysis, the index had statistically significant values with FEV1 ($r = 0.23$), PaCO₂ ($r = -0.30$), bicarbonate ($r = -0.31$), dyspnoea ($r = -0.25$) and length of admission ($r = -0.30$). In patients admitted for COPD exacerbation, the sarcopenia index was related to prognostic characteristics, so that lower values were associated with longer duration of hospital admission, more dyspnoea and greater functional impairment. As this is an index associated with muscle mass, its determination may identify patients who could be the subject of a differentiated therapeutic plan.

Key words: cystatin C, creatinine, chronic obstructive pulmonary disease, prognosis

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La sarcopenia es un importante indicador pronóstico, pero muy compleja de medir. Se ha propuesto el índice de sarcopenia como marcador subrogado.
- En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable es un índice con valor pronóstico.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Un índice de sarcopenia bajo en pacientes ingresados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada se asocia a peor situación clínica y mayor duración de los días de internación.

La sarcopenia es una enfermedad que se caracteriza por pérdida de la masa muscular y disminución de la función muscular¹. Los pacientes con sarcopenia tienen, en general, una menor supervivencia, de modo que puede empeorar el pronóstico en otras enfermedades. Se sugiere que su reconocimiento precoz podría permitir intervenciones terapéuticas y, como consecuencia, mejoras en los resultados de salud². Sin embargo, su diagnóstico es complejo y no se realiza en la atención clínica habitual porque se requiere equipos, gasto, tiempo y personal, para realizar técnicas de imagen (resonancia magnética, tomografía computarizada o impedancia bioeléctrica) y de medida de la fuerza¹.

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede existir disfunción muscular esquelética, con o sin pérdida de masa muscular, que afecta a la capacidad de ejercicio de los pacientes, la calidad de vida y el pronóstico³. De hecho, se ha comprobado que en aquellos con EPOC la prevalencia de sarcopenia era muy superior a los individuos control, mientras que en otras alteraciones crónicas su presencia parecía estar asociada más a estilos de vida y alimentación que a la propia enfermedad⁴. Se ha descrito sarcopenia en el 14.5% de los pacientes con EPOC estable⁵ y en cerca de la mitad con EPOC agudizada⁶.

Dada la dificultad para determinar la sarcopenia en la práctica clínica habitual, Kashani y col.⁷ propusieron un biomarcador como estimador subrogado de la masa muscular esquelética, el denominado índice de sarcopenia ($[\text{creatinina sérica}/\text{cistatina C}] \times 100$). La creatinina es una sustancia que se produce por el metabolismo muscular y sus niveles disminuyen en pacientes con sarcopenia^{8,9}, su determinación aislada parece tener un ligero valor pronóstico en los que padecen EPOC¹⁰. Por el contrario, la cistatina C, un inhibidor de la cistatina proteinasa, se produce en todas las células nucleadas del cuerpo y sus niveles séricos están determinados por el índice de filtración glomerular pero no dependen del metabolismo celular⁹.

En las investigaciones iniciales se describió que el índice de sarcopenia se asociaba a la mortalidad en pacientes críticos y permitía estimar datos de masa muscular en los trasplantados pulmonares^{7,11}. Posteriormente, en aquellos ingresados en cuidados intensivos se obtuvo que el índice de sarcopenia fue predictor de la masa muscular y se correlacionaba con la duración del ingreso¹². La ratio entre la creatinina y la cistatina C se ha analizado también en otras circunstancias clínicas. Así, se ha descrito su relación con el aumento de los efectos adversos de la quimioterapia en los tratados por cáncer de pulmón¹³ y el mayor riesgo de fracturas en diabéticos¹⁴.

Un estudio ha evaluado este índice en pacientes con EPOC estable¹⁵. Incluyó 65 pacientes y 18 sujetos sanos y se describió un menor valor del índice de sarcopenia en los pacientes y una relación entre este índice y características clínicas como el FEV1 o la disnea. El índice de sarcopenia en la EPOC estable fue un predictor independiente de la hospitalización¹⁵.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar de forma prospectiva la potencial información clínica y pronóstica de este biomarcador en pacientes que ingresan por agudización de la EPOC.

Materiales y métodos

Es un estudio prospectivo que incluyó a los pacientes consecutivos que ingresaron por agudización de EPOC durante un año, entre 01/07/2019 y 30/06/2020. El estudio fue aprobado por el comité ético local y los pacientes se incluían tras la aceptación para participar en el estudio y la firma del consentimiento informado. Cuando los individuos precisaron más de un ingreso, solo se registraron los datos del primero de ellos en el período de inclusión. Para establecer el diagnóstico de EPOC se exigía una edad ≥ 40 años, historia de tabaquismo de al menos 10 paquetes/año y una espirometría forzada con la ratio FEV1/FVC < 0.7 post-broncodilatador. Se excluyeron los casos en los que no se pudo determinar los niveles de cistatina C. Al tratarse de un estudio orientado a la práctica clínica real no se excluyeron aquellos con insuficiencia renal u otras alteraciones.

Se incluyeron las características antropométricas, edad, sexo, historia de tabaquismo, grado de disnea, resultados de función pulmonar y el tratamiento recibido para su EPOC. Se determinó el número de exacerbaciones graves en el año previo al ingreso (exacerbaciones que requirieron un ingreso o asistencia en urgencias hospitalarias). Se definió paciente exacerbador grave al que sufrió al menos una de estas exacerbaciones en el año previo. La disnea basal se valoró con la escala modificada del *Medical Research Council*¹⁶ (mMRC). Se calculó el índice BODEx (índice de más corporal, grado de obstrucción, disnea y exacerbaciones)¹⁷, la medida de la comorbilidad con el índice de Charlson modificado¹⁸ y el índice de masa corporal (peso [kg]/altura² [m]). Se registró la duración del ingreso y el fallecimiento durante el ingreso si se producía. Los valores de laboratorio de los parámetros de bioquímica sérica y hematología se obtuvieron de la primera muestra de sangre para el análisis clínico habitual. La creatinina sérica se determinó por métodos cinéticos estándar (Vitros 7600, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, EE.UU.). La cistatina C se determinó en la misma muestra que la creatinina

sérica mediante nefelometría (BN Prospect System, Siemens Healthineers, Malvern, PA, EE.UU.). Las muestras de sangre arterial para gasometría se obtuvieron según práctica clínica habitual y se procesaron mediante el analizador ABL 90 Flex Plus (Radiometer Medical, Copenhagen, Dinamarca). El índice de sarcopenia se calculó siguiendo la siguiente ecuación: (creatinina sérica/cistatina C sérica) x 100. Se consideró el nivel del índice sarcopenia bajo para los valores inferiores al primer cuartil de la muestra¹⁵.

Los datos de las variables categóricas se presentan como número y porcentaje, y las variables continuas como medias y desviación estándar. La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre grupos de variables categóricas se analizaron con la prueba de chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney y las posibles correlaciones mediante los test de Pearson o Spearman, según correspondiera. Para la comparación de varios grupos se utilizó el análisis de la varianza. Para identificar las variables independientes se empleó la regresión lineal múltiple. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa SPSS versión 22 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.) y el paquete estadístico R (<https://www.r-project.org/>). Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

En el período del estudio ingresaron 96 pacientes por exacerbación de su EPOC. Se excluyeron 7 en los que no se pudo determinar el valor de la cistatina C sérica. Ninguno recibía tratamiento con diálisis. Finalmente fueron incluidos 89 pacientes, 70 varones (79%) y 19 mujeres (21%). En la Tabla 1 se detallan sus características y los resultados de las variables analizadas. Los resultados del índice de sarcopenia eran diferentes en función del sexo; las mujeres presentaban valores significativamente inferiores de este índice en comparación con los varones (en media \pm desviación estándar: 64.9 ± 11.7 vs. 77.7 ± 16.6 ; $p = 0.002$).

El índice de sarcopenia era significativamente diferente en los distintos niveles de disnea medido por el mMRC ($p = 0.008$) (Figura 1). Al comparar el grupo con valor disminuido del índice de sarcopenia (62 en esta serie, valor del primer cuartil) con el resto de los pacientes se observaron diferencias significativas en variables como la disnea, la hipercapnia y la duración del ingreso (detallado en Tabla 2).

En el análisis de correlación del índice de sarcopenia con las variables de interés clínico (Tabla 3) se obtuvieron valores con significación estadística en parámetros funcionales como el FEV1, PaCO₂ y el bicarbonato de la muestra de gasometría arterial, y variables clínicas como la disnea y la duración del ingreso. El grado de correlación de este índice con la disnea era muy intenso en el subgrupo de mujeres ($r = -0.72$, $p = 0.001$). Para el resto de correlaciones, el valor era débil. En el análisis multivariado, la relación entre índice de sarcopenia y PaCO₂ era independiente de la edad o el FEV1.

TABLA 1.– Características de los pacientes

Variables	Valores
Número	89
Edad, años	72 + 10
Fumadores activos, n (%)	29 (33%)
Tabaquismo, paquete/años	60 + 28
Exacerbadores graves, n (%)	54 (61%)
Número de exacerbaciones	1.8 + 1.9
Disnea (mMRC)	2.4 + 0.8
Corticoides inhalados	58 (65%)
Charlson modificado	2.1 + 1.1
BODEx	4.5 + 1.9
FEV1 (% del teórico)	43 + 14
Índice de masa corporal	26.7 + 5.4
Creatinina, mg/dl	0.91 + 0.33
Cistatina C, mg/l	1.24 + 0.43
Índice de sarcopenia	74.9 + 16.5
Duración ingreso (días)	6.2 + 4.1
Fallecimiento, n	3
pH	7.39 + 0.06
PaCO ₂ , mmHg	52 + 15
Bicarbonato, mmol/l	30.8 + 5.7
Acidemia al ingreso, n (%)	16 (18%)
Hipercapnia (%)	55 (62%)

mMRC: Medical Research Council; BODEx: índice de masa corporal, grado de obstrucción, disnea y exacerbaciones; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo

Valores expresados en media +DE salvo otra indicación

Discusión

Este estudio del índice de sarcopenia, biomarcador subrogado de la masa muscular, muestra resultados de notable interés en pacientes ingresados por agudización de EPOC. Los valores inferiores de este índice se asocian a una mayor duración de la hospitalización, mayor disnea basal y mayor afectación funcional, reflejada en menor FEV1 y aumento de la PaCO₂ y del bicarbonato. La sarcopenia se observa con mucha frecuencia en pacientes con EPOC, pero es complejo disponer de métodos estandarizados para su medición práctica¹⁹, por este motivo, disponer de este índice podría ser especialmente útil.

En un estudio en pacientes con EPOC en situación estable, Amado y col.¹⁵ observaron que éstos tenían valores del índice de sarcopenia inferiores a los controles y que se asociaban a la intensidad de la disnea, al mayor riesgo de exacerbación y a menor FEV1. Nuestro estudio complementa el mencionado de Amado y col.¹⁵ en una población que puede precisar un cuidado diferenciado por su mayor fragilidad y riesgo, los pacientes con EPOC que requieren ser hospitalizados. En promedio, los valores del índice de sarcopenia en nuestros pacientes con EPOC

Fig. 1.- Índice de sarcopenia y disnea basal según la escala mMRC: Medical Research Council modificada

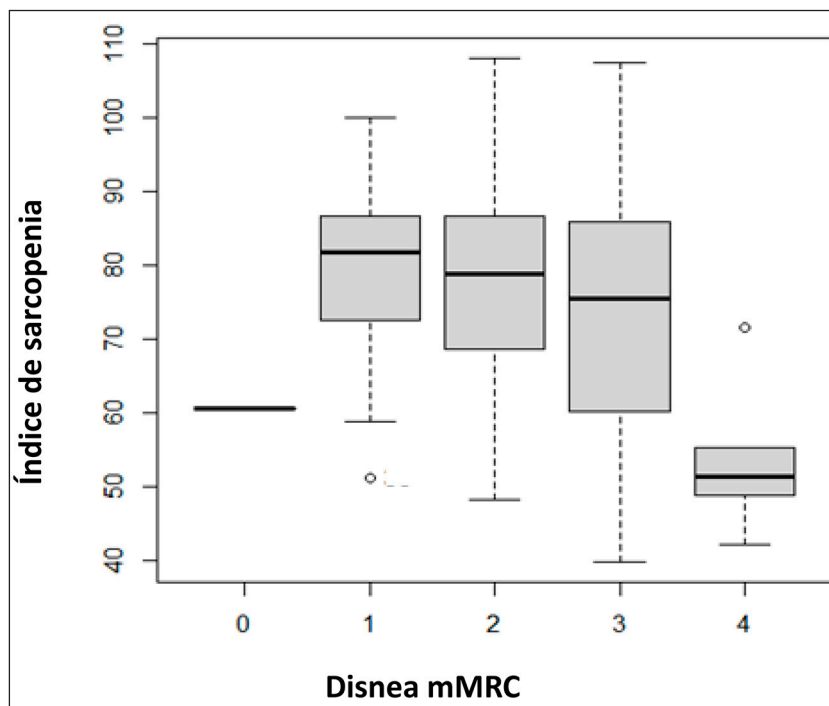


TABLA 2.- Diferencias de las variables en función del índice de sarcopenia

	Pacientes con índice de sarcopenia bajo	Resto de pacientes	p
Número	22	67	
Edad, años	76 + 7	71 + 10	0.05
Sexo, n (mujeres/varones)	7/15	12/55	0.23
Fumadores activos, n (%)	3 (14%)	26 (39%)	0.04*
Tabaquismo, paquete/años	59 + 34	60 + 26	0.94
Exacerbadores graves, n (%)	26 (59%)	28 (62%)	0.76
Número de exacerbaciones	1.6 + 1.8	1.8 + 1.9	0.61
Disnea (mMRC)	2.8 + 1.1	2.2 + 0.7	0.04*
Corticoides inhalados	15 (68%)	43 (64%)	0.80
Charlson modificado	2.1 + 1.0	2.1 + 1.2	0.87
BODEx	5.0 + 1.5	4.3 + 2.0	0.14
FEV1 (% del teórico)	38 + 11	45 + 14	0.05
Índice de masa corporal	24 + 4	28 + 6	0.02*
Creatinina, mg/dl	0.78 + 0.26	0.95 + 0.35	0.04*
Cistatina C, mg/l	1.47 + 0.50	1.16 + 0.38	0.01*
Índice de sarcopenia	54 + 7	82 + 12	<0.01*
Duración ingreso (días)	8.5 + 6.7	5.4 + 2.4	0.02*
Fallecimiento, n	2	1	0.15
pH	7.38 + 0.10	7.39 + 0.05	0.40
PaCO ₂ , mmHg	58 + 19	50 + 14	0.05
Bicarbonato, mmol/l	32.9 + 5.9	30.1 + 5.5	0.04*
Acidemia al ingreso, n (%)	6 (27%)	10 (16%)	0.21
Hipercapnia (%)	15 (68%)	40 (60%)	0.61

mMRC: Medical Research Council; BODEX: índice de masa corporal, grado de obstrucción, disnea y exacerbaciones; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo

Valores expresados en media +DE salvo otra indicación

*Los valores de p con significación estadística

TABLA 3.— Correlaciones del índice de sarcopenia

	Valor de correlación
Edad	-0.14
Tabaquismo (paq/año)	0.03
Número de exacerbaciones	0.09
Disnea (mMRC)	-0.25 (p = 0.02)
Charlson modificado	0.03
BODEx	-0.18
FEV1 (%)	0.23 (p = 0.03)
Índice de masa corporal	0.26 (p = 0.01)
Duración ingreso (días)	-0.30 (p = 0.005)
pH	0.14
PaCO ₂	-0.30 (p = 0.004)
Bicarbonato	-0.31 (p = 0.003)

mMRC: Medical Research Council; BODEx: índice de masa corporal, grado de obstrucción, disnea y exacerbaciones; FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo

Los valores son r y valor de p entre paréntesis cuando es estadísticamente significativo

agudizada eran inferiores a los descritos en aquellos con EPOC estable.

Hemos obtenido en nuestra serie que el índice de sarcopenia se correlacionaba de forma significativa con diversas variables de interés clínico. Así, hay una correlación significativa de signo negativo con la duración de la hospitalización. Nuestros pacientes con valores bajos de este índice tenían, en promedio, 3 días más de internación que el resto. Este resultado coincide con la experiencia de Barreto y col.¹² que describieron la asociación de este índice con la duración del internación en unidades de críticos¹².

También hemos obtenido una correlación significativa entre el índice de sarcopenia y la disnea, como ocurría en pacientes con EPOC estable¹⁵. En nuestra serie, la correlación del índice de sarcopenia y la disnea era muy intensa en las mujeres. El estudio en pacientes estables no diferenció sus hallazgos según sexo¹⁵, por lo que no podemos saber si también ocurre en este tipo de pacientes. Estudios recientes han demostrado que el sexo de los que padecen enfermedades respiratorias obstructivas crónicas tiene una gran influencia en la magnitud de la percepción de la disnea²⁰. Las mujeres con EPOC, pero no las mujeres sanas, tienen más disnea que los varones durante las pruebas de esfuerzo²¹. En vista de nuestros resultados, es posible que la disnea en las mujeres con EPOC dependa más de la reserva muscular que en los varones, y esta posibilidad podría sugerir medidas específicas en el tratamiento.

En nuestra experiencia, el índice de sarcopenia no se correlacionaba con el número de ingresos en el año

previo. Tampoco se asociaba este índice al reingreso hospitalario en un estudio de Tang y col.²² en ancianos hospitalizados. En ese estudio, los autores concluyeron que el índice de sarcopenia se correlacionaba con el índice de masa corporal (como ha ocurrido en nuestra serie) y con medidas de fuerza muscular. Un mayor índice de sarcopenia se asociaba de forma independiente a menor riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 3 años²². Por el contrario, en pacientes con EPOC estable sí parece que el índice de sarcopenia es predictor del riesgo de hospitalización¹⁵. Esta diferencia podría explicarse por las distintas características basales de estas poblaciones analizadas y quizá por el efecto de la exacerbación en el metabolismo de los pacientes con EPOC²³.

En nuestros resultados se observa que los valores bajos del índice de sarcopenia se correlacionan con la hipercapnia y el bicarbonato, y esto ocurría con independencia del grado de obstrucción espirométrica. La asociación de los niveles bajos del índice de sarcopenia con la hipercapnia puede ser un reflejo de la menor masa muscular o de su disfunción. No obstante, la hipercapnia en los pacientes con EPOC es un proceso complejo que no solo depende de la fuerza muscular o su funcionamiento²⁴⁻²⁶, sino que, a su vez, la hipercapnia contribuye a la afectación del músculo esquelético²⁷.

Aunque el índice de sarcopenia ha sido propuesto como un marcador subrogado de la sarcopenia, algunos datos sugieren que no es suficientemente preciso para determinar la disminución de la masa muscular, por lo menos en población anciana²⁸. De hecho, es conocido que los niveles de cistatina C se afectan también por situaciones como el hipertiroidismo, la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2, múltiples procesos inflamatorios, infecciones y cáncer^{29,30}. De este modo se ha propuesto que este índice de sarcopenia podría ser el reflejo de otras alteraciones además del déficit muscular, y su papel pronóstico sería un reflejo inespecífico más complejo de diversos mecanismos³⁰.

Nuestro estudio tiene la fortaleza de su desarrollo de forma prospectiva, con inclusión de los pacientes de forma consecutiva en un escenario clínico real. Sin embargo, se pueden reconocer algunas debilidades, se trata de un único centro, el número de sujetos podría ser relativamente bajo dada la heterogeneidad de los que padecen EPOC y un mayor número de mujeres podría haber permitido conclusiones diferenciadas por sexo.

En conclusión, en los pacientes ingresados por agudización de la EPOC el índice de sarcopenia se relaciona con características pronósticas, de modo que los valores inferiores se asocian a mayor duración del ingreso, más disnea y mayor afectación funcional. Además de la información clínica que se deriva de estos datos, al tratarse de un índice asociado a la masa muscular, permite sugerir que su determinación podría identificar a pacientes que pudieran ser objeto de un plan terapéutico diferenciado.

Agradecimientos: Al Dr. José A. Viedma Contreras por su contribución en los análisis clínicos y a los doctores Justo Grau y Carlos Baeza por la colaboración en la atención clínica

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31.
- Bernabeu-Wittel M, González-Molina Á, Fernández-Ojeda R, et al. Impact of sarcopenia and frailty in a multicenter cohort of polypathological patients. *J Clin Med* 2019; 8: pii: E535.
- Barreiro E, Jaitovich A. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 12): S1415-S1424.
- Trajanoska K, Schoufour JD, Darweesh SK, et al. Sarcopenia and its clinical correlates in the general population: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 1209-18.
- Jones SE, Maddocks M, Kon SS, et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax* 2015; 70: 213-8.
- Perrot L, Greil A, Boirie Y, et al. Prevalence of sarcopenia and malnutrition during acute exacerbation of COPD and after 6 months recovery. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 1556-64.
- Kashani KB, Frazee EN, Kukrálová L, et al. Evaluating muscle mass by using markers of kidney function: Development of the Sarcopenia Index. *Crit Care Med* 2017; 45: e23-e29.
- Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 478-94.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 221-6.
- Flattet Y, Garin N, Serratrice J, Perrier A, Stirnemann J, Carballo S. Determining prognosis in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 467-75.
- Kashani K, Sarvottam K, Pereira NL, Barreto EF, Kennedy CC. The sarcopenia index: A novel measure of muscle mass in lung transplant candidates. *Clin Transplant* 2018; 32: e13182.
- Barreto EF, Poyant JO, Coville HH, et al. Validation of the sarcopenia index to assess muscle mass in the critically ill: A novel application of kidney function markers. *Clin Nutr* 2019; 38: 1362-7.
- Suzuki K, Furuse H, Tsuda T, et al. Utility of creatinine/cystatin C ratio as a predictive marker for adverse effects of chemotherapy in lung cancer: A retrospective study. *J Int Med Res* 2015; 43: 573-82.
- Komorita Y, Iwase M, Fujii H, et al. The serum creatinine to cystatin C ratio predicts bone fracture in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 146: 202-10.
- Amado CA, García-Unzueta MT, Lavin BA, et al. The ratio serum creatinine/serum cystatin C (a surrogate marker of muscle mass) as a predictor of hospitalization in chronic obstructive pulmonary disease outpatients. *Respiration* 2019; 97: 302-9.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:581-6.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 692-9.
- Ondeck NT, Bohl DD, Bovonratwet P, et al. Discriminative ability of commonly used indices to predict adverse outcomes after poster lumbar fusion: a comparison of demographics, ASA, the modified Charlson Comorbidity Index, and the modified Frailty Index. *Spine J* 2018; 18: 44-52.
- Benz E, Trajanoska K, Lahousse L, et al. Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190049.
- Skoczyński S, Zejda J, Brożek G, et al. Clinical importance of sex differences in dyspnea and its sex related determinants in asthma and COPD patients. *Adv Med Sci* 2019; 64: 303-8.
- Guenette JA, Jensen D, Webb KA, Ofir D, Raghavan N, O'Donnell DE. Sex differences in exertional dyspnea in patients with mild COPD: physiological mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 177: 218-27.
- Tang T, Zhuo Y, Xie L, Wang H, Yang M. Sarcopenia index based on serum creatinine and cystatin C is associated with 3-year mortality in hospitalized older patients. *Sci Rep* 2020; 10: 1260.
- Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10: 2264-9.
- Bégin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 905-12.
- Montes de Oca M, Celli BR. Respiratory muscle recruitment and exercise performance in eucapnic and hypercapnic severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1): 880-5.
- Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 175-86.
- Jaitovich A, Angulo M, Lecuona E, et al. High CO2 levels cause skeletal muscle atrophy via AMP-activated kinase (AMPK), FoxO3a protein, and muscle-specific Ring finger protein 1 (MuRF1). *J Biol Chem* 2015; 290: 9183-94.
- He Q, Jiang J, Xie L, Zhang L, Yang M. A sarcopenia index based on serum creatinine and cystatin C cannot accurately detect either low muscle mass or sarcopenia in urban community-dwelling older people. *Sci Rep* 2018; 8: 11534.
- Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol* 2015; 93: 442-51.
- Amado CA, Ruiz de Infante MM. Sarcopenia index: More than a marker of muscle mass. *Clin Nutr* 2019; 38: 1479.