



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---



**POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.**

**Campo de conocimiento: Epidemiología clínica**

**Efecto de la suplementación con leucina en masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de pacientes adultos mayores con sarcopenia: Revisión Sistemática de la literatura.**

**Tesis**

**que para obtener el grado de:**

**Maestra en Ciencias**

**Presenta:**

**L.N. Ileana Acevedo Silva**

**Tutora principal:**

**Dra. Lucía Méndez Sánchez**

**Miembro del comité tutor**

**Dr. Mario Ulises Pérez Zepeda**

**Facultad de Medicina**



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Noviembre del 2019.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Índice General

	<b>Página</b>
<b>Abreviaturas</b>	3
<b>Resumen en inglés y español</b>	4
<b>Marco Teórico</b>	
○ Introducción.	8
○ Epidemiología.	11
○ Fisiopatología.	12
○ Cambios fisiológicos del músculo asociados a la edad.	13
○ Clasificación de sarcopenia.	16
○ Diagnóstico.	17
○ Prevención y tratamiento.	21
Ejercicio físico.	22
Tratamiento nutricional.	22
<b>Antecedentes.</b>	25
<b>Planteamiento del problema.</b>	28
<b>Pregunta de investigación.</b>	28
<b>Justificación.</b>	28
<b>Objetivos.</b>	
○ Objetivo general.	29
○ Objetivos secundarios.	29
<b>Metodología</b>	
○ Tipo de estudio.	29
○ Estudios incluidos.	29
○ Estudios excluidos.	30
○ Mediciones de los desenlaces secundarios.	30
○ Búsqueda electrónica.	30

○ Búsqueda en otras fuentes.	30
○ Límites de búsqueda.	31
○ Metodología de la selección de estudios.	31
○ Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	31
○ Evaluación del efecto del tratamiento.	31
<b>Resultados</b>	
➤ Selección de los estudios.	32
➤ Población.	34
➤ Intervenciones.	34
➤ Desenlaces.	35
➤ Evaluación del riesgo de sesgos y calidad de la evidencia.	38
<b>Conclusión y discusión del estudio.</b>	
<b>Discusión.</b>	42
<b>Conclusiones.</b>	48
<b>Recursos.</b>	
<b>Bibliografía</b>	
<b>Anexos.</b>	
	57

## Abreviaturas

<b>AWGS</b>	Grupo Asiático de Trabajo sobre Sarcopenia
<b>BCAA</b>	Aminoácidos de cadena ramificada
<b>DHEA</b>	Dehidroepiandrosterona
<b>DEXA</b>	Absorciometría de rayos x de energía dual
<b>DM</b>	Diferencia de medias
<b>EAA</b>	Aminoácidos esenciales
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado
<b>ESPEN-SIG</b>	Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo-Grupo de Intereses especiales
<b>EWGSOP</b>	Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Adultos Mayores
<b>FNIH</b>	Proyecto de Sarcopenia de la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud
<b>IMM</b>	Índice de masa muscular
<b>IBE</b>	Impedancia bioeléctrica
<b>IL</b>	Interleucinas
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>I.C.</b>	Intervalo de Confianza
<b>IWGS</b>	Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Adultos Mayores
<b>MM</b>	Masa muscular
<b>MLG</b>	Masa libre de grasa
<b>Mtor</b>	Diana de ramapicina en células mamífero
<b>RevMan</b>	Review Manager
<b>RoB</b>	Risk of Bias
<b>SMD</b>	Diferencia de medias estandarizada
<b>SMI</b>	Índice de Masa Muscular Esquelética
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa

## **Resumen:**

La sarcopenia es un padecimiento con una prevalencia de hasta 50% en adultos mayores de 80 años. Se puede acompañar de disminución de fuerza y/o alteraciones en la funcionalidad que impactan directamente en la morbilidad y mortalidad de quien la padece.

El manejo recomendable es ejercicio de resistencia, alimentación adecuada y consumo apropiado de proteínas. Sin embargo, se ha visto que a largo plazo, la adherencia al ejercicio es muy baja, por ende, se siguen buscando nuevas opciones terapéuticas asociadas a la alimentación. Una de ellas es la suplementación con proteínas, específicamente con leucina por su capacidad de activación de la vía mTOR, encargada de la síntesis de masa muscular.

Previamente, trabajos de revisión sistemática, han tratado de evaluar la eficacia de su uso. Sin embargo, consideramos que las revisiones existentes cuentan con una amplia heterogeneidad en la formulación de la pregunta de investigación y, por ende, en los criterios de inclusión de los estudios. Por lo cual, realizamos una revisión sistemática con el fin de contestar la siguiente pregunta: ¿Cuál es el efecto de la suplementación con leucina en los parámetros de masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de adultos mayores con sarcopenia que viven en la comunidad?

## **Objetivo:**

Evaluar el efecto de la suplementación con leucina en la masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de pacientes adultos mayores de 60 años con sarcopenia, por medio de una revisión sistemática de la literatura.

## **Métodos:**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura donde se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en pacientes adultos mayores de 60 años, con diagnóstico de sarcopenia, provenientes la comunidad, que hayan recibido suplementación de al menos 2.5g de leucina al día junto con aminoácidos esenciales o aminoácidos ramificados por un tiempo mínimo de tres semanas; y en quienes se hallan evaluado como desenlaces clínicos la masa muscular, fuerza muscular y/o desempeño físico.

## **Resultados:**

Se realizó una búsqueda en las principales bibliotecas electrónicas (Bio Med Central, Pubmed, Trip Database, Conricyt y ClinicalTrials.gov.) de Marzo del 2018 a Abril del 2019; donde se encontraron un total de 260 títulos, de los cuales se excluyeron 244. Se evaluaron 16 resúmenes de los cuales cuatro estudios se evaluaron en formato completo. Finalmente se incluyeron dos artículos. Los dos estudios incluidos, fueron evaluados respecto a su contenido y calidad metodológica. Ambos reportan resultados para una población de 196 individuos incluidos, cuyo rango de edad oscila en los 78 años (reportado únicamente en un estudio), el tiempo de seguimiento difiere en ambos estudios, siendo de 3 a 18 meses. Ambos autores informan como resultados el no encontrar diferencias estadísticamente significativas, ni clínicamente relevantes en los grupos con suplementación de leucina. Respecto a la calidad metodológica de los estudios, uno de ellos presentó alto riesgo de sesgo en seis de los siete ítems respectivos al manual Cochrane de Riesgo de sesgos y el otro estudio, presentó un riesgo de sesgo moderado en dos de los siete ítems.

## **Conclusiones:**

La presente revisión sistemática concluye que, hasta el momento, no hay reporte de cambio en la masa muscular, fuerza y/o desempeño físico en aquellas personas con sarcopenia suplementadas con leucina tras un periodo de 3 o 18 meses. Además, la evidencia hasta la actualidad es escasa y de baja calidad metodológica; lo cual se puede resarcir en futuros estudios.

## **Palabras clave:**

Sarcopenia, leucine, elderly, supplementation.

## **Abstract**

**Introduction:** Sarcopenia is defined as an age-associated loss of skeletal muscle function and muscle mass. It is considered a disease that increases the morbidity and mortality of the sufferer and the number of cases is increasing alongside the proportion of older people globally.

Nutrition plays a vital role on its development and treatment but, so far, the real effect of nutritional supplements like leucine is still controversial. Therefore, the aim of this study is to evaluate the evidence about the effect of leucine supplementation on muscle mass, muscle strength and physical performance of people with sarcopenia, with the highest methodological standards.

**Objectives:** To evaluate the evidence about the effect of leucine supplementation in muscle mass, muscle strength and physical performance of elderly patients with sarcopenia through a systematic review of the literature.

**Materials and methods:** We carried out a systematic review of clinical trials. Inclusion criteria: individuals over 60 years with sarcopenia supplemented with more than 2.5g of leucine for three or more weeks. The studies also had to evaluate the muscle mass or muscle strength or physical performance at the beginning and at the end of the intervention.

**Results:** We searched in Bio Med Central (52), PUBMED (164), Trip Database (4), CONRICyT (12) and ClinicalTrials (28) from March 2018 to April 2019. We found a total of 260 titles and 244 were excluded. Finally, we evaluated a total of 16 abstracts and 4 complete studies. Only two studies complied with all the inclusion criteria and were evaluated thoroughly. Both studies had a total of 196 participants with a medium age of 78 years (the age was only reported in one study). The participants were followed between 3 and 18 months. Any of the studies reported a statistically significant neither clinically relevant effect in the supplemented group. With respect to the methodological quality, one study had high risk of bias and the other one moderate risk of bias according to Cochrane risk of bias tool.



**Conclusions:** We concluded that, up to date, there isn't enough evidence about changes in muscle mass, muscle strength and physical performance in elderly people with sarcopenia when supplemented with more than 2.5 mg of leucine per day during 3 to 18 months. Also, the evidence is limited and with methodological bias that can be improved in future studies.

## Marco Teórico

### Sarcopenia

Uno de los cambios biológicos más notorios que ocurren con la edad es la disminución de masa muscular (MM), se presenta de manera más notable a partir de los 45 años (1) y se estima que disminuye 6% cada década. En 1989, Irwin Rosenberg fue el pionero en la descripción de este fenómeno y lo denominó “Sarcopenia” del griego sarx = carne y penia = pérdida (2), con el fin de aumentar la atención en dicho proceso. A partir de ahí, se ha tratado de definir operacionalmente de diferentes maneras para su correcta delimitación, evaluación y estudio.

A continuación, se mencionarán 8 definiciones que se han dado con el paso de los años desde su descripción:

- I. En 1998, *Baumgarther et al* (3), realizaron un estudio en Nuevo México dónde se definió la sarcopenia como: masa muscular esquelética apendicular medida en Kg, entre la estatura al cuadrado, menor a 2 desviaciones estándar de la media de un grupo de referencia de pacientes jóvenes.
- II. *Janssen et al* (4), en el año 2002, definieron a la sarcopenia como la pérdida de masa muscular esquelética que se encuentra por debajo de un límite crítico, que puede llevar a afecciones en la funcionalidad y a discapacidad física. La midió con el índice de masa muscular esquelética (SMI, por sus siglas en inglés) y la dividió de la siguiente manera:
  - Sarcopenia clase I a aquellos individuos entre 1 u 2 desviaciones estándar (D.E.) de la media de adultos jóvenes saludables
  - Sarcopenia clase II cuando sus valores eran menores a 2 D.E.
- III. La Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo (Grupo de Intereses especiales. ESPEN-SIG, por sus siglas en inglés) (5), en el 2009, llegaron a un consenso en el que definen a la sarcopenia, como: pérdida de masa muscular y fuerza muscular que se presenta con la edad. Su definición operacional se basa en la presencia de los siguientes criterios:

- Baja masa muscular.- ya sea con un % de masa muscular  $\leq 2$  D.E. de la media de adultos jóvenes del mismo sexo y etnia.
- Baja velocidad de marcha.- velocidad de marcha  $<4$  m/s en la prueba de 4 metros.

IV. El Grupo Europeo de Trabajo sobre Sarcopenia en Adultos Mayores (EWGSOP, por sus siglas en inglés) (6), en el 2010, definieron la sarcopenia, como: síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de músculo esquelético y fuerza que conlleva a un mayor riesgo de discapacidad física, pobre calidad de vida, morbilidad y mortalidad.

Para su evaluación proponen la siguiente clasificación:

- Pre-sarcopenia: disminución de masa muscular
- Sarcopenia: disminución de masa muscular acompañada, ya sea de disminución de fuerza muscular o desempeño físico
- Sarcopenia severa a la presencia de las 3 entidades.

V. El Grupo Internacional de Trabajo en Sarcopenia (IWGS, por sus siglas en inglés) (7), en el 2011, definieron la sarcopenia como la pérdida de masa muscular esquelética y función, relacionada con la edad. Es un síndrome complejo que se relaciona con la pérdida de masa muscular sola o acompañada de masa grasa. Puede ser diagnosticada cuando la masa libre de grasa es menor al 20% de los valores de adultos saludables en combinación con un pobre desempeño físico.

VI. El reporte del consenso del grupo asiático de trabajo sobre sarcopenia (AWGS, por sus siglas en inglés) (8), en el 2014, llegó a una conclusión similar a la del consenso europeo. Definieron a la sarcopenia, como: disminución de la masa muscular esquelética y de la función muscular (definida por fuerza muscular y desempeño físico), relacionada con la edad que puede resultar en capacidades físicas reducidas, pobre calidad de vida, afecciones en la actividad cardiopulmonar, efectos metabólicos desfavorables, caídas y discapacidad en adultos mayores.

VII. El Proyecto de Sarcopenia de la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud (FNIH, por sus siglas en inglés) (9), en 2014, propusieron 2 posibles definiciones:

- Debilidad clínicamente relevante y baja masa muscular (baja fuerza de presión + baja razón de masa libre de grasa apendicular sobre índice de masa corporal).
- Lentitud clínicamente relevante con debilidad y baja masa magra (baja velocidad de marca + baja fuerza de presión + baja razón de masa libre de grasa apendicular sobre índice de masa corporal).

VIII. EWGSOP 2 (10), en el 2018, definieron la sarcopenia como: desorden del tejido musculoesquelético progresivo y generalizado que se relaciona con mayor probabilidad de desarrollar desenlaces adversos, como: caídas, fracturas, mayor mortalidad y discapacidad.

La nueva definición que proponen incluye: baja fuerza muscular, baja calidad o cantidad muscular y bajo desempeño físico. En función de esos parámetros, se clasifica, como:

- Probable sarcopenia con la presencia de 1 criterio.
- Sarcopenia con la presencia de 2 criterios.
- Sarcopenia severa cuando se presentan los 3.

En la nueva definición, se hace más énfasis en la fuerza muscular, ya que es la que mejor predice desenlaces adversos. Además, se agrega el término de calidad del músculo, el cual, se refiere a aspectos arquitectónicos del mismo. Sin embargo, aún no es factible medirlo en la práctica clínica.

Desde la descripción de la enfermedad realizada en 1998, hasta hoy, la investigación acerca de la sarcopenia ha aumentado exponencialmente, ya que se reconoce como una condición geriátrica importante que tiene un gran impacto en la morbilidad, mortalidad, calidad de vida y funcionalidad de quien la padece. Sin embargo, conforme se ha ido estudiando, se han agregado más componentes a la definición de sarcopenia, a parte de la masa muscular. En el cuadro 1 se muestra qué parámetros se incluyen en cada definición.

**Cuadro 1.** Comparación de los componentes de diferentes definiciones operacionales de sarcopenia.

<b>Definición</b>	<b>Componentes de la definición</b>			
	<u>Masa muscular</u>	<u>Fuerza muscular</u>	<u>Desempeño físico</u>	<u>Calidad del músculo</u>
Baumgarther et al	X			
Janssen et al	X			
ESPEN-SIG	X		X	
EWGSOP	X	X	X	
IWGS	X		X	
AWGS	X	X	X	
FNIH	X	X	X	
EWGSOP2	X	X	X	X

### Epidemiología

La prevalencia de sarcopenia depende de la definición utilizada y de algunos atributos de la población estudiada. Una revisión sistemática realizada en el 2014 incluyó estudios de prevalencia donde se midió la masa muscular, fuerza muscular y/o desempeño físico. En dicha revisión, se reportó una prevalencia entre 1 y 29% en individuos con una media de edad entre 59 y 86 años que habitan en la comunidad. En la revisión se incluyeron diferentes poblaciones. Tres estudios fueron realizados en población italiana, dos en Japón, dos en E.U.A., dos en Bélgica, y uno en Francia, Taiwán y Finlandia. (11).

Otra revisión sistemática comparó la prevalencia de sarcopenia en países asiáticos y no asiáticos. En ella, se reportó una mayor propensión a tener sarcopenia en aquellos individuos de países no asiáticos, que los de países asiáticos (prevalencia del 11% en hombres de países no asiáticos vs 10% asiáticos y 13% en mujeres de países no asiáticos vs 9% asiáticos) (12).

En cuanto a América Latina se tienen los siguientes datos: en México, un estudio realizado en adultos mayores de 70 años, que se hizo con la definición del EWGSOP, reportó una

prevalencia de 9.9% (13), en Chile de 19.1% (14), en Colombia del 11.5% (15), en Brasil 16.1% en mujeres y 14.4% en hombres (16).

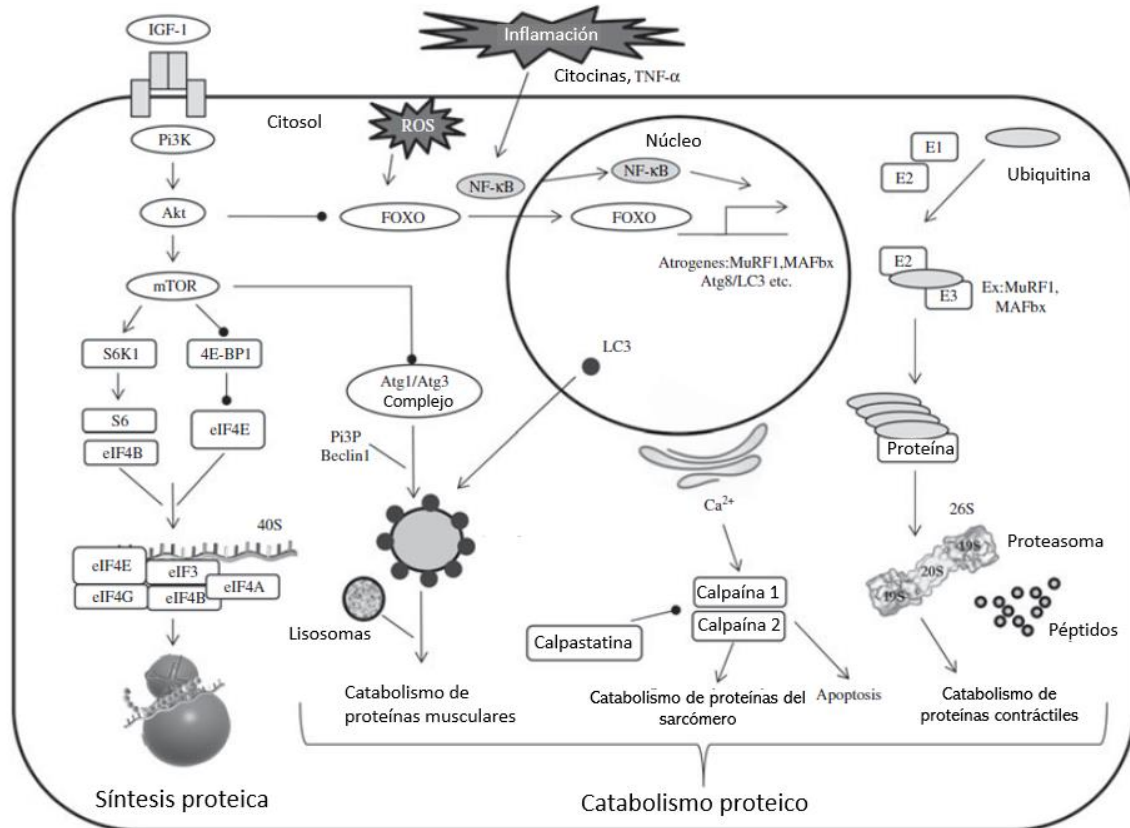
Todos los estudios realizados en los diferentes países encuentran una mayor prevalencia conforme avanza la edad, siendo hasta del 50% en adultos mayores de 80 años. Otro factor que afecta la prevalencia es el sexo. En el estudio realizado por *Cruz Jentoft et al* (11) encontraron que en individuos menores de 75 años la prevalencia de sarcopenia es mayor en las mujeres, pero en personas mayores de 85 la prevalencia fue mayor en los hombres. La presencia de enfermedades crónicas también puede aumentar la prevalencia de sarcopenia en poblaciones mayores de 60 años. Un estudio realizado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 encontró una prevalencia de 14.8% en aquellos pacientes enfermos vs 11.2% en controles ( $p=0.035$ ) (17). En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se han reportado prevalencias de 24% (18), en pacientes con artritis reumatoide de 39.8% (19), por mencionar algunas.

### Fisiopatología

El tejido muscular contribuye significativamente a múltiples funciones corporales. Desde un punto de vista mecánico, su principal función es convertir la energía química a energía mecánica para generar fuerza, poder, mantener la postura y producir movimientos que mantienen a una persona independiente, funcional y participativa (20).

El tejido muscular se clasifica según el aspecto de las células contráctiles en: estriado (voluntario) y liso (involuntario). A su vez, el tejido muscular estriado se subclasifica, en: liso, esquelético y cardíaco. Las fibras musculares esqueléticas se clasifican por la velocidad de contracción y por la actividad metabólica en: fibras de tipo I (oxidativas lentas), fibras de tipo IIa (glucolíticas, oxidativas rápidas), y de tipo IIb (oxidativas rápidas). Lo habitual, es encontrar los 3 tipos de fibras en cualquier músculo. La producción de cada tipo de fibra varía según la actividad funcional de cada músculo (21).

En general, la masa muscular es el resultado del balance entre la síntesis de fibras musculares y su catabolismo (Imagen 1). Procesos que son sensibles al estado nutricional, balance hormonal, actividad física, enfermedades, edad, etc. (20).



**Imagen 1.** Vías metabólicas que regulan el metabolismo de proteínas musculares. El mantenimiento de la masa muscular depende del equilibrio entre la síntesis de proteínas musculares y el catabolismo de proteínas musculares; las cuales, a su vez, se llevan a cabo a través de las diferentes vías metabólicas que se muestran en la imagen (modificado de la información obtenida en la referencia 22).

### Cambios fisiológicos del músculo asociados a la edad

En el músculo envejecido se produce una disminución de la masa muscular a expensas de una disminución del tamaño de las fibras tipo II, y disminución del número de las fibras tipo I y II (20), hay infiltración grasa, de tejido conjuntivo, y una reducción de la razón capilar/fibra que altera el aporte de nutrientes provenientes del torrente circulatorio a la fibra muscular.

En las células que conforman las fibras musculares se observan cambios relacionados con la muerte celular programada, como: acumulación de núcleos internos, fibras en anillo y fibras rotas, desestructuración de miofilamentos y líneas Z, proliferación del retículo sarcoplásmico

y del sistema de túbulos T, acumulación de lipofuscina y estructuras en bastón. También, en la inervación de las fibras musculares se producen cambios determinados por la disminución del número de unidades motoras a nivel del arco de la motoneurona alfa. Todos estos cambios se relacionan con mecanismos fisiológicos propios del envejecimiento (23).

A continuación, se describen más a detalle los 9 principales factores que favorecen la aparición de sarcopenia (Figura 1):

- Factores neuromusculares: pérdida de las motoneuronas-alfa de la médula y disminución del número de células satélite. Esta pérdida se observa a partir de los 60 años en forma marcada.
- Factores endocrinos: descenso de hormonas anabolizantes, como: estrógenos, testosterona y dehidroepiandrosterona (DHEA), hormona del crecimiento, insulina, aumento de miostatina y descenso de vitamina D. Favorecen la disminución de la síntesis de masa muscular.
- Factores inmunitarios: en el proceso de envejecimiento, se produce un estado de inflamación subclínica determinado por la elevación del TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tisular alfa) y la elevación de citocinas, como: IL-6, IL-1Ra e IL-1 $\beta$ . Este proceso inflamatorio crónico favorece el aumento del catabolismo proteico.
- Factores celulares: se han descrito alteraciones mitocondriales y apoptosis acelerada en los miocitos en condiciones normales de envejecimiento. Dichas alteraciones condicionan la menor cantidad de mitocondrias, el aumento del estrés oxidativo y la muerte celular; llevando a menor síntesis proteica y mayor catabolismo del tejido muscular.
- Alimentación inadecuada: Estudios indican que, conforme avanza la edad, se presenta una disminución significativa del consumo energético hasta un 25% entre los 40 y 70 años (24). Dichos cambios se presentan al mismo tiempo que la “anorexia del envejecimiento” (25); la cual, se caracteriza por los siguientes cambios: disminución del gusto, del olfato y de la visión, disminución de la secreción de hormonas orexigénicas, enlentecimiento de la motilidad intestinal, dificultad para masticar y deglutir (26). Además, se acompañan de afecciones funcionales que impactan en la

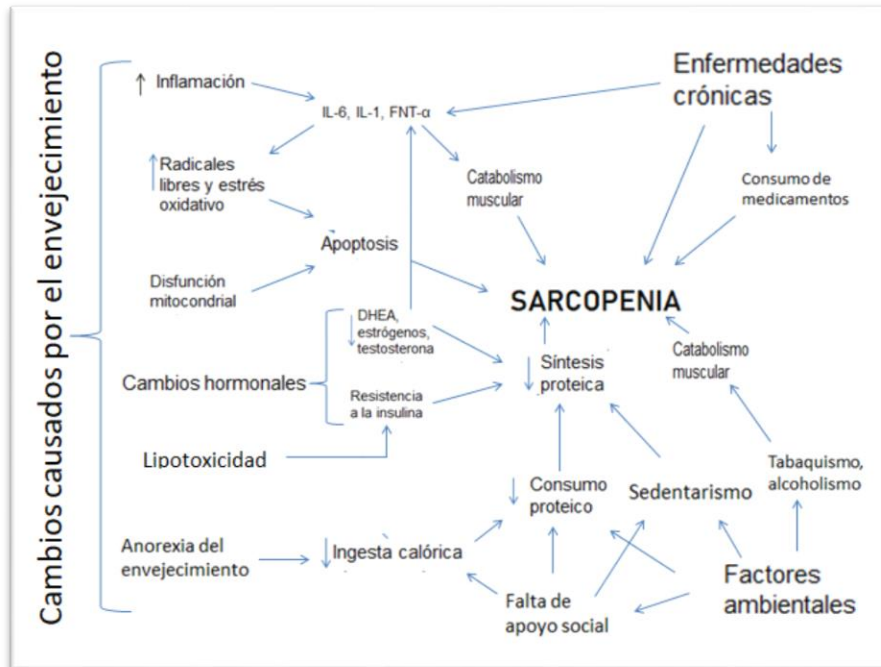


preparación y el acceso de alimentos, problemas fisiológicos como depresión y demencia. Y en algunos casos, falta de apoyo social para llevar a cabo las actividades diarias como vivir y comer solos (27).

La disminución del consumo de alimentos favorece la pérdida de peso y se acompaña de un menor consumo proteico del requerido (1.2g/kg/día). Lo cual favorece un balance de nitrógeno negativo y menor síntesis muscular (28).

- Hábitos de vida, como: escaso ejercicio físico a lo largo de la vida, tabaquismo, ingesta excesiva de alcohol. Todos estos hábitos dan lugar a un desequilibrio metabólico con aumento del catabolismo proteico.
- Cambios en las condiciones de vida, como: permanencia prolongada en la cama, inmovilidad, sedentarismo.
- Enfermedades concomitantes, como: deterioro cognitivo, trastornos afectivos (depresión y ansiedad), diabetes, diversas enfermedades crónicas en fase terminal.
- Resistencia anabólica: La resistencia anabólica es la inhabilidad de un estímulo anabólico (ej. Contracción muscular, estímulos hormonales y consumo dietario de proteína) de favorecer el aumento en la síntesis de proteínas musculares. Se ha descrito que ocurre con la edad, en periodos de inactividad y con enfermedades críticas (29).

En la Figura 1 se muestran los factores que pueden intervenir en el desarrollo de sarcopenia y su interacción.



**Figura 1.** Mecanismos relacionados con el desarrollo de sarcopenia (modificado de la información obtenida en las referencias 24-28).

A pesar de la dificultad de encontrar una única causa de sarcopenia en quienes la padecen, la posibilidad de encontrar una mayor proporción de alguno de estos factores fue considerada por el EWGSOP para la realización de la clasificación de sarcopenia que se muestra en el cuadro 2 (6).

**Cuadro 2.** Clasificación de sarcopenia.

Clasificación de sarcopenia	Causa
<b>Primaria</b> -Edad	Ninguna otra causa evidente más que la edad.

<b>Secundaria</b>	
-Relacionada con la actividad física	Descanso en cama Estilo de vida sedentario Condiciones de gravedad cero
-Relacionada con enfermedades	Falla orgánica avanzada Enfermedad inflamatoria Enfermedad endócrina Malignidad
-Relacionada con la nutrición	Consumo dietético inadecuado (bajo consumo calórico y/o proteico), con o sin: malabsorción, trastornos gastrointestinales, uso de medicamentos que provoquen anorexia.

### Diagnóstico

En la práctica clínica se debe sospechar sarcopenia cuando un paciente reporta algún signo o síntoma como: caídas, debilidad, velocidad de marcha baja, dificultades para levantarse de una silla, pérdida de peso.

Como se mencionó anteriormente, los parámetros que se necesitan evaluar para el diagnóstico de sarcopenia son: masa muscular, fuerza y desempeño físico. A continuación, se muestran diferentes métodos para la evaluación de cada uno de los parámetros:

- **Masa muscular:**

La masa muscular se puede evaluar a través de diferentes métodos. Los más confiables son resonancia magnética y tomografía axial computarizada; sin embargo, son muy poco utilizados debido a su alto costo y poca accesibilidad. La alternativa más utilizada es la absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA); la cual, es un excelente método tanto para la investigación como para el uso en la clínica. El DEXA permite realizar la

determinación del tejido suave magro apendicular que se compone principalmente de músculo, piel, tendones y tejido conectivo. Una vez que se determina, se utilizan diferentes modelos predictivos para estimar el músculo esquelético (30). Otro método ampliamente utilizado, pero menos confiable, es la impedancia bioeléctrica (IBE). Estima el volumen de la masa grasa y masa libre de grasa. Tiene un menor costo y es más accesible que DEXA; por lo que se ha validado para su utilización en individuos sin alteraciones electrolíticas, ni cambios en la retención de líquidos. Además, existen ecuaciones a partir de las cuales se puede estimar la masa muscular esquelética.

Una vez que se estima la masa muscular, se debe comparar para reconocer la normalidad y la patología. *Baumgartner et al*, recomendaron utilizar puntos de corte para la detección de baja masa muscular a partir del índice de masa muscular (IMM) que se obtiene dividiendo la masa muscular apendicular entre la estatura al cuadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) (la masa muscular apendicular es la suma de la masa muscular de las 4 extremidades). Una vez determinado el IMM se indica que hay disminución de la misma si la persona se encuentra 2 desviaciones estándar debajo de la media correspondiente por género y población. (3).

Conforme ha avanzado la investigación, se han delimitado diferentes puntos de corte para diferentes poblaciones. En poblaciones asiáticas, los puntos de corte fueron establecidos en el reporte del AWGS. En él, recomiendan utilizar 2 desviaciones estándar debajo de la media de la masa muscular de la población joven de referencia, o el valor del quintil más bajo. Los puntos de corte sugeridos difieren según el método de evaluación de masa muscular, siendo:  $7 \text{ kg}/\text{m}^2$  en hombres y  $5.4 \text{ Kg}/\text{m}^2$  en mujeres evaluados con DXA, mientras que  $7 \text{ kg}/\text{m}^2$  en hombres y  $5.7 \text{ Kg}/\text{m}^2$  en mujeres evaluados con impedancia bioeléctrica (8)

El EWGSOP, reporta diferentes puntos de corte delimitados por diferentes autores que realizaron estudios en diversas poblaciones. *Rosetta et al*, define la disminución de masa muscular con un índice de masa muscular esquelética (IMME) menor a  $7.26 \text{ kg}/\text{m}^2$  en hombres y menor a  $5.5 \text{ kg}/\text{m}^2$  en mujeres. *Delmonico et al*, la definen con menos a  $7.25 \text{ kg}/\text{m}^2$  en hombres y menor a  $5.67 \text{ kg}/\text{m}^2$  en mujeres. Newman et al, recomiendan usar menos de

7.23 kg/m<sup>2</sup> en hombres y menos de 5.67 kg/m<sup>2</sup> en mujeres. Todos los autores anteriores, utilizaron DXA en la determinación de masa muscular.

En México, se han reportado estudios que utilizan como punto de corte para definir disminución de masa muscular los siguientes valores: menos de 8.5 kg/m<sup>2</sup> en hombres y menos de 6.1 kg/m<sup>2</sup> en mujeres (13). Dichos puntos de corte fueron obtenidos de una cohorte evaluada con impedancia bioeléctrica. *Clark et al.* realizaron otro estudio con una cohorte más grande donde se obtuvo la masa muscular apendicular con DEXA. En él, se reportan los valores de la media de masa muscular apendicular, a partir de los cuales se puede estimar si hay disminución de masa muscular con puntuación Z según la edad y sexo del individuo, y se puede usar como población de referencia (31).

- **Fuerza:**

Hasta la actualidad, existen pocas técnicas validadas para la determinación de la fuerza muscular. La más utilizada es la fuerza de prensión, que mide de manera cuantitativa la fuerza de un individuo a través de un dinamómetro. La sociedad americana de terapeutas de mano recomienda que se realice con el paciente sentado y con el hombro flexionado a 90° y la muñeca entre 0 y 30 ° de dorsiflexión (30).

Al igual que la masa muscular, es importante compararla para evaluar si hay disminución, o no. El consenso europeo para la definición de sarcopenia indicó que hay disminución de masa muscular si la fuerza es menor a 30 kg en hombres y 20 kg en mujeres. Sin embargo, dichos puntos de corte pueden cambiar en diversas poblaciones. En población asiática, el consenso asiático sobre sarcopenia recomienda que se defina como disminución de fuerza cuando hay un valor menor a 26 Kg en hombres y menor a 18 Kg en mujeres. Un estudio realizado en Brasil (32), consideró como disminución de fuerza a aquellos individuos que se localizaran en el primer quintil ajustado por índice de masa corporal (IMC) y género. *Pérez Zepeda et al.*, en México, utilizaron puntos de corte estratificados por IMC (33):

**Hombres:**

≤ 20 Kg en el 1er cuartil de IMC.

≤ 24 Kg en el 2do y 3er cuartil de IMC.

≤ 26 Kg en el 4o cuartil de IMC.

**Mujeres**

≤ 14 Kg en el 1er cuartil de IMC

≤ 16 Kg en el 2do y 3er cuartil de IMC.

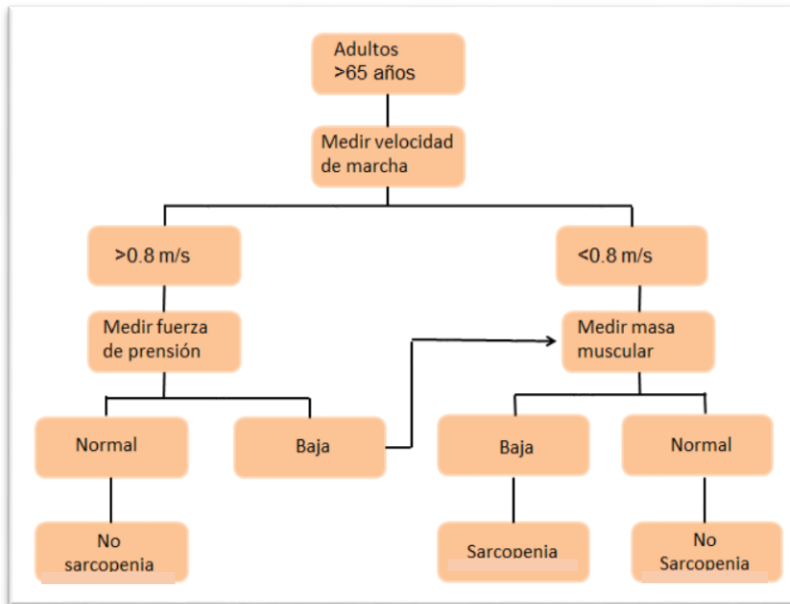
≤ 18 Kg en el 4o cuartil de IMC.

**✓ Desempeño físico:**

Dentro de las pruebas más fáciles de realizar, reproducibles y confiables para medir el desempeño físico, se encuentra la velocidad de marcha. En esta prueba, el individuo inicia de pie y se le indica que camine una distancia de 4 metros, como lo haría de manera rutinaria. Una vez obtenido el tiempo, la velocidad de marcha se obtiene dividiendo la distancia entre la velocidad total en segundos (metros/segundos) (30).

Los puntos de corte para definir la disminución, tanto en el consenso europeo, como el asiático, son: velocidad menor a 0.8m/s para ambos sexos (5,7). El estudio realizado en Brasil (32), definió disminución cuando la persona se encuentra en el primer quintil ajustado por estatura y sexo. En México, se utiliza el mismo punto de corte que indica en consenso europeo. Sin embargo, se diferencia en mujeres con talla baja, en las cuales el punto de corte es de 0.66 m/s (33).

En el EWGSOP del 2010, que es el más utilizado hasta la actualidad para diagnosticar sarcopenia. En él, se recomienda utilizar el algoritmo que se muestra en la figura 2:



**Figura 2:** Algoritmo de diagnóstico de sarcopenia del EWGSOP 2010.

El algoritmo ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad de más de 80% en el diagnóstico de sarcopenia (34). El diagnóstico de sarcopenia se divide en:

- ✓ Pre-sarcopenia: pérdida de masa muscular solamente.
- ✓ Sarcopenia: pérdida de masa muscular y fuerza o disminución de desempeño físico.
- ✓ Sarcopenia severa: pérdida de masa muscular y fuerza y desempeño físico (6).

### Prevención y tratamiento de sarcopenia

La prevención de la sarcopenia debe comenzar desde los 30 años, que es cuando se ha indicado que inicia el declive de la masa muscular. Debe basarse en mantener altos niveles de actividad física y ejercicios de resistencia, así como una dieta adecuada tanto en calorías, como en proteínas, evitar el consumo de cigarro y alcohol (35). Si ya se realizó el diagnóstico de sarcopenia, las intervenciones nutricionales y el ejercicio son la base del tratamiento (36).

### Ejercicio físico

Para aminorar la disminución de los parámetros de sarcopenia, se recomienda tanto aumentar la actividad física, como el ejercicio. La actividad física se define como cualquier movimiento causado por la contracción de los músculos esqueléticos que aumenta la utilización de energía. Dentro de ellas podemos encontrar las actividades diarias como: trabajo en el hogar, salir a caminar, jardinería, etc. (35), lo cual impacta en la capacidad funcional del paciente.

En cuanto al ejercicio, éste se define como una actividad estructurada y planeada que incluye movimientos repetitivos que tienen como objetivo mejorar o mantener uno o más componentes de la salud física. El ejercicio de resistencia es actualmente el más eficaz para disminuir el declive de la masa muscular y fuerza (36). En un trabajo de revisión sistemática del 2014 que evalúa tratamientos para sarcopenia, concluyen que el ejercicio de resistencia implementado en periodos de 3 a 18 meses mejora los parámetros de fuerza muscular y desempeño físico. Sin embargo, se reporta mejoría en la masa muscular en 2 de 4 estudios incluidos, por lo que se recomiendan más investigaciones para respaldar dicha eficacia. Por otro lado, se encontraron beneficios similares al combinarlos con ejercicios de elasticidad a 18 meses de intervención (10,37).

El ejercicio de resistencia puede aportar los siguientes beneficios a la salud de los y las adultos mayores: hipertrofia muscular, mejorías en fuerza muscular y desempeño físico (36). Sin embargo, es sabido que los adultos mayores tienen poca adherencia a los programas de actividad física (38).

### Tratamiento nutricional

Es necesaria la evaluación nutricional del paciente con sarcopenia para la correcta u oportuna detección de alguna deficiencia calórica y/o proteica. Hay estudios que han encontrado prevalencias de hasta 77.2% de sarcopenia en pacientes con desnutrición; indicando un OR =47.3 de padecer sarcopenia entre las personas con desnutrición (39). Lo anterior se atribuye al proceso de síntesis muscular, el cual consume aproximadamente 0.7 Kcal/g de proteína sintetizada; lo cual no permite una adecuada síntesis en condiciones de déficit calórico.



*Kerstetter et al* (39), reportaron que aproximadamente del 32 a 41% de mujeres y del 22 a 38% de hombres mayores de 50 años, consumían menos de 0.8g de proteína por kg de peso al día; cuando la recomendación del consumo de proteína en adultos mayores, de acuerdo con *Yves Rolland et al* (41), es de, por lo menos, 0.83 g/kg de proteína por día para un adulto sin sarcopenia. Sin embargo, se ha visto que dichas recomendaciones son insuficientes para mantener un balance positivo de nitrógeno, por lo que se evaluó la evidencia y se cambió la recomendación a un rango de 1.1 - 1.2 g/kg/día, pero dicha recomendación puede aumentar hasta 1.3 g/kg/día en pacientes con enfermedades catabólicas (40,41), para evitar el balance negativo de nitrógeno que favorece la depleción muscular. A pesar de ello, en una revisión sistemática realizada por *Cruz Jentoft et al* (10), reportó que, con la evidencia actual, no se puede reportar un efecto positivo en la masa muscular, ni función muscular al suplementar con proteína a pacientes con sarcopenia.

Se ha reportado que el balance negativo de nitrógeno en los tejidos no se ve afectado sólo por el consumo de proteínas en la dieta, sino, que existen otros mecanismos que intervienen, como: la mayor utilización de aminoácidos por los órganos espláncnicos; la cual, deja menor cantidad de aminoácidos para el tejido muscular (42, 46) y por la resistencia anabólica. Por lo tanto, hay mayor probabilidad de que no se logre cumplir con los requerimientos sólo con la alimentación, situación que ha llevado a mayor investigación acerca del uso de suplementos.

Cabe recordar que, las proteínas están compuestas de aminoácidos, los cuales se dividen en no esenciales y esenciales. Los no esenciales son aquellos que el propio organismo puede sintetizar y los esenciales se deben obtener de la alimentación. Dentro de los esenciales se encuentran: isoleucina, leucina, licina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina, histidina y arginina. Dentro de los aminoácidos esenciales, los ramificados (BCAA), que son: leucina, isoleucina y valina; han demostrado ser los mayores portadores de nitrógeno amino, y los más eficientes en la activación de la síntesis muscular (43).

Derivado de lo anterior, se han realizado diversos estudios con suplementación de aminoácidos esenciales donde se ha visto que la mayor disponibilidad de aminoácidos favorece el anabolismo del tejido muscular tanto en adultos mayores como en jóvenes (44). Sin embargo, la suplementación de aminoácidos no es tan efectiva en ausencia de una proporción adecuada de leucina (>2.5g) (45). La suplementación con leucina, en dosis supra-fisiológicas, ha demostrado tener efectos anabólicos en el tejido muscular a través de la activación de la vía mTor (diana de rapamicina en células mamífero) (43), cuya función principal, es la síntesis de proteínas y el bloqueo de la proteólisis (22,46).

## Antecedentes

Respecto a la evidencia clínica reportada en revisiones sistemáticas, destaca el estudio de Komar et al (47), en 2015, donde se evaluó el efecto de la suplementación con leucina en adultos mayores (Tabla 1). En dicho estudio, se evaluaron los cambios en parámetros antropométricos y en la masa muscular de pacientes mayores de 65 años con y sin sarcopenia, pero excluyeron a aquellos que tuvieran enfermedades crónicas. En los resultados se encontraron cambios en el IMC de aquellos pacientes que tuvieron suplementación con leucina. En el grupo sin sarcopenia, se reportó una diferencia de medias (DM) de  $-0.16 \text{ Kg/m}^2$  con IC 95%  $(-1.13-0.82)$  y valor de  $p=0.75$ . En el grupo de los que sí presentaban sarcopenia, la DM fue de  $0.22 \text{ Kg/m}^2$  con un IC 95%  $(-1.23-0.67)$  y valor de  $p=0.33$ . Además, se reportan cambios en la masa libre de grasa de aquellos sin sarcopenia (DM  $0.99 \text{ Kg}$ , IC 95%  $(0.43-1.55)$ ,  $p=0.0005$ ), habiendo más cambios en los pacientes que sí tenían sarcopenia (DM  $1.14 \text{ Kg}$ , IC 95%  $(0.55-1.74)$ ,  $p=0.0002$ ). Sin embargo, el estudio presenta una limitación importante, ya que se incluyeron diferentes tipos de protocolos de suplementación de leucina, como la suplementación a través de alimentos. Por lo que no se puede adjudicar dicho efecto únicamente al uso de la leucina.

Por otro lado, Cheng et al (48), en 2018 (tabla 1), realizaron una revisión sistemática acerca de la efectividad de la suplementación con proteína en la masa muscular, fuerza y función física en adultos mayores con desnutrición, fragilidad, sarcopenia, dependientes o adultos con enfermedades crónicas o agudas. Se estudiaron diferentes suplementos proteicos, dentro de las que se incluyeron estudios cuya intervención era la leucina. Se encontró que la suplementación con aminoácidos esenciales ayudó a mejorar tanto la fuerza muscular (SMD  $0.82$ , 95% IC  $(0.35-1.28)$ ,  $p<0.01$ ), con significativa heterogeneidad ( $I^2=76.9$ ,  $p<0.01$ ), como del desempeño físico (SMD  $0.82$ , IC 95%  $(0.52-1.12)$ ,  $p<0.01$ ), sin evidencia de heterogeneidad ( $I^2=33.6$ ,  $p=0.16$ ). Sin embargo, la respuesta resulta inconclusa, ya que los resultados derivan de una amplia diversidad metodológica de los estudios incluidos, lo cual limita la fuerza de las conclusiones.

**Tabla1.** Principales revisiones sistemáticas y meta-análisis enfocadas en la evaluación del efecto de la suplementación con leucina en población geriátrica, hasta el 2019. (Evaluación completa en Anexo 1).

Autor	Objetivo	Metodología	# de estudios y personas	Resultados	Limitaciones
Komar B 2015	Evaluar el impacto de la suplementación de leucina en adultos mayores, en los parámetros antropométricos y fuerza muscular	P: ptes $\geq$ 65 años, sin enfermedades crónicas. I: $>2g$ de leucina al día. O: peso corporal o IMC o masa libre de grasa o masa grasa, fuerza muscular por dinamometría o extensión de pierna, glucosa, insulina u HOMA. T: un periodo de intervención de $>$ días.	Incluyeron 16 estudios con un total de 999 personas.	<p><math>\neq</math> en MLG (0.99Kg, IC 95% (0.43,1.55), <math>P=0.0005</math>) en el grupo con leucina VS grupo control.</p> <p><math>\neq</math> en MLG del subgrupo con sarcopenia (DM 1.14Kg, IC 95% (0.55,1.74) <math>P=0.0002</math>).</p> <p>IMC en grupo con leucina VS controles ( DM -0.16Kg/m<sup>2</sup>), IC 95% (-1.13,0.82), <math>p=0.75</math>). <math>\neq</math> en participantes con sarcopenia ( DM 0.22Kg/m<sup>2</sup>, IC 95% (-1.23,0.67), <math>p&lt;0.33</math>).</p> <p>La fuerza muscular no se vio afectada por la suplementación de leucina.</p>	Intervenciones nutricionales heterogéneas por suplementación con caseínas o proteína de suero de leche. Por lo anterior, los resultados se pueden atribuir a otros componentes pertenecientes a dichos alimentos y no sólo al aminoácido; presentándose el sesgo de confusión.

<p><b>Cheng H 2018</b></p>	<p>Reportar la efectividad de la suplementación con proteína en la masa muscular, fuerza y función física en adultos mayores con desnutrición, fragilidad, sarcopenia, dependientes o adultos con enfermedades crónicas o agudas.</p>	<p>P: ptes <math>\geq 65</math> años hospitalizados, de la comunidad, con fragilidad, malnutrición, sarcopenia, cirugía post-ortopédica, fracturas o enfermedades agudas. I: alimentos altos en proteínas o aminoácidos, consumidas en líquidos, polvos o tabletas. C: consumo usual o placebo. O: cambios en masa muscular, fuerza y función física.</p>	<p>39 estudios, que incluyeron un total de 488 pacientes con sarcopenia, 781 con fragilidad, 2066 con desnutrición, entre otros.</p>	<p>Se reportó un efecto significativo pero pequeño con suplementación en MLG (SMD 0.21; 95% I.C. 0.07, 0.35, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>I^2 = 15.1</math>, <math>P = 0.28</math>). (Se debieron haber usado efectos fijos).</p> <p>Efecto en FM (SMD 0.27; 95% I.C. 0.10, 0.44, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>I^2 = 68.4</math>, <math>P &lt; 0.01</math>). Grupo con EAA (SMD 0.82; 95% I.C. 0.35, 1.28, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>I^2 = 76.9</math>, <math>P &lt; 0.01</math>).</p> <p>Efecto en DF (SMD 0.24; 95% I.C. 0.13, 0.36, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>I^2 = 56.8</math>, <math>P &lt; 0.01</math>). <u>Grupo con EAA (SMD 0.82; 95% CI 0.52, 1.12, <math>P &lt; 0.01</math>, <math>I^2 = 33.6</math>, <math>P = 0.16</math>).</u></p>	<p>Es poco concluyente debido a presencia de sesgo de intervención y sesgo de selección. Lo cual limita la fuerza de las conclusiones. Además, sólo se incluyeron estudios en inglés.</p>
--------------------------------	---	---	--	--	---

Abreviaturas: ECA ensayo clínico aleatorizado, IMC índice de masa corporal, MLG masa libre de grasa, IC intervalo de confianza, DM diferencia de medias, SMD diferencia de medias estandarizada, EAA aminoácidos esenciales, VS versus, FM fuerza muscular, DF desempeño físico, P población, I intervención, C comparación, O desenlace.

### **Planteamiento del problema: ¿Por qué es importante realizar esta revisión?**

La sarcopenia es una enfermedad para la cual se ha planteado como principal terapia el ejercicio de resistencia. Sin embargo, la alimentación también juega un papel importante en la fisiopatología y se siguen buscando terapias eficaces, que puedan lograr un buen apego, como la suplementación con leucina.

Al respecto, se han realizado ensayos clínicos que estudian el efecto de la suplementación con leucina en la masa muscular, fuerza muscular y/o desempeño físico. Sin embargo, los resultados han sido contradictorios; lo cual, ha llevado a buscar una respuesta a través de revisiones sistemáticas que sintetizen la evidencia actual y permitan llegar a un consenso.

Se realizó una búsqueda en donde se encontraron dos revisiones sistemáticas que abordan el tema. Sin embargo, presentan una amplia heterogeneidad en cuanto a la formulación de la pregunta de investigación y, por ende, impacta metodológicamente tanto en los criterios de inclusión de los estudios como en la evidencia de la que pueden disponer. Por lo anterior, consideramos que aún no se ha logrado contestar la pregunta de investigación que se plantea a continuación.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el efecto de la suplementación con leucina en los parámetros la masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de adultos mayores con sarcopenia que viven en la comunidad?

### **Justificación: ¿Cómo puede funcionar esta intervención?**

Encontrar nuevas vías de tratamiento para la sarcopenia es imprescindible, ya que el apego al principal tratamiento es muy bajo a largo plazo. Por ello, se propone llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura, con los más altos estándares y criterios de inclusión homogéneos, que permitan mostrar toda la evidencia que existe hasta la actualidad acerca del papel que juega la suplementación de leucina en pacientes con sarcopenia; con el fin reportar

su utilidad en la práctica clínica y prescripción por parte de los (as) profesionales de la salud que atiendan a pacientes con sarcopenia.

### **Objetivo general**

Evaluar el efecto de la suplementación con leucina en los parámetros de masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de pacientes adultos mayores de 60 años con sarcopenia por medio de una revisión sistemática de la literatura con criterios homogeneizados tanto de la población como de la intervención.

### **Objetivos secundarios**

- Evaluar el posible impacto en los parámetros de mortalidad y calidad de vida.
- Búsqueda del reporte de efectos adversos que se puedan presentar tras la suplementación.

### **Metodología**

*Tipo de estudio:* revisión sistemática de la literatura

*Estudios incluidos:* ensayos clínicos aleatorizados y cuasi-experimentales que incluían las siguientes características:

- **Participantes:** adultos mayores de 60 años, con cualquier grado de sarcopenia diagnosticada por medio de alguna de las definiciones mencionadas de sarcopenia (Cuadro 1), que habiten en la comunidad.
- **Intervención:** suplementación de al menos 2.5g de leucina al día junto con aminoácidos esenciales o aminoácidos ramificados por un tiempo mínimo de administración de 3 semanas. Se incluyeron estudios de individuos que realizaron ejercicio, sólo en caso de que se diera el mismo ejercicio en ambos grupos de comparación.
- **Comparación:** placebo o ningún cambio en la alimentación previa a la intervención.

- Mediciones del desenlace: incluimos estudios que reportaron evaluación basal y final de la intervención. Con los desenlaces de: masa muscular, ya sea por medio de DEXA, impedancia bioeléctrica, antropometría, TAC, Bod Pod, resonancia magnética; fuerza muscular por medio de dinamometría o extensión y flexión de rodilla y desempeño físico por medio de velocidad de marcha o batería corta de desempeño físico, prueba levántate y anda.

*Estudios excluidos*: estudios observacionales con las siguientes características:

- Participantes excluidos: Estudios que incluyeron población con cáncer, esclerosis, cirrosis, desórdenes musculares, insuficiencia renal u otro padecimiento que lleve a hipercatabolismo muscular.
- Intervención: con suplementación a partir de alimentos, con hormonas o medicamentos que impacten la masa muscular y co-intervención de leucina con otro suplemento.

*Mediciones de los desenlaces secundarios*:

- Cambios en la calidad de vida medida a través de QALYS (quality adjusted life year).
- La mortalidad se evaluó recabando los datos acerca de muertes que se hayan presentado durante el seguimiento.
- Se recolectó cualquier tipo de información que reportó efectos adversos que se hayan presentado durante el seguimiento.

*Búsqueda electrónica*: se hizo un análisis de factibilidad (Anexo 2) del cual se eligieron las siguientes bibliotecas electrónicas para realizar la búsqueda primero por título y posteriormente por resúmenes: Bio Med Central, Pubmed, Trip Database, Conricyt y ClinicalTrials.gov.

*Búsqueda en otras fuentes*: se revisó la bibliografía de estudios incluidos, revisiones sistemáticas de temas similares y literatura gris.



*Límites de búsqueda:* se utilizaron términos Mesh y palabras en inglés para llevar a cabo la búsqueda.

*Metodología para la selección de estudios:* se llevó a cabo la búsqueda electrónica de Marzo del 2018 a Abril del 2019 con los términos en inglés: "sarcopenia" AND "leucine" OR "branched chain aminoacids" OR "aminoacids" adaptados a las siguientes bibliotecas electrónicas: Bio Med Central, Pubmed, tripdatabase, conricyt y ClinicalTrials.gov. Dos metodólogos revisaron por separado títulos de artículos para excluir aquellos que no trataran de contestar la pregunta de investigación. En caso de que hubiera discordancia, una tercera metodóloga intervino para romper con la discordancia. Se leyeron los resúmenes de los títulos seleccionados para excluir aquellos que no cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente, se leyeron los artículos completos y se excluyeron aquellos repetidos y que no cumplieran con los criterios de inclusión. Finalmente, se extrajeron a un Excel los datos que se muestran en el Anexo 3 por pares. En caso de que haya habido algún desacuerdo, fue resuelto por un tercer metodólogo.

*Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos:* para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta Rob (risk of bias) de Cochrane y posteriormente se aplicaron los criterios de GRADE para cada desenlace. Dichos criterios evalúan la calidad, o certeza de la evidencia. Se calificó cada resultado como: grado de evidencia alto, moderado, bajo o muy bajo.

Adicionalmente, se aplicó la lista de cotejo de CONSORT para cada estudio (Anexo 4)

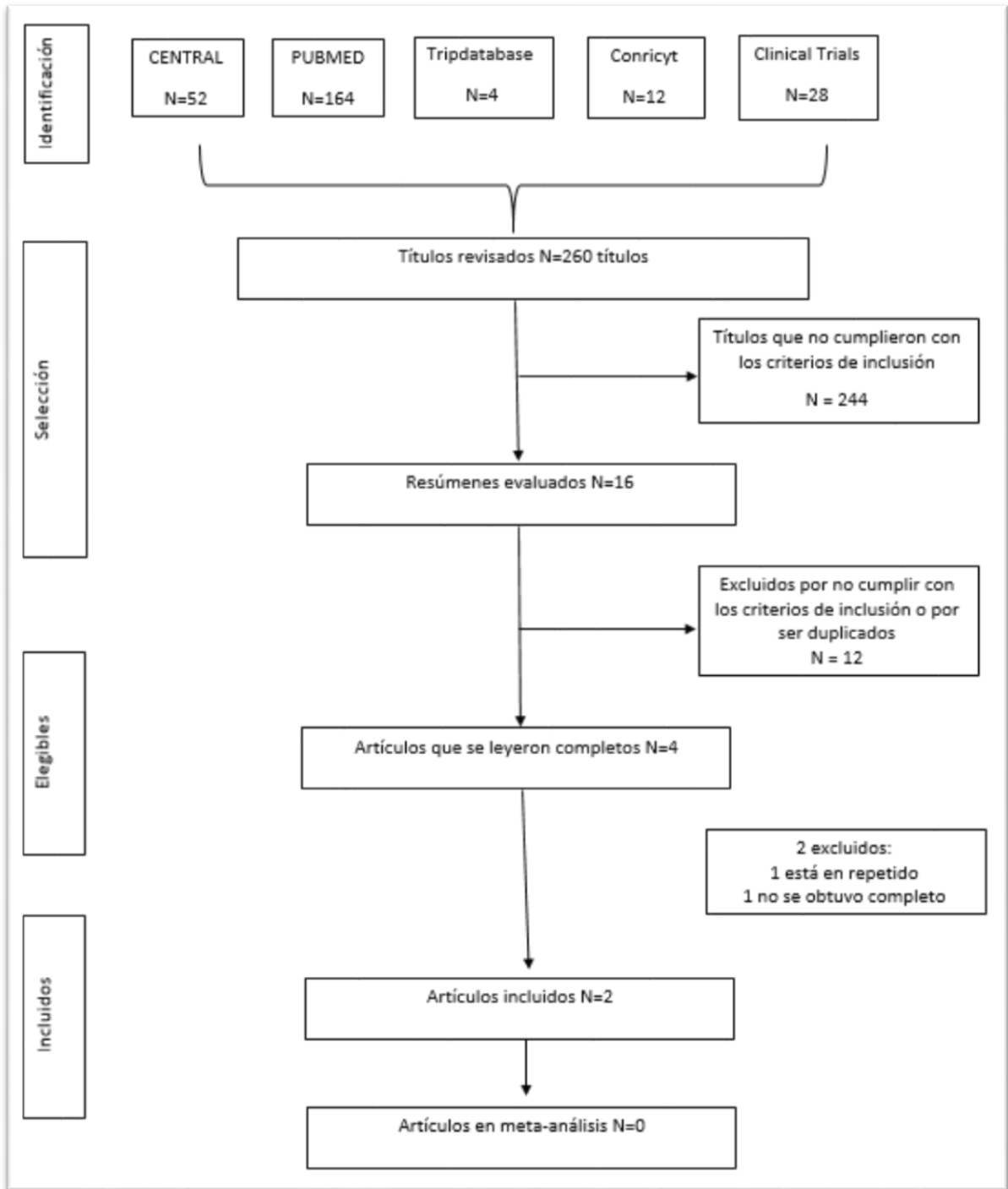
*Evaluación del efecto del tratamiento:* el desenlace principal se obtuvo de manera continua y utilizó como medida de efecto la diferencia de medias estandarizada con desviaciones estándar y medida de significancia estadística.

## **Resultados**

### *Selección de los estudios*

Realizamos una búsqueda electrónica actualizada hasta abril del 2019. La selección de los títulos, resúmenes y artículos incluidos se realizó de manera independiente por dos metodólogos investigadores. La estrategia de búsqueda logró identificar un total de 260 estudios obtenidos de las siguientes bibliotecas de búsqueda: 52 de Bio Med Central, 164 de Pubmed, 4 de Trip Database, 12 de Conricyt y 28 de Clinical Trials (Anexo 5). Una tercera metodóloga realizó el Coeficiente de Kappa de Cohen para evaluar la concordancia de los títulos elegidos por cada metodólogo. En Bio Med Central se obtuvo un valor de 1 (perfecta), en Pubmed 0.797 (considerable), en Conricyt 0.750 (considerable), en Clinical Trials 0.650 (considerable), y en Trip Database no se llevó a cabo porque eran menos de 5 artículos. Las discordancias se resolvieron mediante el consenso de tres investigadores.

Posteriormente, se evaluaron los resúmenes de los 16 títulos que fueron seleccionados. 12 no cumplieron con los criterios de inclusión. Cuatro artículos fueron evaluados en su totalidad y finalmente se excluyeron dos, ya que uno estaba repetido y uno se solicitó y no se recibió con los datos completos. Finalmente se incluyeron y analizaron dos artículos (49 y 50) (Figura 3).



**Figura 3.** Flujograma del proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de estudios.

## *Características de los estudios incluidos*

### Población

En los dos estudios incluidos se evaluaron un total de 196 pacientes con sarcopenia. La media de edad de los participantes fue alrededor de 79 años. Un estudio (49) fue llevado a cabo únicamente en mujeres y el otro incluyó participantes de ambos sexos, más del 50% de los participantes fueron mujeres (un estudio no se especificó la proporción). Un estudio se llevó a cabo en Japón y el otro en Italia. En la tabla 2 se muestran las características generales de la población, intervención y comparación de ambos estudios.

Todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes con sarcopenia definida operacionalmente de manera diferente. A continuación, se muestran las definiciones utilizadas:

- En el estudio de *Kyung et al.* se diagnosticó con sarcopenia a quien cumpliera con lo siguiente: masa muscular esquelética apendicular menor a 6.42 Kg/m<sup>2</sup> y fuerza de extensión de rodilla menor a 1.01 Nm/kg; masa muscular esquelética apendicular menor a 6.42 Kg/m<sup>2</sup> y velocidad de marcha menor a 1.22 m/s IMC menor a 22 Kg/m<sup>2</sup> y fuerza de extensión de rodilla menor a 1.01 Nm/kg; e IMC menor a 22 Kg/m<sup>2</sup> y velocidad de marcha menor a 1.22 m/s.
- En el estudio de *Solerte et al.* se indicó que se buscó disminución de masa libre de grasa sin especificar puntos de corte.

### Intervenciones

Los dos estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados, uno fue cegado (49) y uno cruzado (50).

Las intervenciones tuvieron un rango de duración entre 3 y 18 meses. En un estudio se incluyó ejercicio en 2 de 4 grupos de estudio (49), mientras que el otro estudio no incluyó ejercicio. Todos los estudios aportaron aminoácidos orales en polvo con 2.5 y 3g de leucina al día. Un estudio dividió a los participantes en 4 grupos (49), y el otro sólo tuvo un grupo de intervención y un grupo control (50).

En cuanto a los grupos de comparación, un estudio comparó contra educación en salud (49) y otro contra un placebo que no fue descrito (50).

## Desenlaces

Por otra parte, los desenlaces numéricos se muestran en la Tabla 3. En ella, se registraron las medias y desviaciones estándar de los parámetros clínicos de cada grupo antes y después de la intervención, junto con el delta de cambio obtenido por el presente grupo de investigación.

### **Masa muscular**

Todos los estudios midieron la masa muscular con diferentes parámetros. Un estudio (49) midió masa muscular total y apendicular en kilogramos (kg), y el otro evaluó la masa libre de grasa en Kg (50).

En ninguno de los estudios se reportaron diferencias estadísticamente significativas tras la suplementación. Sin embargo, en el estudio de *Kyung et al* (49), se alcanzan a ver mayores cambios en el grupo con suplementación y ejercicio, aún mayores que en el grupo que sólo realizó ejercicio. En el estudio de *Solerte et al* (50), por otra parte, reportó mayor masa libre de grasa al final del estudio en el grupo con placebo.

### **Fuerza muscular**

Sólo un estudio evaluó la fuerza muscular (49). Midió la fuerza muscular de la parte inferior del cuerpo con la prueba de extensión de pierna (Nm/Kg), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras la suplementación; aunque se denota un mayor cambio en el grupo de ejercicio y suplementación.

### **Desempeño físico**

Sólo un estudio evaluó el desempeño físico con la prueba de velocidad de marcha (49). Y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras la suplementación.

### **Otros desenlaces**

Ningún estudio reportó el impacto de la suplementación en la mortalidad, ni en calidad de vida.

**Tabla 2:** Características de la población y de la intervención de los estudios incluidos.

Estudio (duración)	País	Tipo de estudio	n	Características de la intervención	Características del grupo control	Media de edad ± D.E.
Kyung Kim H, et al. 2012 <sup>a</sup> (3 meses)	Japón	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	78	IS: 2 dosis al día con 3g de aminoácidos esenciales en polvo con agua o leche. Contenido: 42% leucina, 14% lisina, 10.5% valina, 10.5% treonina, 7% fenilalanina, 5.5% otros. Un total de 2.52g de leucina al día.	ES: se impartió una clase de educación en salud 1 vez al mes. Las clases se enfocaron en higiene oral, osteoporosis y función cognitiva. Se les recomendó continuar con su estilo de vida y no se dieron instrucciones específicas de alimentación o ejercicio.	79 ± 2.9
			77	IE: Programa de entrenamiento de moderada intensidad enfocado a la salud física y a mejorías en masa muscular. Sesiones de 60 min, 2 veces por semana durante 3 meses. Consistía en 5 min de calentamiento, 30 min de ejercicios de fuerza, 20 min de balance y marcha y 5 min de enfriamiento + 2 dosis al día de una mezcla de aminoácidos esenciales en polvo con agua o leche.	E: Programa de entrenamiento de moderada intensidad enfocado a la salud física y a mejorías en masa muscular. Sesiones de 60 min, 2 veces por semana durante 3 meses. Consistía en 5 min de calentamiento, 30 min de ejercicios de fuerza, 20 min de balance y marcha y 5 min de enfriamiento.	
Solerte S, et al. 2008 (18 meses)	Italia	Ensayo clínico aleatorizado*.	41	Mezcla oral de aminoácidos con 70.6 Kcal, 8g/día de aminoácidos con la siguiente distribución: 2.5g de l-leucina (un total de 5g al día), 1.3g de l-lisina, 1.25g de l-isoleucina, 1.25g de l-valina, 0.7g de l-treonina, 0.3g de l-cisteína, 0.3g de l-histidina, 0.2g de l-fenilalanina, 0.1g de l-metionina, 0.06g de l-tirosina y 0.04g de l-triptofano.	Placebo que no se describe.	No se indica.

Abreviaciones: (IE), grupo de intervención sin ejercicio (IS), grupo sin intervención y con ejercicio (E) y grupo de educación en salud (ES).

\*Único estudio sin cegamiento.

<sup>a</sup>Estudio hecho en mujeres.

**Tabla 3.** Cambios de los parámetros clínicos evaluados. Ninguno de los estudios reporta significancia estadística.

Autor	Grupos de estudio	Parámetro clínico evaluado	Media y D.E. inicio	Media y D.E. final	Delta de cambio*
Kyung, et al. n= 144	C: Educación en salud (n=37)	MM total (Kg)	27.48 ± 2.04	27.66 ± 2.23	+0.18
		MM apendicular (Kg)	13.57 ± 1.16	13.67 ± 1.05	+0.1
	I: AA (n=37)	MM total (Kg)	26.25 ± 1.81	26.53 ± 2.10	+0.28
		MM apendicular (Kg)	12.86 ± 0.99	13.03 ± 1.10	+0.17
	C: Ejercicio (n=36)	MM total (Kg)	28.09 ± 1.90	28.51 ± 2.39	+0.42
		MM apendicular (Kg)	13.90 ± 1.06	14.19 ± 1.33	+0.29
	I: Ejercicio + AA (n=34)	MM total (Kg)	26.76 ± 2.77	27.26 ± 3.04	+0.5
		MM apendicular (Kg)	13.25 ± 1.35	13.59 ± 1.53	+0.34
	C: Educación en salud	Velocidad de marcha usual (m/s)	1.19 ± 0.21	1.22 ± 0.23	+0.03
	I: AA	Velocidad de marcha usual (m/s)	1.30 ± 0.18	1.36 ± 0.18	+0.06
	C: Ejercicio	Velocidad de marcha usual (m/s)	1.31 ± 0.24	1.50 ± 0.23	+0.19
	I: Ejercicio + AA	Velocidad de marcha usual (m/s)	1.27 ± 0.25	1.43 ± 0.29	+0.16
	C: Educación en salud	Extensión de pierna (Nm/Kg)	1.14 ± 0.26	1.00 ± 0.26	-0.14
	I: AA	Extensión de pierna (Nm/Kg)	1.15 ± 0.25	1.14 ± 0.25	-0.01
	C: Ejercicio	Extensión de pierna (Nm/Kg)	1.12 ± 0.30	1.14 ± 0.26	+0.02
	I: Ejercicio + AA	Extensión de pierna (Nm/Kg)	1.15 ± 0.27	1.23 ± 0.29	+0.08

	Grupo de intervención	Parámetro clínico	Media y D.E. inicio	Media y D.E. 8 meses	Media y D.E. 16 meses	Delta de cambio
<b>Solerte, et al.</b> <b>n= 41</b>	I: AA (n=19)	Masa libre de grasa (Kg)	47.5~	50~	50~	+2.5
	C: Placebo (n=22)	Masa libre de grasa (Kg)	46.25~	49.5~	49.5~	+3.25

Abreviaciones: AA (aminoácidos), MM (masa muscular), I (intervención), C (control). FIMs (Functional Independence Measure score)

\*Delta estimado por la autora con los datos proporcionados en los estudios.

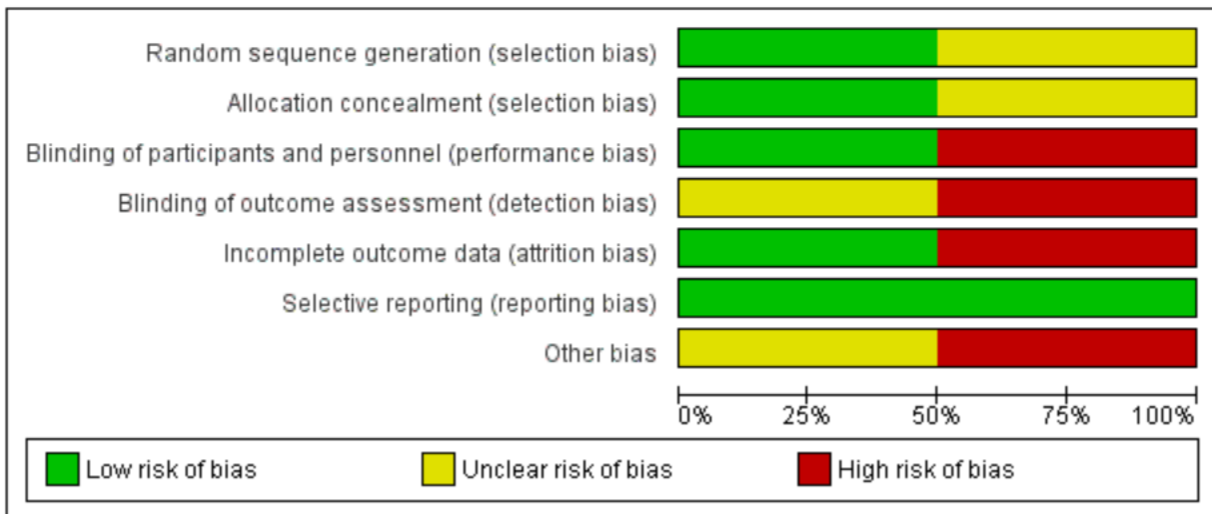
### Evaluación del riesgo de sesgos y calidad de la evidencia.

Se evaluaron los estudios incluidos con la lista de cotejo de CONSORT (ver Anexo 2), posteriormente se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta RoBs (Risk of Bias), utilizando el programa RevMan (Review Manager) y en apego a la metodología establecida por la Colaboración Cochrane. En la Figura 4 y 5 se muestran los resultados producto de esta evaluación, donde se puede observar que el estudio de *Solerte et al.* presentó alto riesgo de sesgo (50) por reporte selectivo, falta de cegamiento y falta de descripción del placebo; y presenta riesgo no claro en generación de secuencia aleatoria, sesgo de selección entre otros sesgos, como: reporte inadecuado de resultados, reporte selectivo de resultados, así como ausencia de descripción de las características del placebo empleado, entre otros. Respecto al estudio de *Kyung et al.* (49) únicamente presentó alto riesgo de sesgo o sesgo de confusión debido a la falta de un grupo placebo, adicionalmente se detecta la presencia de otros sesgos como la falta de cegamiento de la evaluación del desenlace.



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kyung Kim H, et al. 2012	+	+	+	?	+	+	-
Solerte S, et al. 2008	?	?	-	-	-	+	?

**Figura 4.** Análisis de riesgo de sesgos de los estudios individuales.



**Figura 5.** Análisis de riesgo de sesgos de los estudios combinados.

Por último, se evaluó la calidad de la evidencia con la herramienta GRADE y el empleo tanto de su manual como del programa GRADE GDTpro para cada desenlace. Se puede observar

que la evidencia acerca del efecto de la suplementación con leucina tanto en masa muscular, como en fuerza muscular y desempeño físico es de muy baja calidad, según lo publicado hasta la actualidad (tabla 4).

Principalmente, la calidad de la evidencia se ve disminuida debido a limitaciones en la ejecución y diseño de los estudios. De forma específica, el estudio de *Solerte et al.* destaca entre sus principales fallas metodológicas, el que no realizó cegamiento, no mostró el seguimiento completo de los participantes y presentó reporte selectivo de los resultados. Mientras que el estudio de *Kyung et al.* la principal falla metodológica consiste en la carencia de grupo placebo. También se puede observar inconsistencia de los resultados, ya que se observan efectos diferentes al suplementar a los participantes con leucina, en particular, en el parámetro de masa muscular.

Otro apartado que disminuye la calidad de la evidencia es la utilización de evidencia indirecta, ya que se evalúan desenlaces subrogados en vez de los desenlaces de importancia clínica para los participantes (ej. Mortalidad). Por último, la imprecisión disminuyó debido a que ningún estudio reportó cómo se obtuvo el tamaño de muestra. Lo anterior, aunado a la falta de estimadores del efecto los cuales repercuten directamente en la calidad de la evidencia.

**Tabla 4.** Evaluación de la calidad de la evidencia con GRADE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	la suplementación con leucina	dieta habitual o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Incremento en la masa muscular (seguimiento: media 9 meses ; evaluado con : Índice de masa muscular esquelética, masa muscular total en Kg, masa libre de grasa en Kg y masa apendicular en Kg)</b>												
3	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	muy serio <sup>b</sup>	muy serio <sup>c</sup>	muy serio <sup>d</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	147	117	-	0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Desempeño físico (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : velocidad de marcha usual)</b>												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	muy serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>e</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	37	37	-	0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
<b>Fuerza muscular (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : fuerza de prensión y extensión de pierna)</b>												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	serio <sup>f</sup>	muy serio <sup>g</sup>	serio <sup>e</sup>	toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	56	59	-	0 (0 a 0)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

**Explicaciones**

- a. Se disminuyó el grado de su evidencia debido a: limitaciones en el diseño (falta de placebo) y ejecuciones de los estudios (falta de cegamiento, datos incompletos, etc.)
- b. Se disminuyó un grado de evidencia debido a: 2 estudios no mostraron asociación y un estudio sí se encontró asociación entre la suplementación y los parámetros evaluados. Además de diferencias metodológicas entre los estudios.
- c. Se disminuyó un grado de evidencia debido a: El desenlace refleja una medida indirecta de masa muscular.
- d. Se disminuyó un grado de evidencia debido a: No reporta sus resultados con los respectivos IC 95%. El tamaño de la población es inadecuado en todos los estudios.
- e. Se disminuyó un grado de evidencia debido a: Tamaño de muestra insuficiente
- f. Se disminuyó un grado la evidencia debido a: un estudio muestra diferencias estadísticamente significativas y uno no.
- g. Se disminuyó un grado la evidencia debido a: diferencias en la metodología. Se midieron parámetros diferentes que son proxi de la fuerza muscular.

## **Discusión**

La presente revisión sistemática se enfoca en evaluar el efecto de la suplementación con leucina en los tres principales parámetros de sarcopenia propuestos por el EWGSOP 2010 (masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico) en adultos mayores de 60 años con diagnóstico de sarcopenia.

En la presente revisión sistemática encontramos que el uso de suplemento de aminoácidos vía oral con concentraciones de leucina (contenido de entre 2.5 y 3g/día) en adultos mayores con diagnóstico de sarcopenia, no mejoró de manera estadísticamente significativa los parámetros de desempeño físico, fuerza muscular, ni la masa muscular. En cuanto a los objetivos secundarios, ningún estudio de los incluidos evaluó el impacto de la suplementación en la mortalidad ni en la calidad de vida, los cuales son determinantes para el pronóstico de esta población vulnerable. Sin embargo, pese a que no hubo reporte intencionado de eventos adversos, actualmente en estudios previos, no hay ningún reporte de efectos secundarios con dosis menores a 500 mg/día de leucina.

Hasta el momento de la última búsqueda del presente trabajo, la evidencia actual acerca del efecto de la suplementación con leucina en los parámetros de masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico de personas con sarcopenia es insuficiente. Existen pocos estudios en personas con sarcopenia, y aún menos que evalúen los tres parámetros indicados por el EWGSOP 2010, lo cual se atribuye a que la clasificación es reciente y a la amplia heterogeneidad de la evaluación de los parámetros de sarcopenia. En los dos estudios encontrados la masa muscular se evaluó, como: MM apendicular, MM esquelética y masa libre de grasa. Sólo el estudio de *Kyung et al*, evaluó la fuerza de la parte inferior del cuerpo y el desempeño físico con la prueba de velocidad de marcha a 4 metros. El estudio realizado por *Solerte et al*, fue realizado en el 2008, antes de la publicación de la clasificación de EWGSOP. Por ende, pudiera ser una causal de que los parámetros de funcionalidad y fuerza no cumplan con la normatividad vigente, ello por la utilización de definiciones más antiguas.

Al respecto de la validez externa de los hallazgos encontrados en el presente trabajo, no se puede asumir que los resultados aplican a toda la población geriátrica que habitan en la comunidad, ya que sólo dos estudios resultaron incluidos en la presente revisión sistemática, ello por la falta de publicaciones al respecto. Además, ambos estudios evaluaron el efecto principalmente en mujeres que en hombres, lo que resulta en una limitante al momento de la validez externa de los presentes hallazgos. Además, el estudio de *Kyung et al.* se llevó a cabo en Japón y el de *Solerte et al.* en Italia, dos poblaciones con diferencias tanto culturales como nutricionales. Cabe resaltar que ninguno de los estudios reportó un cálculo previo del tamaño de la muestra, lo que impide asumir que los tamaños de muestra empleados en dichas publicaciones son representativos de los objetivos planteados en cada uno de los trabajos. Por lo anterior, consideramos que se debe resarcir dicha falta metodológica en futuras investigaciones, además de evaluar el efecto en poblaciones de diferentes países y de ambos sexos para poder estudiar el comportamiento de la sarcopenia y poder extrapolar los resultados aunado a subsanar todos los errores metodológicos analizados en la evidencia aquí presentada.

#### Calidad de la evidencia

La evidencia acerca del efecto de la suplementación con leucina en MM, fuerza muscular y desempeño físico, hasta la actualidad, es de muy baja certeza; ya que ambos estudios hacen evaluaciones indirectas y hay presencia de inconsistencias en los resultados. Lo cual, quiere decir que los sesgos metodológicos presentes en los estudios pudieran afectar de manera importante la confiabilidad de los resultados.

#### Fortalezas del estudio

El presente estudio es pionero en enfocarse en la evaluación concreta del efecto de la suplementación con leucina en los parámetros de sarcopenia propuestos por el EWGSOP 2010 (masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico). Consideramos una fortaleza del estudio la delimitación de los criterios de inclusión respecto a otros trabajos de revisión sistemática. Se eligieron de manera que permitieran evaluar el efecto únicamente de la suplementación con mezclas de aminoácidos que tuvieran altas concentraciones de leucina (>2.5 gr/d), y no por

medio de otras vías o estrategias terapéuticas; ya que pueden provocar sesgo de confusión atribuido a las calorías extra y diversos compuestos presentes en los alimentos. Además, tomamos en cuenta los parámetros que se consideran de mayor importancia por su capacidad de predicción de efectos adversos (masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico).

Otras fortalezas fueron la amplia búsqueda bibliográfica sin limitación por idioma, y con inclusión de literatura gris, lo cual permitió encontrar estudios que no estaban incluidos en otras revisiones y hacer la búsqueda por demás exhaustiva. La búsqueda de artículos y la extracción de datos se llevó a cabo por pares, lo cual disminuye el riesgo de errores en la interpretación y extracción de información. Y se incluyeron sólo ensayos clínicos aleatorizados y estudios cuasiexperimentales por considerarse específicamente los más aptos para contestar nuestra pregunta de investigación.

#### Limitaciones del estudio

Dentro de las principales limitaciones del presente estudio se encuentra la falta de suficiente evidencia disponible hasta el momento, ya que sólo se hallaron dos estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Durante la búsqueda nos dimos cuenta de la ausencia de estudios que examinen el efecto de las terapias de suplementación en personas con sarcopenia; quizás esto pudiera atribuirse a que es un padecimiento que fue descrito recientemente y aún se encuentra en discusión su definición, lo cual limita su correcta evaluación. Una causal de encontrar poca literatura específica de nuestros objetivos pudiera deberse a que el resto de estudios encontrados se enfocan a intervenciones que incluían al aminoácido leucina combinado con otros nutrientes, tales como: vitamina D o antioxidantes. Por lo que se deja como recomendación para estudios futuros la evaluación de la sinergia entre aminoácidos y otros nutrientes.

Se considera como otra limitación a la evidencia disponible sobre el tema, la falta de reporte o análisis de la alimentación o patrones alimentarios de los participantes durante las intervenciones, así como el impacto de la polifarmacia. Sin embargo, quizás no se considera dado a la complejidad de su evaluación. Por lo anterior, es de primordial importancia su evaluación ya que, tanto los medicamentos como los alimentos, pueden impactar en la masa

muscular, fuerza muscular y desempeño físico y, por ende, en las conclusiones del presente y posteriores estudios.

Por último, se pudo haber considerado en el protocolo un sub-análisis para los estudios que incluyeran ejercicio en ambos grupos. Sin embargo, la falta de estudios limitó la posibilidad de este análisis, por lo que se propone para futuras revisiones, ya que hay una tendencia de mejoría en aquellas personas que hacen alguna actividad física y tienen suplementación contra sólo actividad física.

#### Comparación de la información con la literatura previa

- Masa muscular

Los resultados encontrados en la presente revisión sistemática no coinciden con los descritos previamente por *B. Komar et al (47)*, en donde concluyen que sí hubo diferencias significativas en la masa libre de grasa (0.99Kg, IC 95% (0.43,1.55),  $p=0.0005$ ), en los grupos que tuvieron suplementación por medio de queso ricota o proteína de suero de leche o aminoácidos o caseína con un mínimo de 1.2g de leucina al día por un periodo mínimo de 10 días a 6 meses, en pacientes sin sarcopenia y con sarcopenia (DM 1.14Kg, IC 95% (0.55,1.74)  $p=0.0002$ ). Sin embargo, consideramos que las diferencias se pueden deber a que incluyeron estudios con intervenciones muy diversas que comprendían alimentos, suplementos proteicos y jugos mezclados con proteínas, lo cual, puede tener un impacto diferente en los desenlaces por las calorías extra y los múltiples componentes de los alimentos. Asimismo, el apego puede ser mayor cuando la intervención se realiza con diversos alimentos, ello por el sabor y la aceptación. Por otro lado, dentro del subanálisis de sarcopenia, incluyeron pacientes con otras condiciones como malnutrición y fragilidad que cursan con fisiopatologías clínicamente diferentes y, por ende, dichas condiciones pueden resultar en una predisposición a mayor respuesta a la suplementación en comparación con alguien que cursa con sarcopenia y sin comorbilidades. Otro estudio que mostró efectos menores pero significativos en la suplementación con leucina, fue el estudio realizado por *Cheng et al. (48)* donde sus datos sugieren que la suplementación

con aminoácidos esenciales puede tener un impacto positivo principalmente en pacientes con desnutrición. Sin embargo, no podemos comparar dichos hallazgos con nuestra población blanco, dado que ninguno de los dos estudios encontrados reporta situación nutricional de los pacientes.

Ambos estudios de revisión sistemática concluyen que la suplementación con leucina es favorable para aquellas personas con sarcopenia. Sin embargo, es probable que la suplementación sea más efectiva en aquellos pacientes con sarcopenia acompañada por alguna condición hipercatabólica, como se vio en el estudio de *Yoshimura et al* (51), donde interviene con suplementación de aminoácidos a pacientes con sarcopenia post-ictus y obtiene resultados favorables para los grupos con suplementación.

- Fuerza muscular y desempeño físico

En la revisión previamente realizada por *B. Komar, et al.* (75) se reportó que no hubo diferencias ni estadísticamente significativas, ni clínicamente significativas al suplementar con leucina en el parámetro de fuerza muscular (evaluada con extensión de rodilla, ni con prensión de mano), tampoco en el desempeño físico, resultados que concuerdan con los encontrados en nuestra revisión sistemática. Sin embargo, *H. Cheng et al.* (48) reportó que sí se encontraron diferencias significativas con un efecto pequeño en la fuerza muscular de los estudios donde se suplementó con aminoácidos esenciales (SMD 0.82; 95% I.C. 0.35, 1.28,  $P < 0.01$ , con significativa heterogeneidad de los estudios incluidos en su meta-análisis,  $I^2 = 76.9$ ,  $P < 0.01$ ), y en el desempeño físico (SMD 0.82; 95% CI 0.52, 1.12,  $P < 0.01$ , heterogeneidad importante,  $I^2 = 33.6$ ,  $P = 0.16$ ). Empero, le atribuimos las discrepancias de los resultados a las disimilitudes de la metodología de los estudios incluidos. En dicha revisión y meta-análisis, se incluyeron estudios que tuvieron intervenciones, como: aminoácidos con triglicéridos de cadena media, suplementos a base de soya, proteínas en polvo, queso ricota, jugos con proteínas, entre otras; y se incluyeron pacientes tanto hospitalizados como de la comunidad

Hasta el momento, los fundamentos tanto biológicos como clínicos indicaban que los aminoácidos ramificados (BCAA) estimulan la síntesis de masa muscular esquelética. En 1975,



*Buse et al.* (52) demostraron *in vitro* que la leucina aislada tenía el mismo efecto en la síntesis de masa muscular que los BCAA. De ahí surgió la hipótesis que sugería un efecto mediado por la leucina a través de “una señal” no especificada. En el 2000, *Anthony et al.* (53) demostraron el efecto de la leucina en procesos intracelulares, infiriendo que la suplementación oral con leucina aumenta la fosforilación de la proteína ribosomal S6 quinasa beta-1 (p70S6K), cuya activación se relaciona con la regulación a la alta de diana de ramapicina en células de mamífero (mTOR), lo cual ejerce un importante rol de regulación durante el proceso de hipertrofia de las células del músculo esquelético (54). De ahí, que se ha estudiado tanto *in vitro*, como *in vivo* si la leucina tiene un efecto en la masa muscular que repercuta en la fuerza muscular y el desempeño físico, principalmente en pacientes que lo necesiten, como sería el caso de aquellos con sarcopenia. No obstante, dicha hipótesis sigue sin ser comprobada de manera consistente tanto en modelos murinos, como en humanos, lo anterior atribuido a la baja calidad de la evidencia reportada hasta el momento.

Hasta la actualidad, la evidencia en adultos mayores con sarcopenia es insuficiente y controversial. Esto puede deberse a diferentes causas como la falta de homogeneidad en la definición y evaluación de la sarcopenia, a las dosis de leucina o a la complejidad clínica de los padecimientos en pacientes geriátricos.

Hace falta realizar estudios en adultos mayores que contesten preguntas clínicas específicas, mismas que conlleven un sustento metodológico de alta calidad. Por medio del presente estudio, presentamos evidencia de que es necesario el replanteamiento metodológico de los subsecuentes estudios en la materia, siendo que debieran contemplar los siguientes puntos: inclusión de un grupo al cual se asigne placebo aunado a terapias estándar en comparación con los estudios de intervención, evaluación de la calidad alimenticia y patrones dietarios así como la descripción e impacto de la polifarmacia, padecimientos concomitantes, implementar y estratificar estudios en diversas poblaciones, de la misma forma recomendamos hacer estudios en población masculina, estandarización de los métodos de evaluación de sarcopenia, inclusión de factores socio-económicos, estratificación por grupos de edades y principales factores asociados, así

como la evaluación de calidad de vida y mortalidad, desenlaces que impactan directamente en la salud y pronóstico de esta población.

### **Conclusión**

La presente revisión sistemática concluye que no hay cambio en la masa muscular, fuerza, ni en el desempeño físico en aquellas personas con sarcopenia suplementadas con leucina. No obstante, se considera que la evidencia hasta la actualidad es escasa y de baja calidad metodológica para llegar a una conclusión contundente.

La leucina es un nutrimento esencial para la vida que no ha reportado daños a la salud y ha sido propuesta como terapia suplementaria para mejorar los parámetros de sarcopenia en población geriátrica con esta patología. Sin embargo, es importante que se realicen investigaciones en diferentes poblaciones con diagnóstico homologado de sarcopenia, con y sin comorbilidades en concordancia con metodologías más rigurosas que permitan disminuir el riesgo de sesgo y mejorar la calidad de la evidencia.

### **Recursos**

La presente revisión sistemática se pudo hacer gracias a los recursos otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

## **Capacitación metodológica derivada de este proyecto**

Derivado del presente proyecto de revisión sistemática, se realizaron las capacitaciones en metodología de revisiones sistemáticas con el curso en la plataforma de la Colaboración Cochrane: “Conducting an intervention review”.

Módulos del curso:

- Introduction to conducting systematic reviews.
- Writing the review protocol.
- Searching for studies.
- Selecting studies and collecting data.
- Introduction to study quality and risk of bias.
- Analysing the data.
- Interpreting the findings.
- Reporting the review.
- Introduction to health economics.



# Cochrane Interactive Learning

This certificate is awarded to

Ileana Acevedo

For completing all modules in  
Cochrane Interactive Learning:  
Conducting an Intervention  
Review  
January 2019

**Chris Champlon**  
Head of Membership, Learning & Support Services, Cochrane

**Trusted evidence.  
Informed decisions.  
Better health.**

[interactivelearning.cochrane.org](http://interactivelearning.cochrane.org)

## **Bibliografía**

- 1.- 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.
- 2.- Rosenberg I. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*.1997; 127(5 Suppl):990S-991S.
- 3.- Baumgartner R, Koehler K, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S, Ross R, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755–63.
- 4.- 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.
- 5.- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9.
- 6.- Alfonso J, Cruz-Jentoft, Pierre Baeyens J, M. Bauer J, Boirie Y, Cederholm T. Sarcopenia: European Consensus on definition and diagnosis. *Age and Aging*.2010;39(4):412-423.
- 7.- Fielding R, Vellas B, Evans W, Bhasin S, Morley J, Newman A, et al. Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Am Med Dir Assoc*. 2011; 12(4): 249–256.
- 8.- Chen L, Liu L, Woo J, Assantachai P, Auyeung T, Bahyah K, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101.
- 9.- Studenski S, Peters K, Alley D, Cawthon P, McLean R, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-58.
- 10.- Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.

- 11.- Cruz-Jentoft A, Landi F, Schneider S, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-59.
- 12.- Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16(16):21.
- 13.- Espinel Bermúdez M, Ramírez García E, García Peña C, Salvá A, Ruiz Arregui L, Cárdenas Bahena A. et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people of Mexico City using the EGWSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) diagnostic criteria. *JCSM Clinical Reports*. 2017; 2 (2): 4-9.
- 14- Lera L, Albala C, Sánchez H, Angel B, Hormazabal M, Márquez C, et al. Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling Chilean Elders According to an Adapted Version of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) Criteria. *J Frailty Aging*. 2017;6(1):12-17.
- 15.- Samper-Ternent R, Reyes-Ortiz C, Ottenbacher K, Cano C. Frailty and sarcopenia in Bogotá: results from the SABE Bogotá Study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr;29(2):265-272.
- 16.- Alexandre T, Duarte Y, Santos J, Wong R, Lebrão M. Prevalence and associated factors of sarcopenia among elderly in Brazil: findings from the SABE study. *J Nutr Health Aging* 2014;18(3):284–90.
- 17.- Wang T, Feng X, Zhou J, Gong H, Xia S, Wei Q. Type 2 Diabetes Mellitus is associated with increased risks of sarcopenia in Chinese elderly. *Sci Rep*.2016;6: 389-37.
- 18.- Limpawattana P, Inthasuwan P, Putraveephong S, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Sawanyawisuth K. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: A study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population. *Chron Respir Dis*.2017;15(3):250-257.
- 19.- Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj Hasouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol int*. 2017.37(6): 1015-1020.

- 20.- Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging*. 2005 Nov-Dec;9(6):408-19.
- 21.- Generalidades y clasificación del tejido muscular. *Histología texto y atlas color con biología celular*. 5 ta edición. Editorial Panamericana.
- 22.- Magne H, Savary-Auzeloux I, Rémond D, Dardevet D. Nutritional strategies to counteract muscle atrophy caused by disuse and to improve recovery. *Nutr Res Rev*. 2013 Dec;26(2):149-65.
- 23.- Nemerovsky J. Sarcopenia. Capítulo de libro. Encontrado en: <http://www.sagg.org.ar/wp/wp-content/uploads/2016/07/Sarcopenia.pdf>. 23.
- 24.- Wakimoto P, Block G. Dietary intake, dietary patterns, and changes with age: an epidemiological perspective. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(2):65-80.
- 25.- Malafarina V, Uriz-Otano F, Gil-Guerrero L, Iniesta R. The anorexia of ageing: physiopathology, prevalence, associated comorbidity and mortality. A systematic review. *Maturitas*. 2013;74(4):293-302.
- 26.- Hedman S, Nydahl M, Faxen-Irving G. Individually prescribed diet is fundamental to optimize nutritional treatment in geriatric patients. *Clin Nutr*. 2016;35(3):692-8.
- 27.- Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 21:1-11.
- 28.- Kim J, Wang Z, Heymsfield S. Total body skeletal muscle mass: estimation by a new dual energy X-ray absorpsiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2):378–83.
- 29.- Morton R, Traylor D, Weijs P, Phillips S. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Apr;24(2):124-130.
- 30.- Fess EE. *Grip Strength*, 2nd edition. Chicago: American Society of Hand Therapists, 1992.
- 31.- Clark P, Denova-Gutiérrez E, Ambrosi R, Szulc P, Rivas-Ruiz R, Salmerón J. Reference Values of Total Lean Mass, Appendicular Lean Mass, and Fat Mass Measured with Dual-Energy X-ray Absorptiometry in a Healthy Mexican Population. *Calcif Tissue Int*. 2016;99(5):462-471.

- 32.- Moreira V, Lourenço R. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jul;68(7):979-85.
- 33.- Pérez-Zepeda M, Sánchez-Garrido N, González-Lara M, Gutiérrez-Robledo L. Sarcopenia prevalence using simple measurements and population-based cutoff values. *J Lat Am Geriatr Med*. 2016; 2(1): 8–13.
- 34.- Locquet M, Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, Bruyere O. Comparison of the performance of five screening methods for sarcopenia. *Clin Epidemiol*. 2018; 10: 71–82.
- 35.- Chodzko-Zajko W, Proctor D, Fiatarone Singh M, Minson C, Nigg C, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jul;41(7):1510-30.
- 36.- Dent E, Morley J, Cruz-Jentoft A, Arai H, Kritchevsky S, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-1161.
- 37.- Hasten D, Pak-Loduca J, Obert K, et al. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78–84 and 23–32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278(4):E620-6.
- 38.- Picorelli A, Pereira L, Pereira D, Felício D, Sherrington C. Adherence to exercise programs for older people is influenced by program characteristics and personal factors: a systematic review. *J Physiother*. 2014;60(3):151-6.
- 39.- Kerstetter J, O'Brien K, Insogna K. Low protein intake: The impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr*. 2003;133(3):855S-861S.
- 40.- Secretaría de Salud. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de Sarcopenia para población Adulta Mayor en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud;27 junio 2013.
- 41.- Rolland Y, Dupuy C, Abellan van Kan G, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. *Med Clin North Am*. 2011;95(3):427-38.
- 42.- Nowson C, O'Connell S. Protein Requirements and Recommendations for Older People: A Review. *Nutrients*. 2015 Aug 14;7(8):6874-99.



- 43.- Svanberg E, Jefferson L, Lundholm K, Kimball S. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis is independent of changes in insulin. *Am J Physiol.* 1997; 272(5 Pt 1):E841-7.
- 44.- Volpi E., Mittendorfer B., Wolf S., and Wolfe R. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol.* 1999.277(3-1): E513-20.
- 45.- Katsanos C, et al. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(5):1065–73.
- 46.- Boirie Y, Gachon P, Beaufrere B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):489.
- 47.- Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(4):437-46.
- 48.- Cheng H, Kong J, Underwood C, Petocz P, Hirani V. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. *Br J Nutr.* 2018 Mar;119(5):527-542.
- 49.- Kyung Kim H, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, etc al. Effects of Exercise and Amino Acid Supplementation on Body composition and Physical Function in community-Dwelling Elderly Japanese Sarcopenic Women: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.*2012; 60(1):16-23.
- 50.- Solerte S, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli R, Zamboni M, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole body lean body mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol.* 2008;2(101):69E-77E.
- 51.- Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, Tanoue M, Tomioka Y, et al. Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019;58:1-6.
- 52.- Buse M, Jursinic S and Reid S. Regulation of branched chain amino acid oxidation in isolated muscles, nerves and aortas of rats. *Biochem J.* 1975;148(3):363-74.

53.- Anthony J, Anthony T, Kimball S, Vary T and Jefferson L. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of postabsorptive rats in association with increased eIF4F formation J Nutr. 2000;130(2):139-45.

54.- Drummond M, Dreyer H, Fry C, Glynn E and Rasmussen B. Nutritional and Contractile Regulation of Human Skeletal Muscle Protein Synthesis and mTORC1 Signaling. Articles in Press. J Appl Physiol. 2009;106(4):1374-84.

## Anexos

**Anexo 1.** Evaluación del contenido de las revisiones sistemáticas previas con la herramienta PRISMA con interpretación extraída del Simposium Cochrane 2018.

Los círculos grises indican que sí tiene el ítem. Los círculos rojos indican que no tiene el ítem.

Tabla 1.

<i>Puntuación</i>	<i>Título</i>	<i>Revisión sistemática y meta-análisis del efecto de la suplementación con proteínas y aminoácidos en adultos mayores con condiciones agudas y crónicas</i> <i>Autor: Cheng Heilok</i>
	<b>Resumen estructurado</b>	La pérdida de masa libre de grasa, fuerza muscular y capacidad funcional causa significativos problemas en adultos mayores. La proteína y la suplementación con aminoácidos pueden preservar la fuerza muscular, pero el efecto en la función es variable. Realizamos una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis para investigar el efecto de la suplementación con proteína y aminoácidos en la masa libre de grasa, fuerza muscular y función física en adultos mayores malnutridos, frágiles, con sarcopenia, dependientes o con enfermedades agudas o crónicas, El análisis de los 39 estudios sugiere que la suplementación con proteína y aminoácidos puede mejorar la masa libre de grasa, la fuerza muscular y la función física (diferencia media estandarizada 0.21-0.27, p<0.05).
	<b>Fundamento</b>	En adultos mayores, un inadecuado consumo de proteína puede contribuir a la disminución de masa muscular. Investigaciones recientes han mostrado suplementos como el consumo oral de proteína, aminoácidos esenciales o dietas altas en proteínas, mejoran la fuerza muscular en adultos mayores, pero estas revisiones sólo incluyen adultos sanos o con fragilidad e incluyen ejercicios de resistencia.
	<b>Objetivos</b>	El propósito es identificar la evidencia acerca de la efectividad de la suplementación con proteína en la masa muscular, fuerza y función física en adultos mayores con malnutrición, con fragilidad, con sarcopenia, dependientes o adultos con enfermedades crónicas o agudas con o sin rehabilitación.
	<b>Protocolo y Registro</b>	no
	<b>Criterios de selección</b>	P: pacientes con más de 65 años. Se incluyó estudios con pacientes hospitalizados, de la comunidad o institucionalizados con condiciones como fragilidad, malnutrición, sarcopenia, cirugía post-ortopédica, fracturas o enfermedades agudas. Se excluyeron estudios con nutrición enteral o parenteral, con adultos saludables o jóvenes, con cáncer, cirrosis, enfermedades renales, ictus, ejercicios de resistencia o cirugía I: alimentos que fueran fuentes ricas de proteínas, fortificados, consumidas oralmente en líquidos, polvos o tabletas que contuvieran proteína o aminoácidos C: consumo usual o placebo. O: cambios en masa muscular, fuerza y función física

●	<b>Fuentes de información</b>	La búsqueda bibliográfica se realizó de Abril del 2014 al 17 de Junio del 2016 (2 años). En las bases de Medline, BIOSIS, CINAHI, Cochrane library, Revisiones EBM, Embase, pre-medline, proquest, pubmed y scopus.
●	<b>Búsqueda</b>	Dietary protein, whey, leucine, AA, nutritional status, nutrition supplement, skeletal muscle, muscle weakness, muscle atrophy, muscle strength, muscle function, sarcopenia, cachexia, weight changes, body composition, malnutrition, frailty, elderly and ageing: se indica que la estrategia está en el material complementario, pero no viene en el artículo.
●	<b>Selección de estudios</b>	Primero se revisaron títulos y resúmenes para su relevancia, y fueron codificados para su inclusión o exclusión. Listas de referencia de los estudios incluidos y revisiones sistemáticas de la literatura fueron revisados para artículos adicionales. Se excluyeron estudios con un consumo de proteína menor al 15% de energía o altos en ROB. Se excluyeron los estudios que no estuvieran en inglés.
●	<b>Proceso de recolección de datos</b>	Los resultados para masa libre de grasa, fuerza muscular y función física fueron extraídos y analizados de manera separada.
●	<b>Elementos de datos</b>	La medida elegida fue basada en instrumentos en vez de auto-reporte. Las herramientas de diagnóstico más utilizadas en los estudios fueron las incluidas (ej. Velocidad de marcha, dinamometría, DEXA). En caso de que hubiera datos de diferentes momentos en el tiempo, se utilizaba la medición más cercana a la intervención.
●	<b>Riesgo de sesgo en estudios individuales</b>	Se utilizó el manual de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.
●	<b>Medidas de resumen</b>	Medias y desviaciones estándar, se utilizaban las medianas y el rango intercuartílico. Correlación de 0.75 cuando la varianza de los datos de la diferencia de medias no estaba disponible. Cuando los datos no fueron reportados de manera cuantitativa, se contactó a los investigadores para más información.
●	<b>Síntesis de los resultados</b>	Se realizó el meta-análisis utilizando el modelo de efectos aleatorios para muestras heterogéneas. Se evaluó la heterogeneidad utilizando el estadístico I <sup>2</sup> .
●	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	No
●	<b>Análisis adicionales</b>	Hicieron meta-regresión. Se predeterminaron análisis de subgrupos basados en la puntuación ROB.
●	<b>Selección de estudios</b>	Se revisaron un total de 8702 citas y 39 cumplieron con los criterios de selección.
●	<b>Características de los estudios</b>	Los estudios incluidos juntaron 4274 participantes, con edades desde 60 hasta 103 años. De todos, 16 estudios con participantes que viven en la comunidad, 12 pacientes hospitalizados y los restantes en casas de cuidado. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes desnutridos, con sarcopenia o fragilidad, y 13 estudios incluyeron participantes con sobrepeso.  31 estudios tuvieron suplementación con alimentos ricos en proteínas, de los cuales 3 usaron proteínas altas en suero de leche, 8 usaron aminoácidos esenciales o

	leucina. La duración de los estudios fue de 2 semanas a 24 meses. 10 estudios incluyeron participantes con fragilidad, 3 con sarcopenia, 15 desnutridos o malnutridos y los estudios restantes tenían participantes con padecimientos agudos o enfermedades catabólicas. 9 estudios tenían pacientes con condiciones crónicas como enfermedad coronaria, diabetes tipo 2, falla cardíaca, EPOC, osteoporosis, síndrome metabólico y demencia.
●	<p><b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b></p> <p>7 estudios obtuvieron bajo riesgo de sesgo y 32 tuvieron ROB poco claro. Se realizaron análisis de intención a tratar en 11 estudios, la aleatorización fue reportada inadecuadamente en 9 estudios, los participantes fueron cegados sólo en 19 estudios quizás por la falta de uso de placebo. Los investigadores fueron cegados en 18 estudios y en 15 estudios hubo asesores del desenlace (outcome assessors).</p>
●	<p><b>Resultados de estudios individuales</b></p> <p>No</p>
●	<p><b>Síntesis de los resultados</b></p> <p>sí se presentan</p> <p>-Fig 2: efecto de los suplementos en la masa libre de grasa. Modelo de efectos aleatorios <math>I^2=15.1</math>, <math>p=0.28</math></p> <p>- Fig 3: efecto de los suplementos en la fuerza muscular. Modelo de efectos aleatorios <math>I^2=68.4</math>, <math>p=0.01</math></p> <p>- Fig 4: efecto de los suplementos en la función física. Modelo de efectos aleatorios <math>I^2=56.8</math>, <math>p=0.01</math></p> <p>- Fig 5: efecto de los aminoácidos esenciales en la fuerza muscular. Modelo de efectos aleatorios <math>I^2=76.9</math>, <math>p=0.01</math></p> <p>- Fig 6: efecto de los aminoácidos esenciales en la función física. Modelo de efectos aleatorios <math>I^2=33.6</math>, <math>p=0.16</math></p>
●	<p><b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b></p> <p>En la discusión indica que un inadecuado reporte de la aleatorización, variable desenlace y cegamiento fue lo más común.</p>
●	<p><b>Análisis adicionales</b></p> <p>El análisis de meta-regresión de la proteína (slope -0.001, se 0.005, <math>p=0.78</math>) y para aminoácidos esenciales (slope -0.006, se 0.071, <math>p=0.94</math>).</p> <p>También se muestra en los forest plots los resultados de los análisis por subgrupos.</p>
●	<p><b>Resumen de la evidencia</b></p> <p>Efecto de la suplementación con suplementos altos en proteínas y aminoácidos en masa libre de grasa fue significativa, pero el efecto fue pequeño (SMD 0.21; 95% CI 0.07, 0.35, <math>P&lt;0.01</math>, sin evidencia de heterogeneidad <math>I^2=15.1</math>, <math>P=0.28</math>). Se debieron haber usado efectos fijos.</p> <p>El efecto de la suplementación en la fuerza muscular, fue estadísticamente significativo con un pequeño efecto (SMD 0.27; 95% CI 0.10, 0.44, <math>P&lt;0.01</math>, con significativa heterogeneidad, <math>I^2=68.4</math>, <math>P&lt;0.01</math>). Con aminoácidos esenciales (SMD 0.82; 95% CI 0.35, 1.28, <math>P&lt;0.01</math>, con significativa heterogeneidad, <math>I^2=76.9</math>, <math>P&lt;0.01</math>).</p> <p>Efecto de la suplementación en el desempeño físico fue estadísticamente significativo con un pequeño efecto (SMD 0.24; 95% CI 0.13, 0.36, <math>P&lt;0.01</math>, significativa heterogeneidad, <math>I^2=56.8</math>, <math>P&lt;0.01</math>). <u>Utilizando EAA (SMD 0.82; 95% CI 0.52, 1.12, <math>P&lt;0.01</math>, sin evidencia de heterogeneidad, <math>I^2=33.6</math>, <math>P=0.16</math>). Se</u></p>

		debieron haber usado efectos fijos. Con un efecto marginal en intervenciones más largas.
●	<b>Limitaciones</b>	El meta-análisis es limitado debido a la amplia variedad en la calidad de los estudios, lo cual limita la fuerza de las conclusiones y puede llevar a sobreestimación en el efecto de la intervención. Sólo se incluyeron estudios en inglés.
●	<b>Conclusiones</b>	Debido al ROB de los estudios, no se pueden tomar decisiones definitivas con respecto al efecto de suplementos específicos. De todas maneras, éste meta-análisis proporciona datos preliminares que sugieren que los aminoácidos esenciales pueden ser los suplementos más efectivos en sujetos con desnutrición. Se necesitan más estudios con bajo ROB, utilizando placebo como control y que reporten adecuadamente las características de la intervención y el consumo dietario.
●	<b>Fondos</b>	No tuvieron fuentes de financiamiento, ni becas.
<b>22 Puntos</b>		

Tabla 2.

<b>Puntuación</b>	<b>Título</b>	<b>Efecto de suplementos ricos en leucina en parámetros antropométricos y fuerza muscular en adultos mayores: Revisión sistemática y meta-análisis. Autorx: Komar B.</b>
●	<b>Resumen estructurado</b>	<p>El objetivo primario de la presente revisión sistemática y meta-análisis fue sintetizar la literatura disponible acerca de suplementación con leucina en adultos mayores con respecto a sus efectos en parámetros antropométricos y fuerza muscular. El objetivo secundario fue realizar un sub-análisis que diferenciara entre los adultos mayores saludables y los que tienen sarcopenia. Métodos: la búsqueda de literatura se realizó en las bases: MEDLINE, EMBASE, SportDiscus, y el registro central de Cochrane para ensayos clínicos. Se restringió la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados o estudios transversales. Los parámetros tomados en cuenta fueron peso corporal, IMC, masa libre de grasa, masa grasa, porcentaje de grasa corporal, dinamometría, extensión de pierna. Además, se obtuvieron biomarcadores como metabolismo de glucosa.</p> <p>Comparados con el grupo control, el grupo con suplementación de leucina aumentó significativamente el peso (diferencia de medias 1.02Kg, IC 95% (0.19,1.85) p=0.02), masa libre de grasa (diferencia de medias de 0.99Kg, IC 95% (0.45,1.55, p=0.0005), e IMC (diferencia de medias 0.33 Kg/m<sup>2</sup>, I.C. 95%, p=0.001), cuando se comparaban contra el grupo control respectivo. La suplementación con leucina resultó ser más efectiva en el subgrupo con sarcopenia. Se concluye que la suplementación con leucina tiene efectos benéficos en el peso corporal, IMC, y masa libre de grasa en pacientes con sarcopenia mayores, pero no en masa muscular.</p>
●	<b>Fundamento</b>	A parte de la actividad física, la dieta tiene impactos considerables en la síntesis de proteína muscular. Estudios hechos en humanos han indicado beneficios con la suplementación a corto plazo de leucina, pero en estudios a largo plazo en adultos mayores han encontrado resultados heterogéneos en cuanto al efecto en la masa muscular y fuerza muscular. Borsheim et al. observaron un incremento en la fuerza muscular en adultos mayores después de suplementación de 16 semanas con

		aminoácidos esenciales. En contraste, Verhoeven et al no encontraron efectos en la suplementación de leucina en voluntarios adultos mayores.
●	<b>Objetivos</b>	Evaluar si la suplementación con leucina tiene un efecto benéfico en ganancias de masa muscular y/o fuerza en adultos mayores. El objetivo secundario era realizar un análisis dividiendo a los adultos mayores saludables de los que tienen sarcopenia.
●	<b>Protocolo y Registro</b>	No
●	<b>Criterios de selección</b>	P: pacientes con 65 años o más. Pacientes con enfermedades crónicas fueron excluidos I: suplementación con al menos 2g de leucina al día O: Mediciones de peso corporal o IMC o masa libre de grasa o masa grasa, 6) con mediciones de fuerza muscular ya sea con dinamometría o extensión de pierna, 7) que hayan evaluado el metabolismo de glucosa o insulina en ayunas u HOMA T: un periodo mínimo de intervención de 10 días
●	<b>Fuentes de información</b>	Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE (entre 1966 y Febrero de 2014), EMBASE (entre 1980 y Febrero del 2014), SportDiscus (hasta Febrero del 2014), y el registro central de Cochrane para ensayos clínicos (hasta Febrero del 2014).
●	<b>Búsqueda</b>	Con restricción a ECA o estudios transversales, pero sin restricciones de lenguaje, y fecha del calendario utilizando los siguientes términos: leucin* OR isoleucin* OR valin* OR bcaa* OR branched chain amino acid* OR eaa* en combinación con protein OR whey* OR milk*.
●	<b>Selección de estudios</b>	Se revisaron las listas de referencias de artículos recuperados y se revisaron revisiones sistemáticas y meta-análisis.
●	<b>Proceso de recolección de datos</b>	La extracción de los datos se llevó a cabo de manera independiente por todos los autores y cualquier desacuerdo se arregló por medio de un consenso.
●	<b>Elementos de datos</b>	Se buscaron mediciones de peso corporal o IMC o masa libre de grasa o masa grasa, con mediciones de fuerza muscular ya sea con dinamometría o extensión de pierna, que hayan evaluado el metabolismo de glucosa o insulina en ayunas u HOMA.
●	<b>Riesgo de sesgo en estudios individuales</b>	Se evaluaron copias completas de los estudios de manera independiente para evaluar la calidad metodológica por todos los autores utilizando la herramienta de la colaboración de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ECA. Aunque se reporta también la evaluación de riesgo de sesgo con el cuadro de RevMan.
●	<b>Medidas de resumen</b>	Se utilizaron las medias y desviaciones estándar. Para cada objetivo de interés medido se realizó un meta-análisis para determinar el efecto de la intervención en términos de diferencia de medias ponderadas entre la post-intervención de los valores de la leucina y el grupo control respectivo.
●	<b>Síntesis de los resultados</b>	La heterogeneidad entre los estudios se probó con chi-cuadrada. El parámetro I2 fue utilizado para cuantificar cualquier inconsistencia.
●	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	Se detectaron las siguientes fuentes de sesgo: sesgo de selección, de desarrollo, de detección, de desgaste (abandonos de las personas incluidas en el estudio), sesgo de reporte. Se realizaron funnel plots para evaluar cualquier sesgo de publicación. Evaluaron la simetría de los funnel plots.
●	<b>Análisis adicionales</b>	Análisis de subgrupos separados (con y sin sarcopenia).
●	<b>Selección de estudios</b>	Se extrajeron 16 estudios de 11754 revisados.

●	<b>Características de los estudios</b>	Se extrajo el nombre del primer autor, el año de publicación, duración del estudio, número de voluntarios, sexo y edad de los participantes, IMC, cantidad de leucina suplementada, desenlace y valor de la media.
●	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	se coloca el resultado de la evaluación de riesgo de sesgos y por colores indica si el riesgo es bajo, poco claro o alto.
●	<b>Resultados de estudios individuales</b>	No
●	<b>Síntesis de los resultados</b>	Figura 3: análisis de efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =39% sin sarcopenia, 0% con sarcopenia y 34.4% total Figura 4: efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =0% sin sarcopenia, 0% con sarcopenia, 47.4% total. Figura 5: efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =0% sin sarcopenia, 30% con sarcopenia, 0% total.
●	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b>	se coloca el resultado de la evaluación de riesgo de sesgos y por colores indica si el riesgo es bajo, poco claro o alto.
●	<b>Análisis adicionales</b>	Figura 3: análisis de efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =39% sin sarcopenia, 0% con sarcopenia y 34.4% total Figura 4: efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =0% sin sarcopenia, 0% con sarcopenia, 47.4% total. Figura 5: efectos aleatorios, I <sup>2</sup> =0% sin sarcopenia, 30% con sarcopenia, 0% total
●	<b>Resumen de la evidencia</b>	Las diferencias en masa libre de grasa (0.99Kg, IC 95% (0.43,1.55), P=0.0005) fueron significativamente diferentes en los sujetos con suplementación de leucina comparados con el grupo control. De nuevo se observaron más cambios en el subgrupo con sarcopenia (DM 1.14Kg, IC 95% (0.55,1.74) P=0.0002). El IMC fue significativamente mejor en el grupo suplementado con leucina que en el grupo de los controles tanto en los sujetos saludables ( DM -0.16Kg/m <sup>2</sup> ), IC 95% (-1.13,0.82), p=0.75), como en los que tenían sarcopenia ( DM 0.22Kg/m <sup>2</sup> , IC 95% (-1.23,0.67), p=0.33).  Los parámetros de fuerza muscular no se vieron afectados por la suplementación de leucina.  Consideraron que la suplementación con leucina tiene efectos benéficos en el peso corporal, IMC y masa libre de grasa en adultos mayores con sarcopenia.
●	<b>Limitaciones</b>	No se puede excluir que los datos no publicados no considerados en éste análisis pudieron haber tenido al menos un impacto moderado en la estimación del tamaño del efecto. Una limitación mayor encontrada frecuentemente en las intervenciones nutricionales es la heterogeneidad de los diseños de los estudios, hubo una larga variedad de protocolos de suplementación excluidos de los ensayos que sí se incluyeron en éste estudio como proporción de leucina vía caseínas o proteína de suero de leche. Pero se puede deber el efecto a otros componentes pertenecientes a dichos alimentos y no sólo al aminoácido. Puede ser preferible en posteriores estudios limitar los protocolos de suplementación al uso de únicamente leucina para evaluar su efecto aislada. Además, en los estudios no se reporta el consumo energético y puede confundirse el efecto de la leucina con cambios en el consumo energético.
●	<b>Conclusiones</b>	Se encontró que la suplementación con leucina tiene efectos benéficos en el peso corporal, IMC y masa libre de grasa en adultos mayores con sarcopenia. Sin embargo, debido a la heterogeneidad entre los estudios incluidos, el enriquecimiento de los alimentos con leucina aún es controversial. Se requieren futuros estudios que adopten un diseño más homogéneo con respecto a las características de los participantes, duración, así como cantidad de suplementación.









	<b>Fondos</b>	reportan que no tienen conflictos de interés
<b>22 puntos</b>		

Tabla 3.

<i>Puntos</i>	<i>Título</i>	<i>La efectividad de la leucina en la síntesis de proteína muscular, masa libre de grasa y aumento de masa libre de grasa en la pierna de adultos mayores: Revisión sistemática y meta-análisis</i> <i>Autorx: Zhe-rong Xu</i>
	<b>Resumen estructurado</b>	<p>En el presente estudio, realizamos un meta-análisis para evaluar la habilidad de la suplementación con leucina para aumentar la tasa de síntesis de proteína muscular, y la masa corporal libre de grasa o la masa libre de grasa en las piernas de adultos mayores. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Medline, COCHRANE, Embase y Google scholar hasta el 31 de Diciembre del 2013. Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados que investigaran la administración de leucina como nutrimento que afecta el metabolismo de la proteína muscular, y de la masa muscular en adultos mayores. Los estudios incluidos fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados.</p> <p>El principal desenlace para el meta-análisis fue la tasa de síntesis fraccional de proteína. Los desenlaces secundarios incluían masa libre de grasa y masa libre de grasa en las piernas. En el meta-análisis fueron incluidos un total de 9 estudios. Los resultados muestran que la tasa de síntesis de proteína fraccional aumentaron significativamente en el grupo con suplementación de leucina, comparados con el grupo control (media de cambio de 1.08, I.C. 0.5-1.67, <math>p &lt; 0.001</math>). No se encontraron diferencias entre grupos con relación a la masa libre de grasa (diferencia de promedio estandarizada 0.18, I.C. al 95% de -0.18-0.54, <math>p: 0.318</math>), o masa libre de grasa en las piernas (diferencia de promedio estandarizada 0.006, I.C. al 95% de -0.32-0.44, <math>p: 0.756</math>).</p> <p>Estos resultados indican que la suplementación con leucina puede ser útil para contrarrestar la declinación de masa muscular de adultos mayores. Ya que aumenta la tasa de síntesis fraccional de proteína.</p>
	<b>Fundamento</b>	Varios estudios han encontrado que una cantidad mayor de leucina en las comidas o en suplementos con aminoácidos, incrementan la síntesis de masa muscular en adultos mayores. En contraste, otros estudios no encontraron asociación entre la ingesta aumentada de leucina y la tasa de síntesis de proteína muscular fraccionada, masa muscular o fuerza en adultos mayores.
	<b>Objetivos</b>	Realizar un meta-análisis para evaluar la habilidad de la suplementación con leucina en el aumento de la tasa de síntesis de proteína muscular, el aumento de masa libre de grasa y de masa libre de grasa en las piernas de adultos mayores.
	<b>Protocolo y Registro</b>	No tiene
	<b>Criterios de selección</b>	P: pacientes con 65 años o más. I: leucina

	O: Tasa de síntesis de proteína muscular, masa libre de grasa y masa libre de grasa de las piernas
●	<b>Fuentes de información</b> Se utilizaron las siguientes bases de datos: Medline, EMBASE, Cochrane y Google scholar. Se hizo la búsqueda hasta el 31 de Octubre del 2013.
●	<b>Búsqueda</b> Se usaron las siguientes palabras: elderly, Elder, older, aging, age, geriatric, leucine, muscle, muscular, randomized, randomize control trial.
●	<b>Selección de estudios</b> Se incluyeron sólo estudios en inglés y se excluyeron estudios no aleatorizados, ni controlados, cartas al editor, comentarios y reportes de caso. Se incluyeron los estudios que investigaran la eficacia de una dosis claramente definida de leucina en el meta-análisis. Los estudios potencialmente relevantes fueron evaluados por 2 revisores de manera independiente y después tenían que estar de acuerdo con la inclusión de los estudios. En caso de cualquier desacuerdo, se acudía a un tercer revisor.
●	<b>Proceso de recolección de datos</b> Los datos se extrajeron por 2 revisores independientes, y se acudió a un tercer revisor en caso de que hubiera discordancias.
●	<b>Elementos de datos</b> Se extrajeron los siguientes datos: nombre del primer autor, año de publicación, diseño del estudio, demografía, dosis de leucina usada, programa de ejercicio, tasa de síntesis fraccional de proteínas, masa libre de grasa y masa libre de grasa de las piernas.
●	<b>Riesgo de sesgo en estudios individuales</b> Para evaluar los estudios incluidos, se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. Se evaluó por 2 revisores de manera independiente.
●	<b>Medidas de resumen</b> Se utilizaron las medias, desviaciones estándar y errores de medias para resumir la información de los datos antes y después de la intervención. Para cada estudios se obtuvo la diferencia estandarizada de los cambios de la media con un I.C. al 95%.
●	<b>Síntesis de los resultados</b> Se realizó la prueba de I <sup>2</sup> y Cochrane Q para evaluar la heterogeneidad de los estudios
●	<b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b> Indican que no se realizaron funnel plots por la pequeña cantidad de estudios incluidos en el meta-análisis
●	<b>Análisis adicionales</b> no
●	<b>Selección de estudios</b> De los 525 estudios identificados, 492 fueron excluidos, y se revisó el texto completo de 33 estudios. De ellos, 24 fueron eliminados por falta de control y aleatorización, porque los participantes no eran adultos mayores, no fue clara la cantidad de leucina, los desenlaces no fueron de importancia, no tuvieron control contra placebo o se le dio la misma cantidad de leucina a todos los grupos. Finalmente, 9 estudios cumplieron con los criterios de inclusión.
●	<b>Características de los estudios</b> De los 9 estudios recolectados, 6 fueron ECA y controlados con brazos de tratamiento paralelos y 3 fueron aleatorizados cruzados. El número total de participantes estuvo entre 8 y 57, y la duración de la intervención fue desde hora, hasta 6 meses. De los estudios incluidos, 4 estudiaron el efecto agudo de la administración de leucina, y sólo la administraron 1 vez. Los otros estudios dieron la

	<p>leucina por un periodo más largo (de 10 días a 6 meses). Entre los estudios, la cantidad de leucina proporcionada varió entre 2.8 y 16.1 g/día, y para la administración aguda de 2.6 a 17.6 g/día. 2 estudios incluyeron ejercicio como parte de la intervención. En 6 estudios, la población estaba compuesta por sólo hombres, y 5 estudios incluyeron sólo a hombres saludables.</p> <p>Todos los estudios incluyeron una prueba de infusión de isótopos estable para evaluar la tasa de síntesis proteica muscular fraccionada de la proteína muscular esquelética mezclada, y evaluaron la composición corporal con DEXA. Los suplementos fueron administrados oralmente.</p>
●	<p><b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b></p> <p>Se coloca el resultado de la evaluación de riesgo de sesgos y por colores indica si el riesgo es bajo, poco claro o alto.</p>
●	<p><b>Resultados de estudios individuales</b></p> <p>No</p>
●	<p><b>Síntesis de los resultados</b></p> <p>Figura 4: El efecto de la suplementación con leucina en la tasa de síntesis de proteína muscular: diferencia estandarizada de los cambios en la media fue de 1.08, I.C. 0.5-1.67, <math>p &lt; 0.001</math>.</p> <p>Figura 5: el efecto en la masa libre de grasa expresado como diferencia estandarizada de los cambios en la media fue de 0.18, I.C. al 95% de -0.18-0.54, <math>p: 0.318</math>.</p> <p>Figura 6: en la masa libre de grasa de las piernas 0.006, I.C. al 95% de -0.32-0.44, <math>p: 0.756</math>.</p>
●	<p><b>Riesgo de sesgo entre los estudios</b></p> <p>Se coloca el resultado de la evaluación de riesgo de sesgos y por colores indica si el riesgo es bajo, poco claro o alto.</p>
●	<p><b>Análisis adicionales</b></p> <p>Se realizaron análisis de sensibilidad, en los que se evaluaron los resultados si se removía un estudio. Reportan que no hubo mucha importancia si se removía algún estudio</p>
●	<p><b>Resumen de la evidencia</b></p> <p>La tasa de síntesis de proteína fraccional aumentaron significativamente en el grupo con suplementación de leucina, comparados con el grupo control (media de cambio de 1.08, I.C. 0.5-1.67, <math>p &lt; 0.001</math>). No se encontraron diferencias entre grupos con relación a la masa libre de grasa (diferencia de promedio estandarizada 0.18, I.C. al 95% de -0.18-0.54, <math>p: 0.318</math>), o masa libre de grasa en las piernas (diferencia de promedio estandarizada 0.006, I.C. al 95% de -0.32-0.44, <math>p: 0.756</math>).</p>
●	<p><b>Limitaciones</b></p> <p>Se incluyeron poblaciones diferentes con diferentes dosis de suplementación con leucina y diferentes protocolos de suplementación.</p>
●	<p><b>Conclusiones</b></p> <p>Concluyen que la suplementación con leucina aumenta de manera significativa la tasa de síntesis de proteína muscular fraccional.</p>
●	<p><b>Fondos</b></p> <p>Los fondos provienen del proyecto de ciencia y tecnología de la provincia de Zhejiang. No reportan ningún conflicto de interés.</p>
<p>21 puntos</p>	

### Interpretación de la puntuación

# de Items	Puntuación (%)	Interpretación	Acción
<4	<20	Pobre	No recomendar
5-16	20-60	Regular	Probablemente no recomendar
17-21	61-80	Buena	Probablemente recomendar
>22	> 80	Muy buena	Recomendar

**Anexo 2.** Análisis de factibilidad de la revisión sistemática.

Se hizo un análisis de factibilidad del protocolo de investigación de donde se obtuvieron los términos Mesh y las palabras clave de la búsqueda, así como las bibliotecas electrónicas de donde se extrajeron los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Se eligieron aquellos términos que, al ser introducidos en la biblioteca, arrojaran estudios relacionados con el tema de interés. Asimismo, se eligieron aquellas bibliotecas electrónicas con estudios afines a nuestro tema de investigación. Los términos base fueron adaptados a cada biblioteca electrónica.

<b>Bio Med Central</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia and leucine	60	trials	59
Leucine	9003		
Sarcopenia	870		
Muscle weakness	6681		
Muscle weakness and leucine	542	trials	53
Fat free mass	8912		
Muscle mass	20423		
Physical performance	30675		
<b>Pubmed</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia and leucine	158	clinical trial	32
Sarcopenia and leucine and muscle mass	16		
Sarcopenia and leucine and elderly	28		
<b>Trip Database</b>			

Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
(sarcopenia)(leucine)	82	Controlled clinical trials	15
<b>OVID</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia	0		
Leucine	0		
<b>Embase</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Leucine and sarcopenia	0		
Sarcopenia	0		
<b>LILACS</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia and leucine or aminoacids or branched chain aminoacids	3	Ensayos clínicos	0
<b>Epistemonikos</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia and leucine or aminoacids or branched chain aminoacids	428	Estudios primarios	1
<b>Conricyt</b>			
Sarcopenia y leucine or aminoacids or branched chain aminoacids	124	Ensayos clínicos	12
<b>Clinical trials.gov</b>			
Término	Resultados	Filtros adicionales	Resultados
Sarcopenia and leucine			31

**Anexo 3.** Datos extraídos de los estudios.

<b>Datos del estudio</b>	<b>Métodos</b>	<b>Participantes</b>	<b>Intervención</b>	<b>Desenlaces</b>	<b>Resultados</b>	<b>Datos extra</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>-I.D. del estudio.</li> <li>-Revisor (a)</li> <li>-Cita bibliográfica.</li> <li>-País en donde se llevó a cabo.</li> <li>-Idioma.</li> <li>-Conflictos de interés.</li> <li>-Nombre y contacto del autor (a).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tipo de estudio.</li> <li>-Duración del estudio.</li> <li>-Criterios de inclusión.</li> <li>Criterios de exclusión.</li> <li>-Método diagnóstico de sarcopenia.</li> <li>-Grado de sarcopenia.</li> <li>-Parámetro medido de sarcopenia.</li> <li>-Descripción de aleatorización.</li> <li>-Manejo de variables confusoras.</li> <li>-Tipo de análisis realizado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-# de participantes incluidos.</li> <li>- Media de edad de lxs participantes.</li> <li>-País de lxs participantes.</li> <li>-# de participantes que comenzaron el estudio.</li> <li>-# de participantes que terminaron el estudio.</li> <li>-Definición de sarcopenia.</li> <li>-Sexo.</li> <li>-Ciudad.</li> <li>-Co-morbilidades.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Total de grupos intervenidos.</li> <li>-Intervención específica de cada grupo.</li> <li>-Vía de administración.</li> <li>-Dosis de la intervención.</li> <li>-Duración de la intervención.</li> <li>-Comparación.</li> <li>- ¿Hicieron ejercicio?</li> <li>- ¿Qué tipo de ejercicio?</li> <li>-Evaluación de apego a la intervención.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Desenlaces reportados.</li> <li>-Desenlaces recolectados.</li> <li>-Definiciones operacionales de desenlaces.</li> <li>-MM control (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-FM control (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-DF control (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-MM intervención (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-FM intervención (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-DF intervención (media y D.E. al inicio y al final).</li> <li>-Valor de significancia estadística.</li> <li>-Unidad de la medición.</li> <li>-Momento de la medición.</li> <li>-Mortalidad.</li> <li>-Calidad de vida.</li> <li>-Efectos secundarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-# de participantes de cada grupo.</li> <li>-Participantes perdidos.</li> <li>-Características basales de cada grupo.</li> <li>-Deltas de cambio para: MM, FM y DF.</li> <li>-Valor de p.</li> <li>-Análisis de subgrupos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Financiamiento.</li> <li>-Conclusiones clave.</li> <li>-Comentarios extra.</li> </ul>

### Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios elegidos.

**Estudio 1. Fue evaluado con CONSORT: “Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial”**

Sección	Lista de cotejo
<b>Título y resumen</b>	<p>Se identifica en el título como ensayo clínico aleatorizado</p> <p><b>Objetivo:</b> evaluar la efectividad del ejercicio y la suplementación aminoácidos para mejorar la masa muscular y fuerza de mujeres adultas mayores con sarcopenia que habitan en la comunidad.</p> <p><b>Diseño:</b> ensayo clínico aleatorizado y controlado.</p> <p><b>Localización:</b> Tokio, Japón.</p> <p><b>Participantes:</b> 155 mujeres de 75 años en adelante que fueron diagnosticadas con sarcopenia y asignadas de manera aleatoria a uno de 4 grupos: ejercicio + aminoácidos, ejercicio, aminoácidos o educación en salud.</p> <p><b>Intervención:</b> las personas que hicieron ejercicio asistieron a un programa de ejercicios de 60 minutos 2 veces por semana. El grupo de aminoácidos consumió 3g de leucina en una mezcla de aminoácidos esenciales 2 veces al día por 3 meses.</p> <p><b>Resultados:</b> se observe una interacción significativa de grupo por tiempo en la masa muscular (<math>P = .007</math>), en la velocidad usual de marcha (<math>P = .007</math>), y extensión de pierna (<math>P = .017</math>). El análisis dentro de los grupos mostró que la velocidad de marcha aumentó significativamente en los 3 grupos con intervenciones; la masa muscular de las piernas en el grupo de ejercicio + AAS y el grupo de ejercicio, y la fuerza de extensión de rodilla solo en el grupo de ejercicio + AAS (aumento del 9.3%, <math>P = .01</math>). El OR de las mejorías en masa muscular de las piernas y extensión de rodilla, fue de 4.89 con un I.C. de 1.89–11.27.</p> <p><b>Conclusión:</b> los datos sugieren que la sinergia entre ejercicio y aminoácidos es efectiva tanto para la fuerza muscular como para variables combinadas como velocidad de marcha y fuerza.</p>
Introducción	
Antecedentes y objetivos	El objetivo del estudio es investigar el efecto del ejercicio y los aminoácidos en la composición corporal y capacidad funcional (masa muscular, fuerza muscular y velocidad de marcha) de mujeres con sarcopenia.



<b>Métodos</b>	
Diseño del ensayo clínico	Ensayo clínico aleatorizado, controlado con cegamiento a la aleatorización y selección de grupos de los investigadores y el personal de ejercicio físico.
Participantes	Mujeres mayores de 75 años con uno o más de los siguientes criterios de inclusión: masa muscular esquelética apendicular menor a 6.42 Kg/m <sup>2</sup> y fuerza de extensión de rodilla menor a 1.01 Nm/kg; masa muscular esquelética apendicular menor a 6.42 Kg/m <sup>2</sup> y velocidad de marcha menor a 1.22 m/s; IMC menor a 22 Kg/m <sup>2</sup> y fuerza de extensión de rodilla menor a 1.01 Nm/kg; e IMC menor a 22 Kg/m <sup>2</sup> y velocidad de marcha menor a 1.22 m/s.  Instituto metropolitano de gerontología de Tokio, Japón.
Intervenciones	Grupo EJER: Programa de entrenamiento de moderada intensidad enfocado a la salud física y a mejorías en masa muscular. Sesiones de 60 min, 2 veces por semana durante 3 meses. Consistía en 5 min de calentamiento, 30 min de ejercicios de fuerza, 20 min de balance y marcha y 5 min de enfriamiento. Los entrenamientos de fuerza eran progresivos. Grupo SUP: se le proporcionó a los participantes aminoácidos esenciales empaquetados en polvo cada 2 semanas. La mezcla contenía 42% leucina, 14% lisina, 10.5% valina, 10.5% treonina, 7% fenilalanina, 5.5% otros. Venía en un paquete de 3 gramos y se les indicó a los participantes tomar 2 dosis al día con agua o leche. por 3 meses. Grupo ES: se impartió una clase de educación en salud 1 vez al mes por 3 meses. Las clases se enfocaron en higiene oral, osteoporosis y función cognitiva. Se formaron 4 grupos: ejercicio, suplementación, ejercicio + suplementación y educación en salud.
Desenlaces	Composición corporal: se calculó el IMC, se evaluó la composición corporal por medio de análisis de bioimpedancia eléctrica con el aparato Well-Scan 500, Elk Corp., Tokio, Japón. Las mediciones se tomaron por duplicado para sacar el coeficiente de correlación intraclase.  Prueba de función: se evaluó la velocidad de marcha usual y máxima: fuerza de extensión de rodilla. La prueba de extensión de rodilla se tomó 2 veces y el valor más alto se dividió entre el peso corporal.
Tamaño de la muestra	Se obtuvo a través de un análisis de varianza de medidas repetidas de 1 factor para obtener diferencias significativas al inicio y al final de la intervención.
Aleatorización:	

Generador de secuencia	Se hizo con una computadora que generó números aleatorios después de la evaluación de la presencia de sarcopenia. Los números obtenidos se repartieron a 155 participantes para dividirlos en 4 grupos. No se indica cómo se asignaron.
Ocultación de la Asignación y Mecanismo de implementación	No se especifica cómo se asignó a cada grupo. La computadora llevó a cabo la generación de números pero no se indica quién exactamente los asignó a cada participante.
Cegamiento	Se indica que se cegó a los co-investigadores y a los profesionales físicos, pero no se explica el procedimiento.
Métodos estadísticos	Se utilizó ANOVA de una vía para medir en las diferencias basales y el % de cambio entre los grupos con chi cuadrada para variables categóricas. También se usó ANOVA de 2 vías, de medidas repetidas para evaluar las diferencias el efecto de la intervención en los desenlaces entre los grupos.
<b>Resultados</b>	
Diagrama de flujo de los participantes	Se coloca un diagrama de flujo que indica desde la selección de las participantes hasta el final del estudio
Reclutamiento	Se indica que hubo seguimiento de 3 meses, pero no las fechas exactas
Datos al inicio del estudio	Sí hay una tabla que muestra que no había diferencias significativas en las participantes al inicio del estudio.
Número de participantes analizados	Se analizó a los participantes que quedaron al final (por protocolo).
Estimación del desenlace	CONTROL: MM total en Kg al inicio: $27.48 \pm 2.04$ . Después de 3 meses: $27.66 \pm 2.23$ . MM apendicular al inicio $13.57 \pm 1.16$ . Al final: $13.67 \pm 1.05$ . CONTROL: Fuerza de extensión de rodilla al inicio $1.14 \pm 0.26$ , y al final $1.00 \pm 0.26$ . CONTROL: Velocidad de marcha usual al inicio $1.19 \pm 0.21$ , y al final $1.22 \pm 0.23$ . AAS: MM total en Kg al inicio: $26.25 \pm 1.81$ . Final: $26.53 \pm 2.10$ . MM apendicular al inicio $12.86 \pm 0.99$ . Al final $13.03 \pm 1.10$ . AAS: Fuerza de extensión de rodilla al inicio $1.14 \pm 0.26$ , y al final $1.00 \pm 0.26$ . AAS: Velocidad de marcha usual al inicio $1.30 \pm 0.18$ , y al final $1.36 \pm 0.18$ .

Análisis auxiliares	No
Daños	No
<b>Discusión</b>	
Limitaciones	La medición de la composición corporal por impedancia bioeléctrica no es el estándar de oro. Se dice que el consume de aminoácidos esenciales mejora los parámetros estudiados. Sin embargo, no se ha comprobado exactamente cómo se logra; por lo que el estudio se basa en el supuesto de que es a través de las mejorías en la masa muscular. No se usaron placebos. No se hizo análisis por intensidad a tartar. No se evaluó el consume de alimentos con aminoácidos como la leche.
Generalizabilidad	no
Interpretación	De acuerdo a sus resultados concluyen que es importante implementar ejercicio y aminoácidos para mejorar la sarcopenia de mujeres que habitan en la comunidad,
<b>Otra información</b>	
Registro	No dice
Protocolo	
Fondos	Beca del ministerio de salud y bienestar de Japón

**Estudio 2. Fue evaluado con CONSORT: “Nutritional supplements with oral aminoacid mixtures increases whole body lean body mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia”**

Sección	Lista de cotejo
<b>Título y resumen</b>	<p>No se identifica en el título como ensayo clínico aleatorizado</p> <p>La disminución de la masa libre de grasa puede causar sarcopenia, un padecimiento frecuentemente encontrado en adultos mayores. Esta condición es frecuentemente asociada con fragilidad y discapacidad al envejecer. Así como, el comienzo y la progresión de diferentes síndromes geriátricos. El propósito de nuestro estudio es evaluar el efecto de una mezcla oral de aminoácidos en adultos mayores con disminución de masa libre de grasa y sarcopenia.</p> <p>Se condujo un estudio cruzado, aleatorizado, sin cegamiento en 41 adultos mayores con sarcopenia. A los cuales se les asignó a 2 grupos de tratamiento: aminoácidos y placebo. El tratamiento con aminoácidos consistía en 70.6 Kcal al día con 8g de aminoácidos esenciales en los snacks a las 10-00am y 5:00pm. La masa libre de grasa se midió con DEXA en las piernas, brazos y tronco. Se vieron aumentos significativos en la masa libre de grasa después</p>

	de 6 meses y, de manera más consistente, después de 18 meses con suplementación. No se observaron efectos adversos significativos durante el tratamiento.
<b>Introducción</b>	
Antecedentes y objetivos	<p>Los aminoácidos provenientes de la alimentación y los requerimientos proteicos pudieran estar elevados en pacientes adultos mayores, ya que es necesario antagonizar el catabolismo muscular y estimular la síntesis proteica. La recuperación de las condiciones anabólicas que mejoran la síntesis de proteína muscular endógena y la producción de ATP por las células, puede potencialmente inducir efectos benéficos en la integridad muscular y las funciones metabólicas y, consecuentemente, mejorar la función y sensibilidad a la insulina.</p> <p>El objetivo del estudio es evaluar si el aumento de aminoácidos esenciales orales puede mejorar la masa libre de grasa (masa muscular) y la resistencia a la insulina en pacientes con sarcopenia.</p>
<b>Métodos</b>	
Diseño del ensayo clínico	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado y sin cegamiento.
Participantes	Pacientes adultos mayores con sarcopenia y masa muscular reducida diagnosticada por evaluación clínica y DEXA
Intervenciones	<p>I: Mezcla oral de aminoácidos con 70.6Kcal/día, 8g/día de aminoácidos, con: 2.5g de l-leucina, 1.3g de l-lisina, 1.25g de l-isoleucina, 1.25g de l-valina, 0.7g de l-treonina, 0.3g de l-cisteína, 0.3g de l-histidina, 0.2g de l-fenilalanina, 0.1g de l-metionina, 0.06g de l-tirosina y 0.04g de l-triptofano.</p> <p>C: placebo isocalórico.</p>
Desenlaces	<p>cambios en masa libre de grasa. Índice de Masa Corporal</p> <p>Resistencia a la insulina, presión arterial, glucosa en ayuno, niveles de insulina en ayunas, IGF, HOMA-IR, factor de necrosis tumoral alfa</p>
Tamaño de la muestra	No se indica el procedimiento
Aleatorización:	No se describe
Ocultación de la Asignación y Mecanismo de implementación	No se especifica.
Cegamiento	No hubo
Métodos estadísticos	Se expresaron los datos en media y desviación estándar. Se hizo un análisis de medidas repetidas de varianza y una t de student pareada. Se consideró valor de significancia estadística si era <0.05.
<b>Resultados</b>	

Diagrama de flujo de los participantes	No se muestra.
Reclutamiento	Se reclutaron pacientes adultos mayores con sarcopenia pero no se describe de dónde, ni el método de reclutamiento.
Datos al inicio del estudio	No hay tablas que comparen las diferencias entre los participantes
Número de participantes analizados	No se indica.
Estimación del desenlace	Media de masa libre de grasa: 47.5~ al inicio. 50~ a los 8 y 16 meses.
Análisis auxiliares	No
Daños	Indica que no se presentaron efectos secundarios importantes
<b>Discusión</b>	
Limitaciones	No indicaron las limitaciones de su estudio
Generalizabilidad	No es posible generalizar a partir de sus resultados
Interpretación	Concluyen que sus datos indican que la suplementación a largo plazo aumenta el anabolismo muscular y mejora la sarcopenia.
<b>Otra información</b>	
Registro	No
Protocolo	
Fondos	No se indica.

**Anexo 5.** Búsqueda de artículos.

<b>Fuentes de búsqueda</b>	<b># de títulos extraídos</b>	<b># de resúmenes leídos</b>
BioMed Central	52	5
Pubmed	164	6
Trip Database	4	0
Lilacs	3*	0
Epistemonikos	1*	0
Conricyt	12	3
Clinical Trials	28	2
Literatura gris	0	0

\*Artículos que se repetían en otras bases de datos.