



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

# InfoGeriatría

Actualizaciones en nutrición extrahospitalaria en el paciente geriátrico

## *Oxi-inflamm-aging*

### CONTENIDO

Tema de revisión clínica:

- ▶ ***Oxi-inflamm-aging:***  
**de la teoría a la práctica**

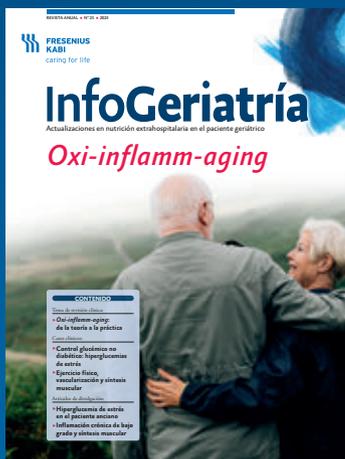
Casos clínicos:

- ▶ **Control glucémico no diabético: hiperglucemias de estrés**
- ▶ **Ejercicio físico, vascularización y síntesis muscular**

Artículos de divulgación:

- ▶ **Hiperglucemia de estrés en el paciente anciano**
- ▶ **Inflamación crónica de bajo grado y síntesis muscular**





# InfoGeriatría

Actualizaciones en nutrición extrahospitalaria en el paciente geriátrico

REVISTA ANUAL ■ N° 25 ■ 2023

## CONTENIDO

<b>Editorial</b> .....	2
Dr. Pedro Abizanda Soler	
•••••	
<b>TEMA DE REVISIÓN CLÍNICA</b>	
<b><i>Oxi-inflamm-aging: de la teoría a la práctica</i></b> .....	4
Dr. Rubén Alcantud Córcoles y Dra. Cristina Gómez Ballesteros	
•••••	
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	
<b>Control glucémico no diabético: hiperglucemias de estrés</b> .....	18
Dr. Francisco José Tarazona Santabalbina	
<b>Ejercicio físico, vascularización y síntesis muscular</b> .....	24
Dra. Cristina Alonso Bouzón	
•••••	
<b>ARTÍCULOS DE DIVULGACIÓN</b>	
<b>Hiperglucemia de estrés en el paciente anciano</b> .....	29
Dra. Marta Castro Rodríguez	
<b>Inflamación crónica de bajo grado y síntesis muscular</b> .....	38
Dr. Bernardo Abel Cedeño Veloz	

PATROCINADO POR



**FRESenius  
KABI**

caring for life

DIRECCIÓN EDITORIAL

**Profármaco.2**

Avda. República Argentina,  
165, pral. 1ª.  
08023 Barcelona

ISSN 2385-5649  
DL B 44860-2010

# *Oxi-inflamm-aging*

---

Podría resultar sorprendente que un monográfico patrocinado por un laboratorio nutricional tuviera por título “*Oxi-inflamm-aging*”. Palabra difícil que en español podríamos traducir como “oxidación-inflamación del envejecimiento”, y que desde el punto de vista clínico es de difícil interpretación. Sin embargo, *oxi-inflamm-aging* es una de las principales causas, si no la más importante, del desarrollo y progresión de la mayoría de las enfermedades crónicas, del envejecimiento, de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y una de las dianas más importantes en el desarrollo de nuevos tratamientos frente a estos procesos<sup>1,2</sup>. Es decir, es la base de la medicina geriátrica. Por ello, cuando Fresenius-Kabi me propuso coordinar este número de la revista InfoGeriatría, me pareció la mejor manera de aprender y transmitir las bases de nuestra especialidad a los lectores que se atrevan a disfrutar de estos contenidos tan duros como imprescindibles.

En el tema de revisión clínica, Rubén Alcantud y Cristina Gómez Ballesteros desenmarañan el concepto y la fisiopatología de *oxi-inflamm-aging*. Los autores relacionan la teoría mitocondrial de los radicales libres del envejecimiento con las 9 marcas del envejecimiento de Carlos López-Otín, dando como resultado que la acumulación de daño a nuestras células

y organelas origina estrés oxidativo y desbalance redox. Ello produce marcadores moleculares asociados al daño (DAMPs), que desencadenan inflamación crónica de bajo grado o *inflamm-aging*, que a su vez genera más oxidación. Así, oxidación e inflamación son hermanas siamesas inseparables y que caracterizan el proceso del envejecimiento<sup>3</sup>. Los autores analizan además la relación entre *oxi-inflamm-aging*, senescencia celular, inmunosenescencia y microbiota intestinal. El mantenimiento de la homeostasis y la salud de las personas mayores se basa en la estrecha relación entre los sistemas nervioso, inmune y endocrino a través de neurotransmisores, hormonas y citocinas, lo que se conoce como comunicación neuroinmunoendocrina, estrechamente relacionada con nuestra microbiota. Por último, los autores realizan consideraciones terapéuticas referentes al ejercicio, la nutrición, el entorno social y el control de las enfermedades crónicas.

Este número de la revista cobra especial relevancia a raíz de la reciente actualización de las 9 marcas del envejecimiento en las nuevas “12 marcas del envejecimiento”, publicadas en 2022 en *Cell* por Carlos López-Otín<sup>4</sup>. *Inflamm-aging* (inflamación crónica) pasa ser una de esas 12 marcas, al igual que es una de las marcas del cáncer, ya que la inflamación crónica promueve la oncogénesis<sup>5</sup>. La inflamación

crónica está íntimamente relacionada con el resto de las marcas del envejecimiento y con la mayoría de enfermedades crónicas asociadas a la edad, como las cardiovasculares, las neurodegenerativas, la osteoartritis o la diabetes.

Se presentan también dos casos clínicos que ilustran la relación entre *oxi-inflamm-aging* y la práctica clínica diaria. En el primero, Francisco Tarazona aborda la importancia de la hiperglucemia de estrés como marcador de inflamación aguda, y cómo su adecuado manejo puede facilitar la resolución funcional óptima de un proceso crítico. En el segundo, Cristina Alonso analiza cómo *oxi-inflamm-aging* afecta al músculo de las personas mayores, dificultando su recuperación funcional tras un proceso agudo, y cómo el ejercicio físico funciona como un potente antiinflamatorio en estos procesos. Ejercicio físico y nutrición se muestran como dos de los pilares más importantes en el manejo de *oxi-inflamm-aging* en las personas mayores, a la espera de la llegada de nuevas estrategias terapéuticas como los fármacos senolíticos, los fármacos anti-mTOR, o las intervenciones epigenéticas.

La revista concluye con dos artículos de divulgación. En el primero, Marta Castro aborda el problema de la hiperglucemia de estrés como expresión típica de la pérdida de reserva funcional de las personas mayores y ejemplo del proceso de enfermar de esta población. La hiperglucemia de estrés no es solo un marcador de riesgo de eventos adversos en el paciente crítico, ni es solo un predictor de diabetes en los mayores. La hiperglucemia de estrés en los mayores supone la presencia de resistencia insulínica, actúa sobreañadiéndose a *oxi-inflamm-aging* y, como resultado, potencia la inflamación causando daño vascular y muscular<sup>6</sup>. A pesar de ello, no existe evidencia suficiente para recomendar el control estricto de la hiperglucemia de estrés en mayores, y el objetivo debe ser evitar las hipoglucemias. Por último, Bernardo Abel Cedeño presenta de manera detallada los efectos deletéreos de *oxi-inflamm-aging* sobre el músculo, las vías patogénicas y las posibles intervenciones.

*Oxi-inflamm-aging* se sitúa así en un primer nivel patogénico del desarrollo de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento, fragilidad, deterioro funcional, daño vascular y muscular que acontecen en las personas mayores durante el envejecimiento, y que se agravan cuando coexiste una enfermedad aguda o una agudización de una crónica. Su conocimiento e identificación permitirán un adecuado manejo clínico de los pacientes mayores, a través de estrategias como el ejercicio físico<sup>7</sup> y la nutrición adecuada<sup>8</sup> actualmente, y ojalá en un futuro con nuevas estrategias específicamente dirigidas a *oxi-inflamm-aging*.

Dr. Pedro Abizanda Soler

Jefe de Servicio de Geriátrica

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mas-Bargues C, Alique M, Barrús-Ortiz MT, et al. Special Issue "Oxidative stress in aging and associated chronic diseases". *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11: 701.
2. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, et al. ROS: Basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 1225578.
3. Martínez de Toda I, Ceprián N, Díaz-Del Cerro E, et al. The role of immune cells in *oxi-Inflamm-Aging*. *Cells*. 2021; 10: 2974.
4. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2022; S0092-8674(22)01377-0.
5. López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, et al. Meta-hallmarks of aging and cancer. *Cell Metab*. 2023; 35: 12-35.
6. Chen G, Li M, Wen X, et al. Association between stress hyperglycemia ratio and in-hospital outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 698725.
7. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 7239639.
8. Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, et al. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2022; 77: 101596.



# *Oxi-inflamm-aging*

## DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA

Dr. Rubén Alcantud Córcoles y Dra. Cristina Gómez Ballesteros  
Servicio de Geriátría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

## Introducción

Desde el punto de vista biológico, el proceso de envejecimiento se puede definir como el deterioro progresivo y generalizado de las funciones del organismo que lleva a una habilidad disminuida para reaccionar a los cambios y preservar la homeostasis adaptativamente. La homeostasis incluye todos los procesos que el organismo emplea para mantenerse o adaptarse a las condiciones necesarias para la supervivencia de forma activa. Existen tres sistemas fisiológicos encargados de mantener la homeostasis en el organismo y, por tanto, de la salud: el nervioso, el endocrino y el inmunitario, que se encuentran en comunicación continua, constituyendo un sistema neuroinmunoendocrino. Con el envejecimiento hay un declinar en la función de estos sistemas y en la comunicación entre ellos, que se traduce en una capacidad mermada para dar una respuesta adecuada a una variedad de estresores, lo que puede resultar en el aumento de la morbimortalidad en los individuos.

Los cambios relacionados con la edad en los sistemas homeostáticos se establecen a diferentes velocidades en cada sujeto, condicionando una diferente edad biológica o velocidad de envejecimiento en individuos con idéntica edad cronológica. La velocidad con la que estos sistemas homeostáticos se deterioran recae en el establecimiento de una situación de estrés inflamatorio y oxidativo crónico, lo que se conoce como **teoría de la oxidación-inflamación del envejecimiento u *oxi-inflamm-aging***.

En 2018, Franceschi definió los **siete pilares del envejecimiento**<sup>1</sup>. Seis pilares (la regeneración de células madre, el metabolismo, la proteostasis, el daño macromolecular, la adaptación al estrés y la epigenética) convergen como una serie de **mecanismos interconectados en un mismo fenómeno, la inflamación**, que constituye el séptimo pilar. De esta manera, el deterioro de cualquiera de los pilares promueve la inflamación, afectando posteriormente al resto de pilares (**FIGURA 1**). Esta inflamación crónica, de bajo grado, estéril (que ocurre en ausencia de infecciones, por mecanismos endógenos) y que tiene



lugar en el envejecimiento, es lo que se denomina ***inflamm-aging***.

La teoría del ***oxi-inflamm-aging*** es una de las más completas para describir cómo ocurre el proceso del envejecimiento. Según esta teoría, aunque el envejecimiento es un proceso multifactorial, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) mitocondriales es el primer evento a tener en cuenta.

Las relaciones entre los pilares se muestran por la red interconectada. Los pilares son compartidos por el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad.

## Teoría mitocondrial y de los radicales libres del envejecimiento

Se han propuesto muchas teorías para explicar el proceso por el que ocurre el envejecimiento. Entre ellas, la **teoría de los radicales libres del envejecimiento**, propuesta por Harman y posteriormente desarrollada por múltiples autores, es probablemente la más ampliamente aceptada<sup>2</sup>. Esta teoría propone que el envejecimiento es consecuencia de la acumulación de daño debido a la oxidación deletérea de las biomoléculas, secundaria a la alta reactividad

de los radicales libres y las ROS producidas en nuestras células. Las ROS actúan como segundos mensajeros y coordinan múltiples vías moleculares en las células. Sin embargo, deben ser rápidamente neutralizadas por las defensas antioxidantes para evitar la generación de daño oxidativo a los diferentes componentes celulares. Todos los organismos aeróbicos han desarrollado defensas antioxidantes para mantener estas ROS en rangos apropiados. Con el envejecimiento aparece un desequilibrio entre los componentes oxidantes y antioxidantes a favor de los primeros, con una producción incontrolada de oxidantes y una disminución de las defensas antioxidantes, generando lo que se conoce como estrés oxidativo. El establecimiento de este estrés oxidativo expone a las células a un medio prooxidante que supone la acumulación de daño de las diferentes biomoléculas (proteínas, lípidos y ácidos nucleicos), la pérdida de función y la muerte celular.

En la célula existen varias fuentes de ROS, como el retículo endoplasmático, el núcleo, los peroxisomas e incluso el aparato de Golgi; sin embargo, la teoría de los radicales libres mitocondriales propuso que la producción de ROS mitocondrial (mitROS) es la más relevante en el proceso del envejecimiento. La producción

de ROS a través de la familia de las oxidasas del NADPH (NOX) se considera una de las mayores fuentes de ROS en las células eucarióticas. Las mitocondrias, pese a que suelen presentar una generación de ROS relativamente baja, bien controlada y regulada, pueden ser muy relevantes en el envejecimiento. La razón detrás de eso, sugerida previamente, es la presencia de ADN en esta organela. El ADN mitocondrial (mtDNA) puede ser fácilmente dañado por las mitROS presentes en su vecindad por su carencia de histonas, que lo hace más vulnerable al estrés oxidativo. Este daño al mtDNA altera la homeostasis de la mitocondria y la función de estas organelas, deteriorando la función celular. Esto es especialmente relevante en células posmitóticas que no pueden regenerar completamente las mitocondrias, donde se sugiere que comienza el proceso del envejecimiento. La evidencia reciente muestra que el daño oxidativo al mtDNA genera fragmentos de mtDNA que pueden viajar a otras organelas, como el núcleo, e insertarse en el ADN nuclear (nDNA), amplificando el daño alrededor de la célula. Para apoyar esta idea, se ha observado que la acumulación de fragmentos de mtDNA en el nDNA aumenta con el envejecimiento, y que se revierte por la rapamicina,

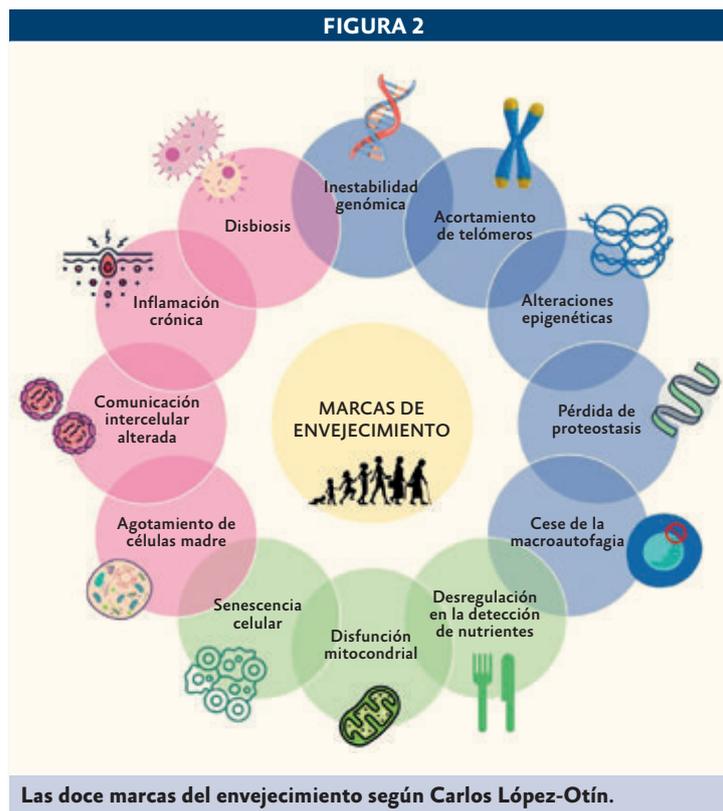


un tratamiento que incrementa la longevidad. Además, estos fragmentos de mtDNA e incluso los de nDNA pueden ser liberados fuera de la célula a los fluidos extracelulares y recircular al torrente sanguíneo, alcanzando otras localizaciones alejadas del tejido en el que fueron producidas y desencadenando la activación de células inmunes.

Por todo lo mencionado, el estrés oxidativo se establecería como la primera causa del envejecimiento. Esta oxidación relacionada con la edad ocurre a diferentes niveles (molecular, celular, tejido, organismo) y en todos los organismos multicelulares, incluyendo los sujetos humanos. Por esta razón, el estrés oxidativo debería ser considerado como la base de las nueve “**características distintivas del envejecimiento**” (9 *Hallmarks of Aging*), descritas en 2013 por López-Otín *et al.*<sup>3</sup>, actualizada en 2022 en las “**12 marcas del envejecimiento**”<sup>4</sup> que sentó las bases sobre los posibles **biomarcadores moleculares y celulares del envejecimiento**. Estos 12 marcadores son la inestabilidad genómica, el acortamiento de telómeros, las alteraciones epigenéticas, la pérdida de proteostasis, el cese de la macroautofagia, la senescencia celular, la desregulación en la detección de nutrientes, el agotamiento de células madre, la alteración de la comunicación intercelular, la disbiosis y la inflamación crónica (FIGURA 2), estando todas ellas interconectadas y con un posible origen en la producción de mitROS y el consecuente establecimiento del estrés oxidativo.

### Oxidación e inflamación, siempre juntos. *Oxi-inflamm-aging*

Aunque el *inflamm-aging* no se incluye como una de las nueve marcas del envejecimiento, está universalmente aceptado que el envejecimiento se



caracteriza por una inflamación crónica de bajo grado a nivel sistémico. Sin embargo, las células inmunes necesitan producir mediadores proinflamatorios para llevar a cabo sus funciones defensivas. Por ello, la inflamación no es un fenómeno negativo *per se*, dado que es necesaria para mantener la vida a través de un esfuerzo constante para preservar la integridad del individuo. Esta respuesta debe estar estrechamente regulada y terminar rápidamente tras la resolución del agente dañino, lo que se consigue principalmente precipitando una respuesta antiinflamatoria por las células inmunes. Sin embargo, conforme envejecemos, este proceso inflamatorio transitorio se vuelve crónico. El estrés inflamatorio crónico se establece, como se ha descrito previamente, cuando se produce un desequilibrio entre los componentes proinflamatorios y antiinflamatorios en favor de los primeros. Una de las teorías para explicar este proceso es que esto puede deberse a la persistencia de restos antigénicos o por deterioro de los sistemas reguladores de la respuesta inmune. Este estrés inflamatorio crónico puede ser el resultado del

establecimiento de estrés oxidativo crónico por parte de la actividad del sistema inmune.

Actualmente está claro que la oxidación y la inflamación son procesos relacionados, dado que la producción excesiva o descontrolada de radicales libres puede inducir una respuesta inflamatoria, y los radicales libres son efectores inflamatorios. De hecho, tanto la oxidación como la inflamación ocurren cuando el sistema inmune responde a la invasión por patógenos. Esta inflamación crónica se caracteriza por la infiltración de los tejidos por células inmunes mononucleares (monocitos, macrófagos y linfocitos), que producen ROS y mediadores inflamatorios para proteger al individuo pero, al mismo tiempo, generan daño tisular y fibrosis. Por ello, una respuesta oxidativa activa y continua por las células inmunes puede derivar en daño celular debido a la sobreproducción de ROS, que a su vez pueden reclutar otras células inflamatorias que llevan a producción de oxidantes y respuestas proinflamatorias adicionales que amplifican el daño celular.

Se han propuesto diferentes rutas que median la conexión entre la inflamación y la oxidación. Continuando con la idea de que la producción de mitROS es el primer evento en el proceso de envejecimiento, se ha demostrado que los fragmentos de mtDNA generados por el escape de ROS en la mitocondria actúan como marcadores moleculares asociados al daño (DAMPs), y éstos pueden unirse a receptores de reconocimiento de marcadores (PRR), activando el factor de transcripción nuclear kappa- $\beta$  (NF- $\kappa$ B) y favoreciendo la expresión de citocinas proinflamatorias, lo que potencia el proceso de *inflamm-aging*. Es también conocido que mitROS puede activar NACHT, LRR y dominios PYD que contienen el inflamasoma de la proteína 3 (NLRP3), que lleva a la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-18.

Basándose en esta conexión entre la oxidación y la inflamación, la teoría oxidativa-inflamatoria del envejecimiento proporciona una visión más completa e integradora de los procesos en relación con el envejecimiento. El envejecimiento sería la consecuencia del estrés oxidativo

crónico, asociado con estrés inflamatorio, que puede causar el deterioro de la función de las células del individuo, pero que tendrían un mayor impacto en los sistemas homeostáticos, esto es, el sistema nervioso, endocrino e inmune, que explicarían la capacidad reducida de mantener la homeostasis que ocurre con el envejecimiento y tiene como consecuencia una mortalidad y morbilidad asociadas. Lo que es más, esta teoría introdujo la participación del sistema inmune en la proporción de oxidación e inflamación que aparece con el envejecimiento. Dado que las células inmunes necesitan producir componentes oxidantes e inflamatorios para llevar a cabo su función defensiva, cuando no se encuentran bajo control pueden causar la generación de estrés oxidativo-inflamatorio que no solo causaría un deterioro funcional (**inmunosenescencia**), sino que también aumenta el número de estresores en el cuerpo, acelerando el proceso de envejecimiento. Los **fagocitos** son el principal tipo de célula inmune que genera oxidantes a través del "estallido respiratorio" en el que participan la oxidasa del NADPH y la xantina oxidasa (XO), propuestos como clave del *oxi-inflamm-aging*.

### El impacto de la inmunosenescencia en el *oxi-inflamm-aging*

El establecimiento de una situación de estrés oxidativo crónico, como base del envejecimiento, ocurre en todas las células del organismo. Sin embargo, en las células del sistema inmune, al ser uno de los principales sistemas reguladores, las consecuencias se reflejan en un espectro más amplio de daños en todo el organismo. Además, todos los **cambios y reorganizaciones que las células inmunes experimentan con la**



**edad**, la llamada **inmunosenescencia**, tienen consecuencias en el organismo, como una peor respuesta a la vacunación, una capacidad menor para mediar respuestas anticancerígenas, más oxidación e inflamación, acumulación de células senescentes y daño tisular, así como autoinmunidad y pérdida de control sobre infecciones persistentes.

La inmunosenescencia determina, en gran medida, las alteraciones en la respuesta y las funciones inmunitarias en los ancianos: genera múltiples cambios en el sistema inmunológico, como la producción de células B y T disfuncionales, monocitos, células asesinas naturales o *Natural Killer* (NK) y neutrófilos, involución tímica y una disminución en la producción de células T. Existe una alteración en los perfiles Th1/Th2 y la aparición de un perfil de riesgo inmunológico caracterizado por una relación CD4/CD8 invertida y un aumento en el número de células de memoria CD3<sup>+</sup>

CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup>. Se ha comprobado también que unos niveles reducidos de interferón (IFN)- $\gamma$  y niveles elevados de interleucina (IL) 4 e IL-10 se asocian con una mayor susceptibilidad a la infección<sup>5</sup>.

Estos cambios se cree que son el resultado de la historia inmunológica de cada individuo como adaptación a las circunstancias de las personas mayores (por ejemplo, la mayor necesidad de células T citotóxicas debido al aumento de células tumorales, o la ausencia de necesidad de mantener T *naïve* por la baja probabilidad de descubrir nuevos antígenos en edades muy avanzadas). Sin embargo, aunque estos cambios puedan ser adaptativos, al mismo tiempo pueden producir daño en el organismo, ya que, por ejemplo, la disminución de células T CD4 puede causar que algunas respuestas agudas no terminen a tiempo y sigan causando oxidación e inflamación. En este contexto, se ha

propuesto que el aumento de una subpoblación puede ser compensatorio debido a la función reducida de la célula: si estas células realizan su función de forma menos eficiente, se requerirá un mayor número de las mismas. Además, algunos estudios muestran que incluso la función de una subpoblación específica de células puede cambiar con el envejecimiento. Por ello, parece razonable pensar que el estudio de la capacidad funcional de las células inmunes, más que las subpoblaciones existentes, debe ser el objetivo al evaluar los cambios relacionados con la edad que pueden tener impacto en la velocidad de envejecimiento.

A nivel endotelial, la inmunosenescencia causa una adherencia de los neutrófilos y leucocitos al mismo, impidiendo la migración a lugares potenciales de infección, así como una menor capacidad de quimiotaxis para moverse hacia estos puntos. El deterioro de estas funciones se cree que es causado por el aumento de estrés oxidativo en estas células y en el endotelio, lo que estimula la producción de integrinas y cadherinas, que a su vez favorece la unión al endotelio y hace más dificultosas sus habilidades de migración, un hecho que se traduce en una mayor incidencia de infección.

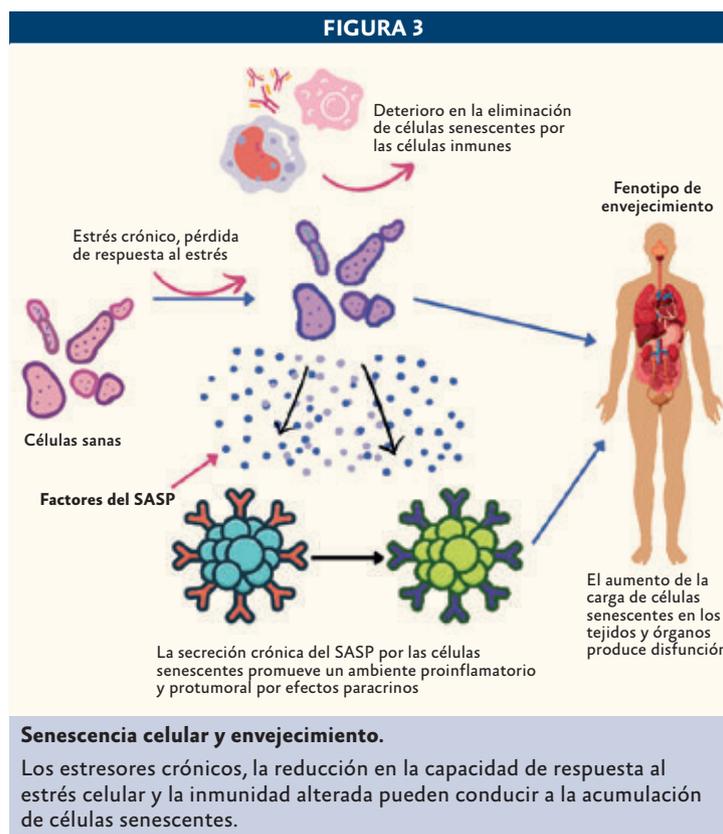
Otra función que se ve disminuida con la edad es la capacidad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, lo que resulta en la persistencia de neutrófilos oxidativos e inflamatorios en los lugares dañados, contribuyendo a un fallo en los mecanismos que promueven la resolución de la inflamación y llevando, en último lugar, a daño tisular e incluso a la mortalidad. Los macrófagos presentes en los tejidos son clave también en la eliminación de células senescentes. Por un lado, la capacidad fagocítica disminuida de estas células puede favorecer la agresión por agentes infecciosos y, al mismo tiempo, puede causar daño en los tejidos y acumulación de células apoptóticas y senescentes en nuestro cuerpo, lo que contribuye a una activación persistente de las células inmunes y, con ello, a más oxidación e inflamación. Algo similar ocurre con la proliferación de linfocitos T en respuesta a un mitógeno, que se encuentra disminuida en las personas



mayores. La proliferación, activación y secreción de citocinas por las células T se regula por el ROS intracelular, fundamental en la homeostasis de células T periféricas. Sin embargo, una exposición prolongada y excesiva a concentraciones elevadas de ROS induce disfunción inmune, inhibiendo la proliferación de células T y llevando a la apoptosis. La actividad NK, que es la capacidad de las células inmunes para destruir una célula cancerígena o una célula infectada por virus, también se altera con la edad, y es uno de los parámetros que se ha encontrado más relacionado con la susceptibilidad a sufrir infecciones y el aumento de la mortalidad con el envejecimiento. La eliminación de células senescentes mediada por células NK es esencial en la homeostasis de los tejidos y en la limitación del crecimiento tumoral. Por ello, una disminución de esta función relacionada con la edad resulta en una acumulación de células senescentes en algunos tejidos y a una proliferación descontrolada de células tumorales.

### Inmunosenescencia, oxi-inflamm-aging y senescencia celular

Tras la inmunosenescencia subyace la acumulación de células senescentes que ocurre con la edad. La senescencia celular tiene un papel homeostático, ya que promueve la eliminación de células potencialmente cancerosas y participa en la curación de heridas y en la reparación de tejidos, entre otros procesos. La senescencia celular se caracteriza por una detención irreversible del ciclo celular, daño en el ADN, remodelación de la cromatina, un aumento en la actividad de la  $\beta$ -galactosidasa asociada a la senescencia, cambios en las vías de señalización metabólica (mTOR/AMPK), alteración de



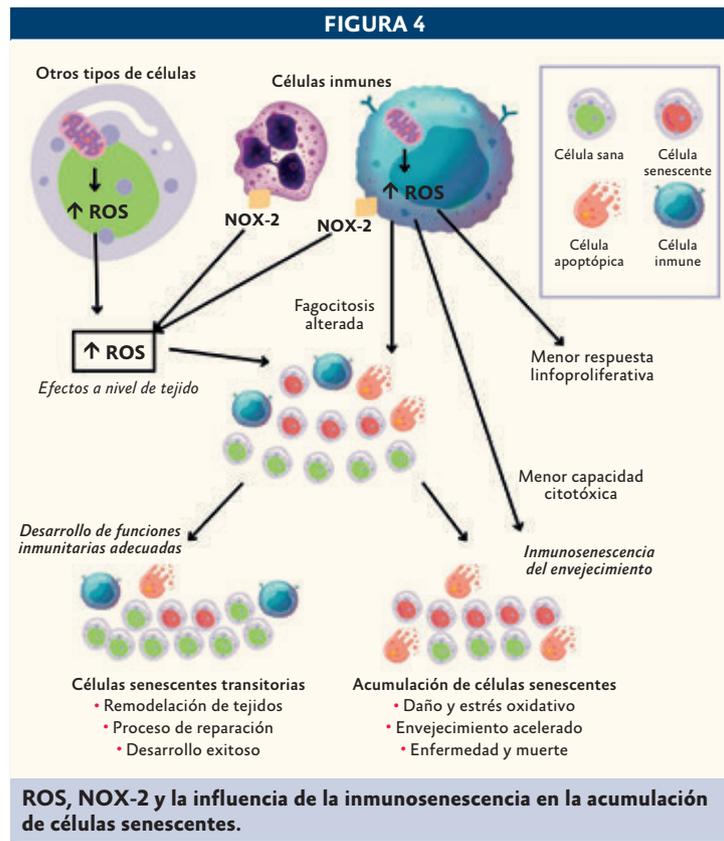
la producción de mitROS, hipertrofia celular y el desarrollo del fenotipo secretor característico asociado a la senescencia (**SASP**), del inglés *Senescence-Associated Secretory Phenotype*<sup>6,7</sup>.

Este fenotipo hace referencia al **conjunto de cambios moleculares expresados por las células senescentes**, que se caracteriza por la secreción de múltiples factores de señalización solubles (interleucinas, quimiocinas, factores de crecimiento), proteasas, proteínas insolubles y componentes de la matriz extracelular<sup>8</sup>. La composición de este fenotipo es variable y actúa como un arma de doble filo; tiene efectos beneficiosos, como permitir el reclutamiento del sistema inmune hacia lesiones premalignas y promover la reparación de los tejidos dañados, pero también perjudiciales, ya que a medida que los organismos envejecen, se observa una **acumulación no lineal y específica de tejido de células senescentes que eventualmente afecta las funciones de los órganos**. A través del SASP, las células senescentes liberan mediadores proinflamatorios que atraen células inmunes como macrófagos,

NK o células T citotóxicas, capaces de reconocer y eliminar las células no funcionantes o malignas, promoviendo la homeostasis del organismo. Sin embargo, el declinar de la función inmune asociado a la edad causa una acumulación de células senescentes de forma crónica que daña al organismo al promover la formación de tumores, la inflamación y la disfunción tisular. Por ello, es el deterioro del sistema inmune relacionado con la edad el que promueve que la senescencia pase de ser un proceso temporal y homeostático a una situación crónica y dañina (FIGURA 3).

La inmunosenescencia se ha propuesto también como causa del *inflamm-aging*. Las células inmunitarias envejecidas con capacidad citotóxica disfuncional originan una inmunovigilancia deficiente, con la consiguiente eliminación ineficiente de células senescentes, lo que resulta en su acumulación y aumento de los procesos inflamatorios. Además, las células inmunitarias también experimentan senescencia celular con la edad. Por ello, su eficacia en la eliminación de células senescentes puede estar sujeta a regulación tanto por inmunosenescencia como por senescencia celular<sup>9</sup>.

Las células inmunes senescentes tienen la habilidad de producir mediadores inflamatorios cuando sus funciones defensivas no están estrechamente reguladas (con la consiguiente acumulación de mediadores proinflamatorios a nivel sistémico), siendo los **macrófagos senescentes** una de las claves que desencadenan el *inflamm-aging*. Como se ha comentado previamente, las células dañadas y apoptóticas liberan moléculas endógenas denominadas DAMPs, que se unen a los PRR y activan la transcripción del factor NF- $\kappa$ B y las rutas del inflammasoma que resultan en una producción mantenida de componentes inflamatorios y oxidativos que causan daño tisular, senescencia



celular y la liberación de nuevas DAMPs, dando lugar a una espiral viciosa que se retroalimenta (FIGURA 4).

ROS se origina principalmente en dos fuentes: las mitocondrias y NOX-2 (una proteína localizada en la membrana de las células inmunes, sobre todo los fagocitos). Además, las ROS mitocondriales reaccionan con el ADN mitocondrial, retroalimentando su producción. El aumento de ROS provoca la entrada de la célula en un estado de senescencia y el desarrollo del SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia). ROS, además, disminuye la actividad citotóxica, la respuesta linfoproliferativa y produce una fagocitosis ineficaz; favoreciendo todo ello el acúmulo de células senescentes. La senescencia celular puede ser transitoria y homeostática o crónica y dañina, dependiendo de la eficiencia de las células inmunes en eliminar dichas células senescentes. Por ello, desde el periodo fetal a la edad adulta, las células senescentes que aparecen son transitorias gracias a



la adecuada función de las células inmunes que promueven procesos de regeneración y reparación. Sin embargo, entre la edad adulta y la muerte, la exposición crónica a ROS deriva en un fenotipo de inmunosenescencia que causa la acumulación de células senescentes y apoptóticas, produciendo un envejecimiento acelerado y, en consecuencia, un aumento de la morbimortalidad.

Como conclusión, la inmunosenescencia es un resultado del proceso de envejecimiento, pero también un promotor de este proceso, al producir componentes inflamatorios que causan daño e inducen senescencia en otros tejidos.

### Microbiota intestinal y oxi-inflamm-aging

El tracto gastrointestinal tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de numerosos procesos fisiológicos, como la **tolerancia inmunológica** a los alimentos y los microorganismos comensales (**microbiota intestinal**), la digestión y la absorción de nutrientes. Este equilibrio se logra a través de la compleja interacción entre las células epiteliales intestinales, una barrera física y bioquímica para los antígenos exógenos, y los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos.

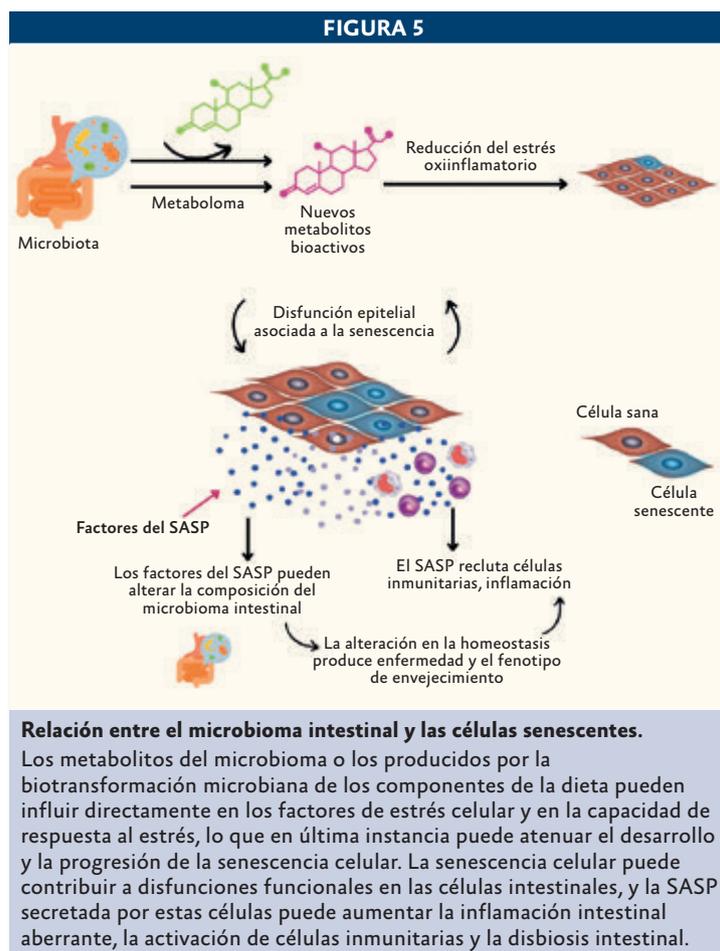
Dado que la microbiota intestinal coevoluciona con el huésped, el envejecimiento se acompaña inevitablemente de cambios en la microbiota intestinal. Como resultado de ello, se han observado diferencias claras en la composición y en aspectos funcionales de la microbiota entre jóvenes y ancianos que llevan a una respuesta inflamatoria alterada y una permeabilidad intestinal alterada<sup>10</sup>.

Las alteraciones en la diversidad y composición de la microbiota intestinal con el avance de la edad, conocidas como **disbiosis intestinal**, pueden afectar a la salud del huésped al influir sobre su inmunidad, en el reclutamiento y en la diferenciación de células inmunitarias, predisponiendo a las personas mayores a trastornos oxidativos e inflamatorios. Se ha observado que la disbiosis intestinal relacionada con la edad generalmente da como resultado un mayor crecimiento de anaerobios facultativos, una disminución del número de especies bacterianas probióticas beneficiosas y una proporción alterada de firmicutes/bacteroidetes.

Las bacterias involucradas en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica en el intestino, como las bifidobacterias y los lactobacilos, se encuentran disminuidas en las personas mayores, con una mayor colonización por especies

oportunistas (por ej., *Proteobacteria*), algunas *Clostridium* spp. y anaerobios facultativos (estreptococos, estafilococos y enterococos) involucrados en procesos infecciosos y en la estimulación de procesos inflamatorios a nivel intestinal. En el extremo contrario, *Actinobacteria* y *F. prausnitzii*, reconocidos como marcadores de intestino sano, generalmente disminuyen. Estudios realizados *in vivo* e *in vitro* demuestran también la acción de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* para aumentar la disponibilidad sistémica de aminoácidos y provocar una respuesta antiinflamatoria en la luz intestinal. Otros estudios recientes sugieren que *Akkermansia muciniphila*, una bacteria que degrada la mucina, puede estar relacionada con un envejecimiento saludable al contribuir a la integridad del epitelio intestinal a través de la activación de las células epiteliales y la producción de moco, lo que promueve un entorno de apoyo para los comensales beneficiosos.

La microbiota intestinal utiliza el combustible de la dieta para sintetizar metabolitos bioactivos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), fenoles, neurotransmisores, hormonas, endotoxinas y amoníaco a través de procesos como la fermentación microbiana. Estos metabolitos pueden llegar a la circulación y afectar al correcto funcionamiento de órganos y sistemas, y es por ello que esta microbiota, a menudo, se considera un órgano endocrino virtual. Además, se sabe que algunos de estos metabolitos, las bacterias probióticas y las fitomoléculas dietéticas fermentadas en el microbioma ejercen potentes acciones antiinflamatorias y antioxidantes que pueden ser útiles para prevenir el entorno proinflamatorio y protumoral asociado al envejecimiento (FIGURA 5).



El aumento progresivo relacionado con la edad en la carga de células senescentes y el entorno crónico de SASP en el tejido intestinal pueden desregular la función normal de las células epiteliales intestinales (como las funciones de barrera) y contribuir a aumentar la permeabilidad intestinal y aumentar la susceptibilidad a la inflamación y las infecciones. Estos cambios promueven que las bacterias y/o sus metabolitos pueden escapar de la luz intestinal y alcanzar la lámina propia, lo que resulta en la activación de las células inmunitarias en las placas de Peyer y aumentar aún más la inflamación sistémica si se trasladan a la circulación periférica. Además, la SASP crónica secretada por las células intestinales senescentes puede promover un entorno inflamatorio y/o una transformación oncogénica que puede tener efectos nocivos sobre la permeabilidad, la activación inmunitaria y la composición de la microbiota intestinal.

## Influencia del estilo de vida sobre el envejecimiento

Como se ha mencionado, la dosis o intensidad del estresor al que se expone el organismo es un factor importante, dado que la exposición a un estrés moderado a lo largo del tiempo puede tener un impacto beneficioso en la salud del organismo, mientras que el estrés grave se ha relacionado con un empeoramiento de la salud. En este sentido, la exposición a una variedad de estresores a corto plazo se ha propuesto como una intervención eficiente para promover la salud y algunos estilos de vida pueden ser tanto beneficiosos como perjudiciales, según cómo afectan a la respuesta oxidativa e inflamatoria.

### ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA EDAD

Se sabe que **la mayoría de las enfermedades relacionadas con la edad**, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurodegenerativas, la enfermedad renal crónica y el cáncer, entre otras, **están asociadas con un aumento del estrés oxidativo e inflamatorio**. Además, en ellas se altera la función de las células inmunitarias, lo que ha hecho que varios autores consideren que los pacientes de estas patologías sufren un envejecimiento acelerado. Dado que todas estas enfermedades comparten la edad como denominador común, al centrarnos en controlar o retrasar el envejecimiento basado en una situación de estrés oxidativo e inflamatorio crónico, también se podría retrasar la aparición de todas las enfermedades mencionadas, lo que sería mucho más efectivo que intentar tratar cada una de ellas de forma individual.

### EJERCICIO FÍSICO

Durante el ejercicio físico, las ROS aumentan tanto en el músculo esquelético como a nivel sistémico. Sin embargo, dependiendo de la intensidad y la duración del ejercicio, este hecho puede ser perjudicial o causar un efecto beneficioso a largo plazo. Por ello, el ejercicio excesivo o el sobreentrenamiento promueven el estrés oxidativo e inflamatorio, que causa



inmunosupresión y puede acelerar la velocidad de envejecimiento del individuo y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. Sin embargo, si el ejercicio es de moderada intensidad y realizado de forma regular durante periodos transitorios, la producción de ROS juega un papel en la inducción de antioxidantes, reparación del ADN y enzimas de degradación de proteínas, resultando en un mejor equilibrio redox y retrasando el proceso de envejecimiento. De hecho, en los individuos mayores, el ejercicio moderado produce claros beneficios a nivel del sistema inmunitario, tales como una mejora en la función de las células T, producción de anticuerpos, respuestas de macrófagos y modulación de citocinas, entre otros, disminuyendo la susceptibilidad a infecciones y aumentando la longevidad. Los efectos descritos en las células inmunes podrían ser conseguidos por la modulación de los mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios, aumentando los niveles de células y citocinas antiinflamatorias (T helper tipo 2, IL-10 e IL-4) y disminuyendo las proinflamatorias (monocitos CD14+ y CD16+, TNF- $\alpha$  e IL-6). Además, se sabe que el ejercicio regular y suave mitiga el envejecimiento mitocondrial e interrumpe el círculo del daño oxidativo, lo que también explica sus propiedades anti-envejecimiento.



## ENTORNO SOCIAL

Muchos estudios relacionan la soledad o vivir con compañeros enfermos con una supresión de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con un incremento de componentes inflamatorios y oxidativos. Se ha observado que los individuos solitarios y aislados socialmente fallecen antes que los individuos integrados en la sociedad, y que la existencia de una red social positiva y fuerte se asocia de manera positiva con la salud. El aumento de la comunicación, el estrechamiento de lazos y la reducción del estrés asociado a la soledad secundaria al envejecimiento son estrategias efectivas para retrasar el *oxi-inflamm-aging* y conseguir una mayor esperanza de vida.

## NUTRICIÓN

Las dietas altas en grasas se asocian a obesidad y al establecimiento de estrés oxidativo e inflamatorio. Esta inflamación, causada por las señales proinflamatorias que liberan los adipocitos (adipocinas), lleva a una función inmunitaria y a unas poblaciones de células inmunes alteradas. Todo ello acelera el *oxi-inflamm-aging* y disminuye la esperanza de vida.

La nutrición puede ser, a su vez, una intervención útil para retrasar el envejecimiento y tratar las enfermedades relacionadas con el mismo. Estas intervenciones incluyen la restricción calórica, la

variación en las proporciones de macronutrientes y la suplementación de la dieta con vitaminas y antioxidantes, entre otros. Existe evidencia de que estas intervenciones pueden modular la función inmune en el envejecimiento, además de mejorar el estado inflamatorio y oxidativo de las células, ralentizando el *oxi-inflamm-aging* y alargando la esperanza de vida.

Una gran cantidad de datos emergentes ha demostrado que los **nutracéuticos**, especialmente las fitomoléculas, pueden atenuar varios aspectos de la senescencia celular y del SASP. Dado que estos componentes dietéticos primero interactúan con el microbioma intestinal, es plausible prever que la antisenescencia celular u otros efectos beneficiosos de los nutracéuticos pueden estar relacionados con la modulación de la microbiota intestinal y sus metabolitos intestinales.

Los polifenoles son compuestos naturales, considerados probióticos, que se encuentran en alimentos y bebidas como verduras, frutas, té verde y café. Debido a su mala absorción, los polifenoles se acumulan en el intestino, donde pueden ejercer una actividad antioxidante e inmunomoduladora local, afectar a la composición de la microbiota intestinal y producir posbióticos como el ácido indol 3-propiónico (IPA), lo que genera efectos beneficiosos sobre la permeabilidad intestinal y la salud del huésped<sup>11</sup>.

El IPA se produce a partir de la degradación del triptófano dietético por parte de microorganismos intestinales como *Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius* y *Clostridium cadaveris*. Los niveles circulantes de IPA se han correlacionado positivamente con la biodiversidad de la microbiota intestinal. En particular, se ha demostrado que el IPA inhibe la disbiosis intestinal y ejerce efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Además, se ha comprobado la correlación inversa entre los niveles circulantes de IPA, la rigidez arterial, el aumento de la glucosa en ayunas, la resistencia a la insulina y la grasa visceral, aunque los mecanismos de acción involucrados todavía son desconocidos o poco claros.

Entre otros indoles bioactivos derivados de la microbiota intestinal, se ha demostrado que el ácido indol 3-acético (IAA) y el indolaldehído contribuyen al mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y la homeostasis de las células inmunitarias, mientras que el ácido indol 3-láctico (ILA), producido por *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, puede atenuar los procesos inflamatorios intestinales mediante la inhibición de la vía NF- $\kappa$ B y la expresión de IL-8 en las células epiteliales intestinales. Sin embargo, en comparación con IPA, se ha publicado información limitada sobre los efectos que ejercen estos metabolitos *in vivo*.

Recientemente, el Grupo de Investigación en Biomarcadores y Metabolómica Nutricional y de los Alimentos de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona y el CIBER sobre Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), liderado por la profesora Cristina Andrés-Lacueva, ha analizado si una dieta con alimentos ricos en polifenoles durante ocho semanas (té verde, chocolate amargo, frutas como manzanas, granadas y arándanos) podría afectar positivamente la producción de IPA y otros seis metabolitos con efectos beneficiosos sobre la salud del huésped y producidos por bacterias específicas en el intestino (3-metilindol, indolaldehído, indolacetamida, ILA, IAA y N-acetilriptófano), en comparación con una dieta control.

Los resultados mostraron que la dieta rica en polifenoles genera un aumento significativo de los niveles de IPA en sangre, junto con una disminución de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) y cambios en las bacterias de la microbiota. Parece que la intervención dietética condujo a cambios en el entorno intestinal que permitieron la proliferación de bacterias con capacidad de sintetizar metabolitos beneficiosos, del orden de las Bacteroidales, y redujeron el crecimiento de especies negativas como *Streptococcus* spp. o *Proteobacteria*. Este aumento de los niveles de IPA en personas mayores podría ser beneficioso para retrasar o prevenir enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento.

Otros polifenoles como quercetina y resveratrol han demostrado mejorar la diversidad microbiana *in vivo*, especialmente relacionada con probióticos beneficiosos como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y favorecer también la homeostasis inflamatoria intestinal.

De forma similar, la suplementación con probióticos puede ejercer también sus efectos beneficiosos a través de la inmunomodulación. Dado el eje cerebro-intestino-microbiota y las moléculas compartidas a través de las cuales se comunican estos órganos, la suplementación con probióticos puede disminuir el estrés oxidativo e inflamatorio, mejorando la función de estas células y aumentando la esperanza de vida.

## Conclusiones

El mantenimiento de la homeostasis y la salud del individuo están garantizados por la estrecha relación entre el sistema nervioso, inmune y endocrino. Estos sistemas intercambian información continuamente a través de neurotransmisores, hormonas y citocinas, lo que se conoce como **comunicación neuroinmunoendocrina**.

Como organismos vivos, estamos continuamente expuestos y adaptándonos a diferentes estresores. La respuesta al estrés se puede definir como los cambios fisiológicos adaptativos que se producen como consecuencia de cualquier modificación externa o interna o una amenaza o estresor. Por ello, un individuo reacciona ante un estresor físico o mental que podría ser perjudicial para su salud activando circuitos neuroinmunoendocrinos que permiten al cuerpo enfrentarse al estresor y restablecer la homeostasis en el organismo. Sin embargo, si el individuo percibe una agresión como demasiado intensa o si su duración es demasiado larga, puede fallar en su respuesta, ocurriendo maladaptación, permaneciendo alterados los circuitos mencionados y acelerando la velocidad de envejecimiento y la aparición de patologías relacionadas con la edad.

En este contexto, la dosis o intensidad del estresor es un factor importante, dado que la exposición a un estrés moderado a lo largo del

tiempo puede tener un impacto beneficioso en la salud del organismo al desencadenar mecanismos de respuesta que se traducen con el paso del tiempo en una capacidad de resistencia mayor, mientras que el estrés severo se relaciona con un empeoramiento de la salud.

De todo lo expuesto se deduce que el envejecimiento, entendido como el deterioro general de los sistemas homeostáticos, es la consecuencia del establecimiento de una situación crónica de estrés oxidativo e inflamatorio (*oxi-inflamm-aging*) que afecta a la función de todas las células del organismo. Así, la alteración de los sistemas homeostáticos y el deterioro de la comunicación neuroinmunoendocrina son la causa del aumento de la morbilidad y mortalidad relacionada con la edad. Las células inmunitarias pueden emplearse como marcadores de salud, con la ventaja de la facilidad para su obtención y estudio. Debido a la comunicación neuroinmunoendocrina, el estado de las células inmunitarias también refleja la situación de los demás sistemas homeostáticos. El sistema inmunológico actúa tanto como indicador de la tasa de envejecimiento de cada individuo, como siendo un motor del envejecimiento. Esta hipótesis se basa en el hecho de que la disminución de la función de las células inmunitarias relacionada con la edad (inmunosenescencia) amplifica el daño oxidativo e inflamatorio del organismo por su producción descontrolada de ROS y mediadores proinflamatorios y por la capacidad disminuida de eliminar las células senescentes de todo el cuerpo.

Teniendo todo esto en cuenta, al modular la función de las células inmunitarias, podemos modular la tasa de envejecimiento y la vida útil de un individuo. Esto se puede lograr con estrategias de modificación del estilo de vida fáciles y asequibles: mejoras y adaptaciones en el entorno social, intervenciones nutricionales y ejercicio. Aunque es conocida la capacidad de estas estrategias de afectar a la tasa de envejecimiento por sus acciones antioxidantes y antiinflamatorias; se necesita más investigación para desentrañar los mecanismos subyacentes específicos. El estudio de individuos longevos puede ayudar a arrojar luz sobre el proceso de

envejecimiento, identificando qué vías moleculares lo activan o reprimen en un momento dado, permitiendo que vivan más allá del promedio de vida de la especie.

Aunque en esta revisión proponemos una posible secuencia de eventos que explicaría el deterioro del sistema inmunológico y su impacto en el envejecimiento general del individuo, futuras investigaciones deberían confirmar esta propuesta, y profundizar en qué hace que los cambios en los procesos que han permitido que cada individuo complete el desarrollo hasta alcanzar la edad adulta (sistema inmunológico fuerte, ROS, mediadores proinflamatorios, células senescentes) sean impulsores del envejecimiento después de alcanzar esta edad adulta.

## BIBLIOGRAFÍA

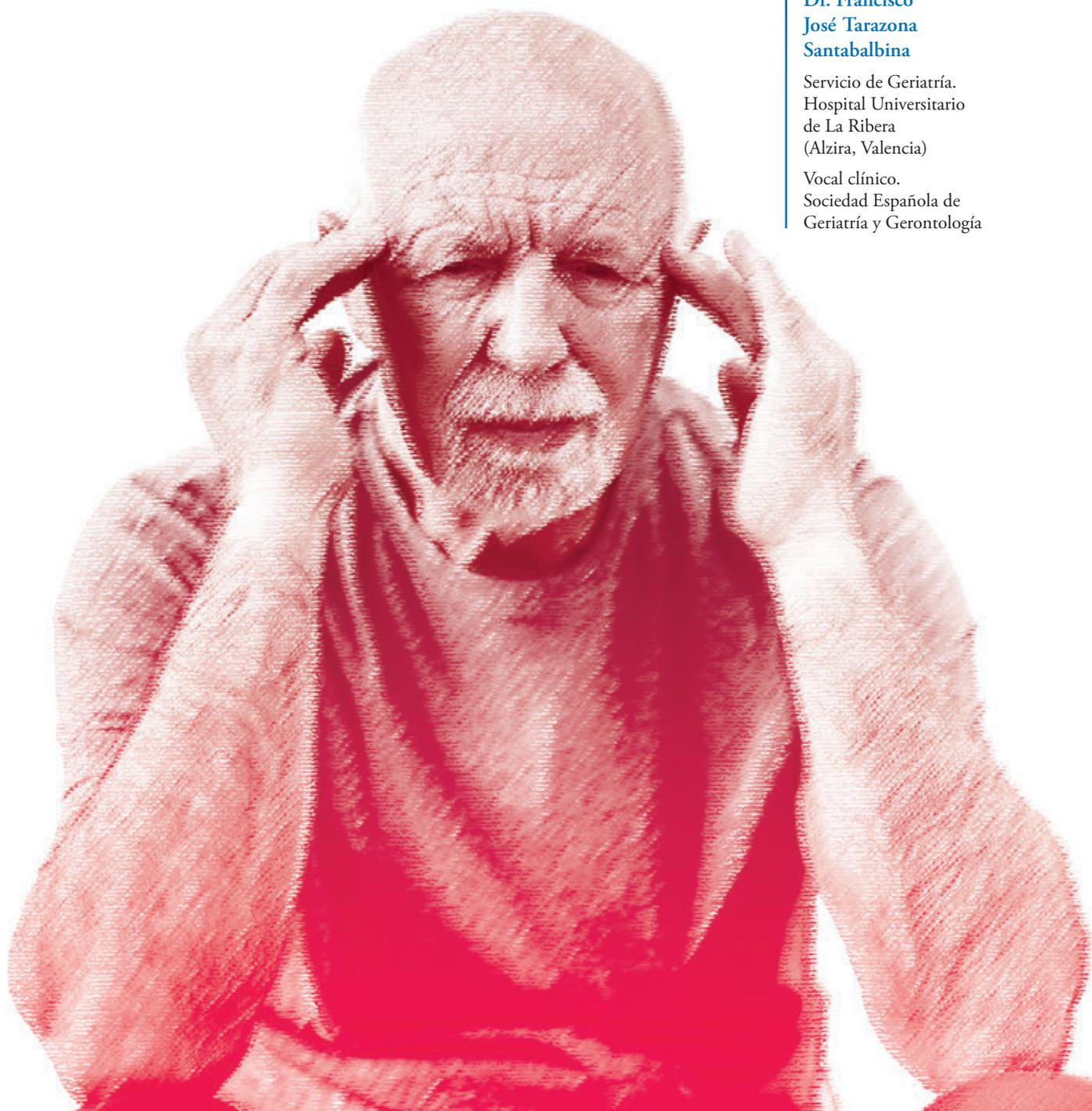
1. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 576-90.
2. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11: 298-300.
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153: 1194.
4. López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, et al. Meta-hallmarks of aging and cancer. *Cell Metab*. 2023; 35: 12-35.
5. Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, et al. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev*. 2022; 77: 101596.
6. Martínez de Toda I, Ceprián N, Díaz-Del Cerro E, et al. The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging. *Cells*. 2021; 10: 2974.
7. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. *J Clin Invest*. 2018; 128: 1238-46.
8. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature*. 2014; 509: 439-46.
9. Sharma R. Emerging Interrelationship Between the Gut Microbiome and Cellular Senescence in the Context of Aging and Disease: Perspectives and Therapeutic Opportunities. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022; 14: 648-63.
10. Prokopicis K, Chambers E, Ni Lochlainn M, et al. Mechanisms Linking the Gut-Muscle Axis With Muscle Protein Metabolism and Anabolic Resistance: Implications for Older Adults at Risk of Sarcopenia. *Front Physiol*. 2021; 12: 770455.
11. Peron G, Meroño T, Gargari G, et al. A Polyphenol-Rich Diet Increases the Gut Microbiota Metabolite Indole 3-Propionic Acid in Older Adults with Preserved Kidney Function. *Mol Nutr Food Res*. 2022; e2100349.

# Control glucémico no diabético: hiperglucemias de estrés

Dr. Francisco  
José Tarazona  
Santabalbina

Servicio de Geriátria.  
Hospital Universitario  
de La Ribera  
(Alzira, Valencia)

Vocal clínico.  
Sociedad Española de  
Geriátria y Gerontología



## Presentación del caso

Varón de 86 años de edad, con ingreso hospitalario por sepsis de origen urológico inicialmente tratada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), siendo trasladado a las 48 horas al Servicio de Geriatría.

## Antecedentes personales

No historia previa de reacciones adversas medicamentosas.

Hipertensión arterial e hipercolesterolemia bien controladas con un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), un betabloqueante y una estatina. No presentaba diabetes *mellitus*.

Cardiopatía isquémica crónica en tratamiento con antiagregante. Tenía el antecedente de un ingreso por SCASEST en julio de 2017, con un estudio ecocardiográfico durante el ingreso que mostraba una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 58%, una hipertrofia del ventrículo izquierdo y una coronariografía sin lesiones significativas.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderada (las pruebas de función respiratoria practicadas en febrero de 2019 mostraban un FEV1 del 72%), en tratamiento con una asociación de LAMA y LABA.

Consumo de tabaco hasta 15 años del ingreso (40 paquetes-año).

Deterioro cognitivo leve diagnosticado en 2019. La TAC realizada en agosto de dicho año mostraba una leucoaraiosis, en seguimiento en consultas externas de Geriatría con intervención no farmacológica.

Hipertrofia benigna de próstata.

## Situación basal

Funcionalmente presentaba, previamente al ingreso, una dependencia leve para las actividades básicas de la vida diaria: índice de Barthel: 80/100; índice de Lawton: 4/8; precisaba de bastón para la deambulaci3n; había sufrido 2

caídas en los últimos 12 meses; presentaba incontinencia urinaria de urgencia ocasional e hipoacusia severa. SARC-F: 6; CFS: 4. Desde el punto de vista cognitivo presentaba un deterioro cognitivo leve de perfil vascular. Desde la perspectiva social, el paciente convivía con su c3nyuge, con buen soporte social de dos hijos que vivían en la misma localidad.

**Tratamiento habitual:** bisoprolol, ramipril, ácido acetilsalicílico, simvastatina, indacaterol/glicopirronio y omeprazol.

## Enfermedad actual

El paciente ingresó en el servicio de Geriatría procedente de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el diagnóstico de sepsis por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, *delirium* e hiperglucemias mantenidas superiores a 230 mg/dl en un paciente no diabético. En la UCI se había iniciado tratamiento antibiótico empírico con meropenem, que se mantuvo hasta comprobar la sensibilidad en el antibiograma y completar cinco días de tratamiento. Asimismo, se había iniciado tratamiento con una pauta móvil de insulina rápida previa a cada comida en caso de que las glucemias preprandiales superaran los 180 mg/dl, y se habían administrado neurolépticos puntualmente para el manejo de los síntomas conductuales. A su llegada al servicio de Geriatría, se objetivó ausencia de fiebre y estabilidad hemodinámica, persistiendo el *delirium* de subtipo mixto con deterioro funcional asociado.

A la exploraci3n física, el paciente presentaba desorientaci3n temporoespacial con bradipsiquia asociada. La exploraci3n cardiorrespiratoria mostraba hipofonesis global, sin otros hallazgos relevantes. El paciente presentaba una úlcera de grado II, sin signos de sobreinfecci3n, en la zona sacra.

Respecto a los resultados de las exploraciones complementarias, destacaba una glucosa basal de 193 mg/dl, con funci3n renal, iones y perfil hepático dentro del rango normal. No se observaron alteraciones en los niveles de hemoglobina, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico ni TSH.



Sin embargo, se objetivaron unos niveles de PTH de 179 pg/ml, con un valor de calcidiol de 13 ng/ml.

El peso del paciente al ingreso era de 87 kg, con una altura de 1,69 metros y un índice de masa corporal de 30,52 kg/m<sup>2</sup>. Se completó la valoración nutricional con la versión corta del *Mini Nutritional Assessment* (MNA<sup>®</sup>), que mostraba riesgo de malnutrición (10 puntos). Respecto a los parámetros analíticos nutricionales, presentaba: linfocitos: 700/μl; colesterol total: 116 mg/dl; albúmina: 2,4 g/dl; proteínas totales: 5,7 g/dl, siendo la puntuación del CONUT de 9, que se corresponde con riesgo severo de malnutrición; una fuerza de presión palmar de 24 kg, una velocidad de la marcha de 0,74 m/s, y un índice de masa muscular estimado por bioimpedancia de 7,84 kg/m<sup>2</sup>, presentando asimismo criterios GLIM de desnutrición.

### Evolución

Con los diagnósticos de malnutrición, sarcopenia, hiperglucemia de estrés, *delirium*, úlcera por presión de grado II, déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario y síndrome de caídas asociado al diagnóstico principal de sepsis, se procedió a desescalar el tratamiento antibiótico de acuerdo con el resultado del antibiograma, iniciándose la administración de

la combinación de norfloxacin y cefuroxima hasta completar siete días de tratamiento. Se evidenció un descenso progresivo de los reactantes de fase aguda en los controles analíticos posteriores, junto a una normalización progresiva de las glucemias realizadas por turno, lo que permitió retirar el tratamiento con insulina, y la reducción paulatina de la sintomatología confusional, hasta su desaparición.

Desde la perspectiva nutricional, se inició la administración de suplementos nutricionales enterales junto a colecalciferol a dosis de 4.000 UI diarias durante tres semanas y posteriormente 2000 UI diarias, asociados a un programa de rehabilitación de la marcha y recuperación funcional. Se instruyó a los familiares en la realización de ejercicios de estimulación cognitiva, con buena adherencia por parte del paciente.

Al alta hospitalaria, el paciente había mejorado la velocidad de la marcha (0,82 m/s), persistiendo una fuerza de presión palmar baja (23 kg), y presentaba una discreta mejoría en las escalas y parámetros nutricionales. Se estableció un plan de cuidados con seguimiento a las ocho semanas en consultas externas de Geriátrica. Se objetivó la normalización de los parámetros analíticos y una clara mejoría funcional, cognitiva y nutricional. La úlcera por presión sacra presentaba un positivo proceso de granulación

y cicatrización, el paciente había recuperado la funcionalidad previa y en los tests cognitivos presentaba puntuaciones similares a las previas a su ingreso.

## Discusión

Los procesos proinflamatorios cursan con un incremento de las especies reactivas de oxígeno, que provocan un daño oxidativo celular y la desregulación de vías metabólicas importantes. En este contexto proinflamatorio se puede observar una disfunción mitocondrial que, junto a la propia inflamación asociada a la edad, va a derivar en un incremento de la resistencia periférica a la insulina y en procesos clínicos agudos, como una sepsis, que van a generar un incremento de la glucosa circulante. Esto último se debe en parte a hábitos de vida poco saludables mantenidos en el tiempo, y en parte está provocado por la reacción inflamatoria asociada a la infección presente en el paciente que se comenta. De hecho, en la fase aguda de la enfermedad, el nivel elevado de radical superóxido suprime la actividad de la defensa antioxidante del organismo, aumentando los niveles de glucosa, gliceraldehído 3-fosfato (GAP) y otros intermedios glucolíticos como la fructosa 6-fosfato (F-6-P) y la glucosa 6-fosfato (G-6-P) en la célula, promoviendo el

estrés oxidativo y una glicación avanzada que, en un círculo vicioso, favorece de nuevo la generación de especies de oxígeno reactivo, produciendo un envejecimiento celular acelerado.

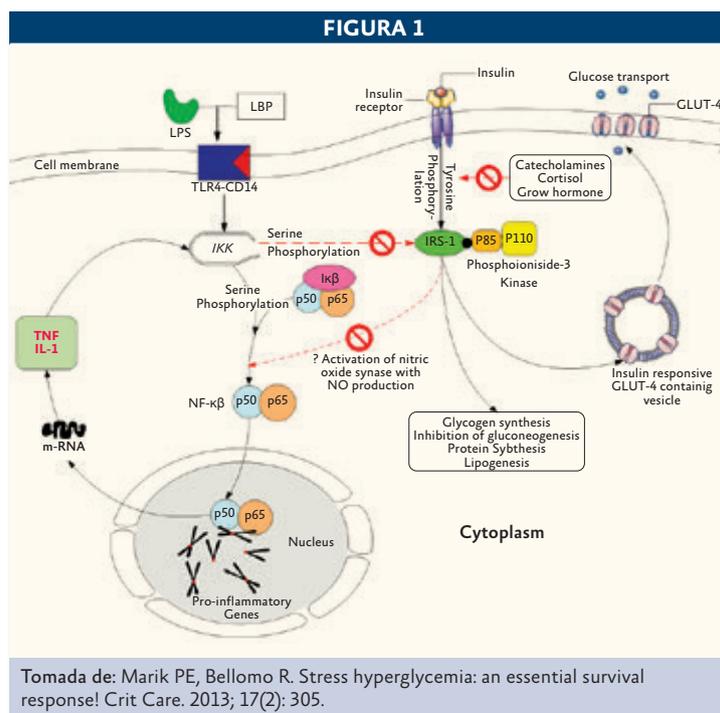
Este proceso no es nuevo, puesto que ya en el año 1878, Claude Bernard describió la hiperglucemia durante un shock hemorrágico<sup>1</sup>, reportando cómo un proceso clínico agudo puede provocar hiperglucemia, resistencia periférica a la insulina e intolerancia a la glucosa, lo que se conoce como hiperglucemia de estrés.

La hiperglucemia de estrés no es un proceso baladí, puesto que se asocia a malos resultados clínicos como mayores estancias hospitalarias, complicaciones, morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>. Esto ha provocado, a lo largo de los años, la adopción en el medio hospitalario de protocolos y pautas de control estricto de la glucemia. Sin embargo, este control estricto no siempre ha mejorado los resultados clínicos<sup>2</sup>. De hecho, el control intensivo de la glucosa (manteniendo valores de 81 a 108 mg/dl) puede aumentar la mortalidad, aconsejándose niveles de glucosa en sangre entre 144 y 180 mg/dl. Debemos recordar que el grado de hiperglucemia se relaciona con la gravedad de la enfermedad, siendo un importante marcador pronóstico. Sin embargo, esta afirmación puede ser matizada. La hiperglucemia no es predictiva de



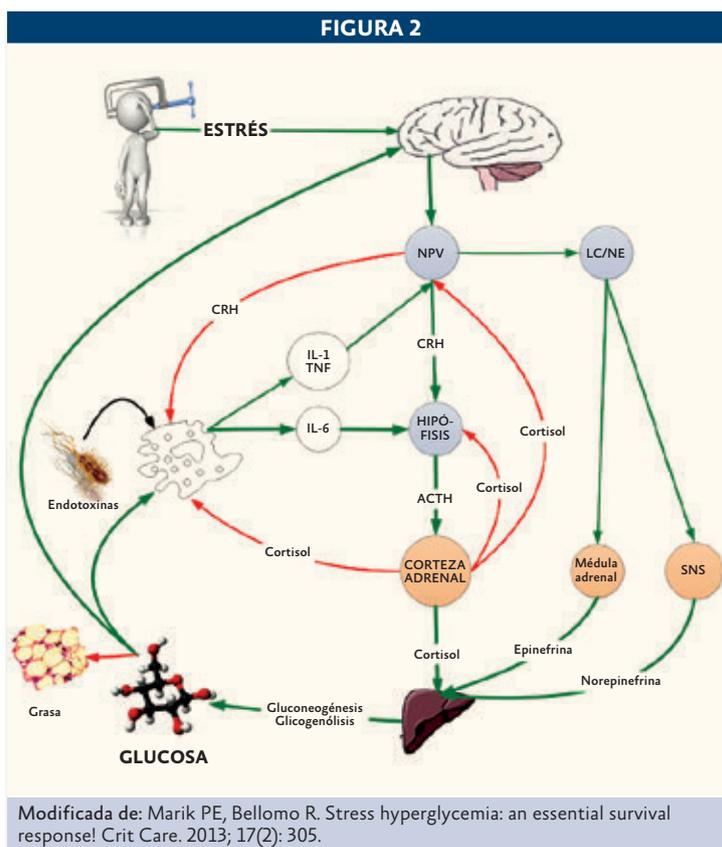
mortalidad en adultos no diabéticos con sepsis después de corregir los niveles de lactato en sangre, también marcador de estrés fisiológico. Por ese motivo, la hiperglucemia en el contexto de una enfermedad aguda es una respuesta adaptativa preservada evolutivamente que aumenta las posibilidades de supervivencia del huésped. Además, la administración de insulina para conseguir un control estricto de la glucosa en sangre puede generar una yatrogenia importante, al interferir con la compleja respuesta adaptativa multisistémica.

Esto es debido a que la glucosa también es utilizada por tejidos que no dependen de la insulina, como el sistema nervioso central y periférico, la médula ósea, las células hematopoyéticas y el sistema reticuloendotelial. La glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro y la captación celular de glucosa es mediada por transportadores de glucosa de la membrana plasmática (GLUT). Aunque se han identificado 14 isoformas GLUT en el genoma humano, la captación de glucosa en diversos tejidos viene mediada por GLUT-1, GLUT-3 y GLUT-4. Los procesos sépticos aumentan la expresión de ARNm de GLUT-1 en el cerebro y en los macrófagos<sup>3</sup>. Al mismo tiempo, el estrés metabólico y la respuesta inflamatoria disminuyen la translocación de GLUT-4 a la membrana celular. Es probable que los mediadores proinflamatorios, particularmente TNF- $\alpha$  e IL-1, sean responsables de los efectos sobre la expresión de estos transportadores de glucosa. El TNF- $\alpha$  elevado interfiere directamente con la acción de la insulina a través de la fosforilación de varias moléculas a lo largo de la vía de señalización de la insulina (FIGURA 1). Durante la infección, la regulación positiva de GLUT-1 y la regulación negativa de GLUT-4 pueden jugar un papel en la redistribución de la glucosa desde los tejidos periféricos hacia las células del sistema inmune y



del sistema nervioso (FIGURA 2)<sup>4</sup>. En este contexto, la hiperglucemia da como resultado un nuevo equilibrio de glucosa, lo que permite un "gradiente de difusión de glucosa" en sangre más alto, que maximiza la captación de la glucosa celular. Por lo tanto, la hiperglucemia moderada maximiza la absorción de glucosa celular, evitando la hiperosmolaridad y protegiendo frente a la muerte celular.

Los macrófagos juegan un importante papel central en la respuesta del huésped a la sepsis. Las actividades de los macrófagos incluyen la presentación de antígeno, la quimiotaxis, la fagocitosis, la actividad bactericida, la secreción de citoquinas y la reparación de heridas. La glucosa es el principal sustrato metabólico para los macrófagos, y la entrada de glucosa eficiente es esencial para la función de éstos. Durante la fase aguda de un proceso séptico, aumenta en los tejidos ricos en células macrofágicas la captación de glucosa no mediada por la insulina. De nuevo, en este contexto la normalización yatrogénica de glucosa en sangre puede afectar a la actividad del sistema inmunológico y a la función cerebral en un momento de crisis. Diversos estudios han demostrado



que la hipoglucemia moderada es nociva y aumenta la mortalidad en sepsis graves<sup>4</sup>. De hecho, la hiperglucemia aguda limita la lesión del miocardio después de la hipoxia, situación que se transforma en dañina si la hiperglucemia se mantiene en el tiempo. Así, la hiperglucemia aguda puede tener un papel de protección celular al mejorar la plasticidad y la resistencia celular ante daños isquémicos e hipóxicos. Sin embargo, la hiperglucemia severa por estrés (glucosa en sangre >220 mg/dl) podría ser perjudicial, al aumentar la osmolaridad sérica y al exceder el umbral renal, ocasionando una diuresis osmótica y una depleción de volumen<sup>5</sup>.

En el caso presentado, los niveles de glucemia se normalizaron paralelamente a la reducción del proceso inflamatorio asociado a la sepsis urinaria. No obstante, cabe destacar que el estrés metabólico asociado al diagnóstico principal incidió en la aparición de síndromes geriátricos no presentes al ingreso hospitalario, como la úlcera por presión o el *delirium*, siendo más difícil precisar si la malnutrición

objetivada era consecuencia del diagnóstico principal y siendo más que probable que la sarcopenia estuviera presente previo al ingreso, y que tanto la masa como el rendimiento muscular se vieran agravados por la sepsis y sus consecuencias. Respecto al síndrome de caídas, podría estar en relación con la propia sarcopenia mencionada, con el déficit de vitamina D, con la incontinencia urinaria y con los fármacos prescritos.

La reducción de dosis del beta-bloqueante y la introducción de suplementos de colecalciferol junto a los suplementos enterales hiperproteicos, asociados a un programa de ejercicio físico, pudo revertir en un plazo relativamente corto (8 semanas) la situación de prefragilidad y sarcopenia, facilitando la cicatrización de la úlcera por presión

y evitando la aparición de nuevas caídas. Cabe destacar que la glucemia se normalizó al alta hospitalaria y que, en la analítica de control, tanto los niveles basales de glucemia en ayuno como la hemoglobina glicosilada se encontraron dentro del rango normal facilitado por el laboratorio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard C. Lecons sur les Phenomenes de la Vie Communs aux Animaux et aux Vegetaux. Paris, France: JB Bailliere et fils; 1878.
2. Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. Lancet. 2009; 373: 1798-807.
3. Maratou E, Dimitriadis G, Kollias A, Boutati E, Lambadiari V, Mitrou P, Raptis SA. Glucose transporter expression on the plasma membrane of resting and activated white blood cells. Eur J Clin Invest. 2007; 37: 282-90.
4. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! Crit Care. 2013; 17(2): 305.
5. Vanhorebeek I, Gunst J, Van den Berghe G. Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia. Curr Diab Rep. 2018; 18(4): 17.



**Dra. Cristina  
Alonso Bouzón**

Servicio de Geriátría  
Hospital Universitario  
de Getafe (Madrid)

# Ejercicio físico, vascularización y síntesis muscular

## Introducción

El ejercicio físico es un modulador del envejecimiento<sup>1</sup>. Su prescripción ha demostrado ser eficaz para mantener la capacidad funcional de la persona mayor, revertir la fragilidad e incluso recuperar deterioros funcionales agudos y/o subagudos.

## Presentación del caso

Mujer de 77 años, que **se incorpora al programa del Hospital de Día de Geriatría tras un ingreso reciente y prolongado**, de 22 días, en el Servicio de Cirugía General y Digestiva. La paciente ingresó por una sepsis con fracaso multiorgánico secundaria a una colecistitis gangrenosa, permaneciendo en la Unidad de Cuidados Intensivos durante doce días por necesitar drogas vasoactivas, intubación orotraqueal y terapia sustitutiva con hemofiltro. Tras su estabilización, y ya en planta, fue seguida también por el Servicio de Geriatría para el control de la comorbilidad y el abordaje de complicaciones médicas. Se diagnosticó, entre otras cosas, una desnutrición proteicoenergética y **un deterioro funcional, fundamentalmente físico, secundario al inmovilismo y al proceso inflamatorio de los días previos**.

## Valoración geriátrica integral

### COMORBILIDAD

- Hipertensión arterial.
- Diabetes *mellitus* tipo 2.
- Dislipemia tipo hipercolesterolemia.
- Fibrilación auricular crónica.
- Prótesis aórtica metálica desde hace 18 años, por estenosis aórtica severa.
- Síndrome coronario agudo con elevación del ST tipo infarto agudo de miocardio Killip IV en 2014, con fracción de eyección residual del 50% además de acinesia del septo distal y el ápex. Asintomática desde entonces.

### TRATAMIENTO HABITUAL

Insulina lantus, empagliflozina/metformina, atorvastatina, lisinopril 5, bisoprolol 5, acenocumarol.

Al alta, se habían añadido suplementos hiperproteicos para personas diabéticas (2 al día) y colecalciferol, 25.000 UI semanales.

### SITUACIÓN BASAL

- Física: independiente para todas las actividades básicas de la vida diaria (índice de Barthel: 100/100); realizaba actividades instrumentales (índice de Lawton: 8/8) y avanzadas (labores, relaciones sociales y otras actividades de ocio). Escala FRAIL: robusta.
- Mental: no deterioro cognitivo ni trastorno afectivo. Test de Pfeiffer: 0 durante el ingreso, tras la estancia en UCI.
- Social: casada, con dos hijos, vive con su esposo en un tercer piso con ascensor.

### EXPLORACIÓN AL INGRESO EN EL HOSPITAL DE DÍA

Talla: 158 cm. Peso actual: 58,7 kg. Peso habitual: 66 kg. IMC actual: 23,22 kg/m<sup>2</sup>. Auscultación cardiopulmonar con válvula normofuncionante, latido rítmico. Murmullo vesicular conservado con algún roncus aislado. Abdomen blando y depresible, no doloroso. Edemas maleolares bilaterales.

### COMPONENTES DE DESEMPEÑO MOTOR

- Miembros superiores: sin limitación.
- Miembros inferiores: debilidad muscular.
- Marcha: con andador en interiores, no ha salido a la calle desde el alta (hace seis días). Ritmo lento con pasos cortos, simétricos, con leve arrastre de los pies. Marcha en bloque, en antepulsión, muy cautelosa.
- Velocidad de la marcha: 0,42 m/s con andador.
- *Short Physical Performance Battery* (SPPB): 6 (3-2-1). Equilibrio en tándem: 7,36 s. Velocidad de marcha: 8,16 s. Test de la silla: 20,31 s.
- Fuerza de prensión: 8,9 kg en la mano dominante.
- Equilibrios (estático/dinámico): inseguros.
- Escaleras: sube y baja sin alternancia, con un patrón acorde a una mayor debilidad en miembros inferiores. Ritmo muy lento. Agarre doble, con fuerza moderada de los miembros



superiores. Buen calibre del movimiento y apoyo podal completo.

- Tolerancia a la actividad: baja.

#### COMPONENTES DE DESEMPEÑO SENSITIVO-PERCEPTIVOS

Utiliza gafas por presbicia, solo para coser. Audición conservada sin audífonos.

#### COMPONENTES DE DESEMPEÑO COGNITIVO-AFECTIVOS:

- Cognitivo: MEC LOBO: 30/35; T@M: 47/50; escala de la Cruz Roja: 0/5. Sin deterioro cognitivo, aunque tiene quejas mnésicas..
- Emocional: refiere buen ánimo actualmente, pero comenta que ha pasado temporadas con ánimo muy bajo..

#### DATOS DESTACABLES DE LAS ÚLTIMAS ANALÍTICAS DEL INGRESO

Glicohemoglobina A1c (NGSP): 7,0%; creatinina: 0,89 mg/dl; magnesio: 1,31 mg/dl (1,60-2,60); proteínas totales: 6,06 g/dl (6,40-8,30); albúmina: 2,56 g/dl (3,50-5,20); prealbúmina: 11,1 mg/dl (20,0-40,0); colesterol total: 126 mg/dl (130-200); triglicéridos: 160 mg/dl

(60-150); colesterol-HDL: 36 mg/dl (40-60); colesterol-LDL: 58 mg/dl (<100); colesterol-VLDL (c): 32,00 mg/dl (10,00-40,00); ácido fólico: 3,7 ng/ml (3,9-26,8); 25-OH vitamina D: 4 ng/ml (20-55); resto de parámetros dentro del rango de normalidad.

#### Evolución

La paciente se incorporó al Hospital de Día con los siguientes objetivos:

- Tratar el deterioro funcional desarrollado durante el ingreso hospitalario.
- Continuar el manejo de la desnutrición proteico-calórica y el déficit de vitamina D.
- Monitorizar clínicamente para evitar descompensaciones de su comorbilidad que pudieran comprometer aún más su capacidad funcional.

Asistió al Hospital de Día durante 17 sesiones de tratamiento, en las que se incorporó a un programa de ejercicio multicomponente en el que fuerza y resistencia comportaban gran parte del programa. Tanto la intensidad como la duración de las sesiones se fue adaptando de manera progresiva. Paralelamente,

se fueron ajustando las recomendaciones nutricionales (se suspendieron los suplementos nutricionales al mes del alta) y, a medida que los parámetros de fuerza y, especialmente, la tolerancia a la actividad física mejoraban, fue recibiendo pautas y recomendaciones para la recuperación progresiva de las actividades perdidas (recuperación del rol activo). La adherencia al programa de tratamiento fue excelente, con muy buen nivel de motivación, y fue dada de alta, en junio de 2022, con la siguiente exploración física:

#### COMPONENTES DE DESEMPEÑO MOTOR:

- SPPB: 10 (3-3-4).
- Velocidad de la marcha: 0,84 m/s con muleta.
- Fuerza de prensión: 19 kg en la mano dominante.
- Mejora significativa en todos los parámetros, incluyendo la tolerancia al esfuerzo. El patrón de marcha también había mejorado incluso reduciendo el apoyo, pasando de andador a muleta en exteriores y sin ayuda técnica en casa.

#### ÁREAS DE DESEMPEÑO:

- ABVD y AIVD: índice de Barthel "modificado": 96/100. Mejoría funcional, con autonomía para desplazamientos y escaleras, persistía una mínima ayuda para asearse la espalda en la ducha. Inicio de actividades domésticas sencillas, control del dinero y uso del teléfono, está empezando con alguna actividad de ocio.

En octubre de 2022, acudió a revisión en las Consultas Externas de Geriatriá. SPPB: 11 (4; 3-5.00 s; 4-9.11 s). Velocidad de la marcha con muleta: 0,95 m/s. Había recuperado las actividades instrumentales, salvo el transporte público (índice de Lawton: 7/8), y algunas avanzadas.

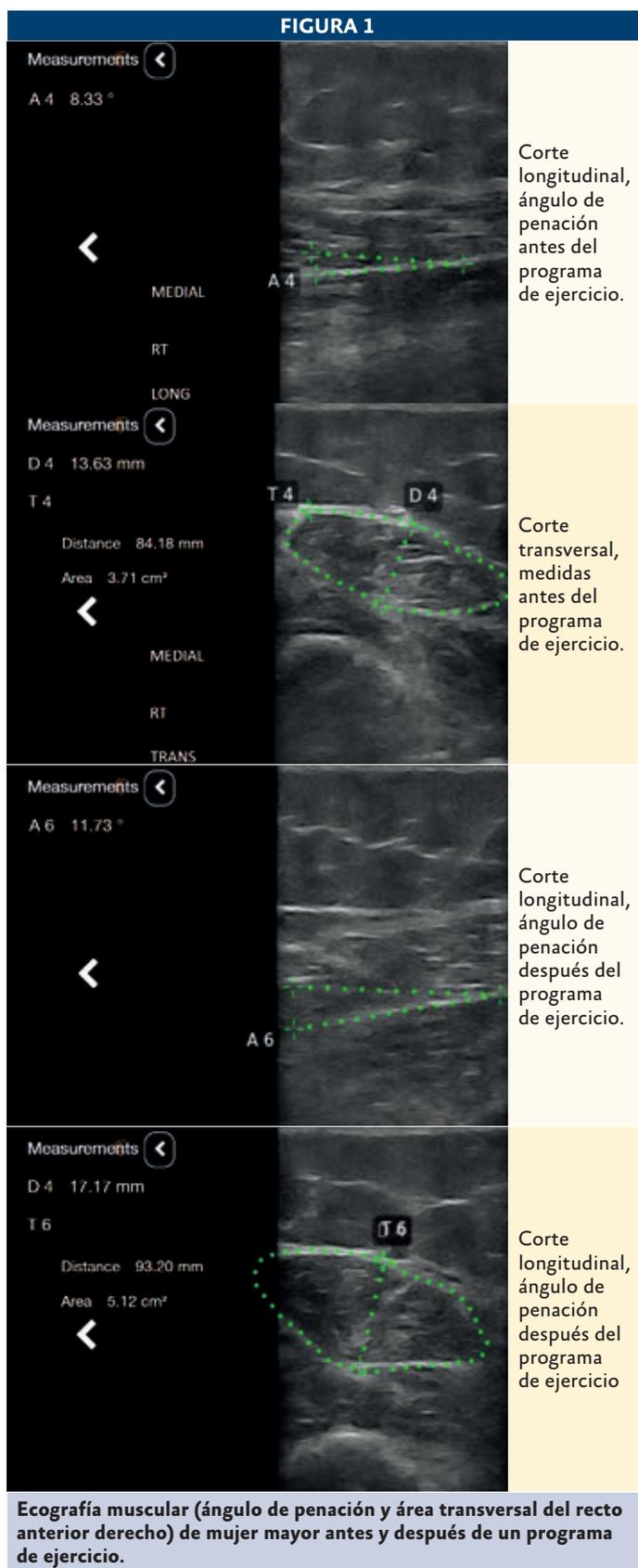
### Discusión

La sarcopenia, o pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento, es un factor de riesgo para el desarrollo de dependencia, institucionalización, reingresos hospitalarios y muerte, en-

tre otros resultados adversos de salud. Además, la sarcopenia parece jugar un papel modulador en las transiciones de fragilidad, aumentando los riesgos de deterioro funcional asociado a la misma<sup>2,3</sup>.

Cada vez es mayor la evidencia que muestra los efectos beneficiosos de los programas de ejercicio en el abordaje de la sarcopenia y, por ende, en la capacidad funcional de las personas mayores<sup>1</sup>. A nivel muscular, el ejercicio ha demostrado mejorar la regulación de la proteostasis, aumentando la síntesis proteica y disminuyendo su degradación. Además, incrementa la biogénesis mitocondrial, reduce el estrés oxidativo, disminuye los marcadores inflamatorios y mejora la regulación de miocinas, con la consecuente mejora no solo en la estructura, sino también en la función muscular. Sin embargo, el efecto beneficioso del ejercicio no es solo local. Se ha demostrado una intercomunicación, a través de las miocinas, entre el músculo y el sistema vascular que es favorecida por el ejercicio. La reducción de la señalización del daño oxidativo e inflamatorio, junto con un aumento de las enzimas antioxidantes y los niveles de óxido nítrico en el tejido vascular resultan en una mejora de la función endotelial y la rigidez arterial. Todo esto favorece y potencia el efecto sistémico de la actividad física y el ejercicio<sup>1</sup>. De hecho, numerosas vías de señalización han demostrado mejorar con el ejercicio; por ejemplo, marcadores de inflamación como la IL-6, el TNF-alfa o la PCR disminuyen su nivel en sangre, mientras que mediadores antiinflamatorios como la adiponectina y la IL-10 aumentan<sup>4,5</sup>.

Se sabe que el impacto de la actividad física y el ejercicio en la respuesta inflamatoria y en el estrés oxidativo durante el envejecimiento depende de la modalidad del ejercicio, su intensidad y la frecuencia, así como de las características de la persona mayor. Aunque todas las modalidades de ejercicio han demostrado beneficios, es importante un mayor conocimiento de los mecanismos que subyacen en su efecto terapéutico a nivel muscular, vascular y sistémico, para poder avanzar no solo hacia una prescripción personalizada del ejercicio con el



objetivo de optimizar la tipología y la dosis de éste, sino también hacia un mejor uso de otras medidas coadyuvantes como, por ejemplo, la nutrición.

En este caso, un programa de ejercicio multicomponente, en el que el ejercicio anaeróbico era de gran intensidad, combinado con el manejo de la desnutrición proteocalórica y la comorbilidad de la paciente, mejoró su capacidad funcional y el retorno a su vida previa (FIGURA 1). Es necesario impulsar la implementación de recursos que garanticen a las personas mayores un mejor estado de salud, especialmente tras los terribles efectos yatrogénicos que, con frecuencia, producen la hospitalización y el propio sistema sanitario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(15): 8713.
2. Davies B, Walter S, Rodríguez-Laso A, Carnicero-Carreño JA, García-García FJ, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Differential Association of Frailty and Sarcopenia With Mortality and Disability: Insight Supporting Clinical Subtypes of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2022; 23(10): 1712-6.
3. Álvarez-Bustos A, Carnicero-Carreño JA, Davies B, García-García FJ, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañas L, Alonso-Bouzón C. Role of sarcopenia in the frailty transitions in older adults: a population-based cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13(5): 2352-60.
4. Martínez de Toda I, Ceprián, N, Díaz-del Cerro E, de la Fuente M. The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging. *Cells.* 2021; 10(11): 2974.
5. Cunha LL, Valsecchi VADS, Ward LS. Investigating population-level immunosenescence: From bench to bedside. *Front Immunol.* 2022; 13: 949928.

# Hiperglucemia de estrés en el paciente anciano

Dra. MARTA CASTRO  
RODRÍGUEZ

Servicio de Geriátría  
Hospital Universitario  
de Getafe (Madrid)



### Introducción

Tradicionalmente se pensaba que la hiperglucemia que acontecía en el paciente adulto como consecuencia de padecer una enfermedad aguda no era dañina para la salud del paciente. Incluso hubo un tiempo en que se concibió como una respuesta de defensa del organismo frente al estrés, que no debía ser modificada. Pero a principios de los años 2000, con los trabajos de Van den Berghe (2001, 2006 en *New England Journal of Medicine* –NEJM–), se modificó esta idea, al demostrarse que los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) podían beneficiarse de una disminución en la mortalidad si se hacía un control escrito de la glucemia con insulina. Pero estos beneficios no eran extrapolables a pacientes agudos ingresados en otras unidades hospitalarias, ya fuesen áreas de hospitalización médicas o quirúrgicas, como en 2008 se demostró con un metaanálisis publicado en *Journal*

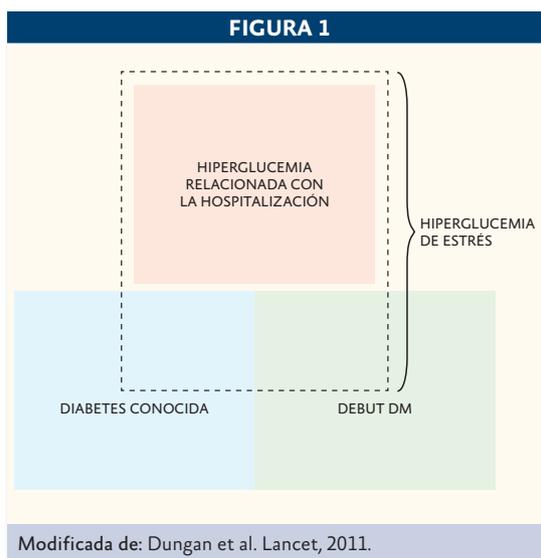
*of the American Medical Association* (JAMA) por Wiener *et al.* Posteriormente, en 2009, con la publicación de los resultados del estudio NICE-SUGAR en el NEJM, fue evidente el no beneficio del control estricto de la glucemia en pacientes graves hospitalizados. Como veremos más adelante, la ausencia de beneficio se debe fundamentalmente al incremento en el riesgo de sufrir hipoglucemias que conlleva una terapia insulínica intensiva.

Este riesgo de sufrir hipoglucemias es aún más alto en pacientes ancianos frágiles, en quienes, además, las consecuencias de la hipoglucemia pueden ser catastróficas: progresión del deterioro cognitivo, aparición de *delirium*, caídas, fracturas, sarcopenia, deterioro funcional y hospitalización más prolongada. En definitiva, eventos todos ellos con enorme impacto sobre su calidad de vida.

### Definición

También respecto a la definición de esta alteración del metabolismo hidrocarbonado ha habido controversia: no está claro si la relevancia clínica de la hiperglucemia de estrés en alguien sin diabetes *mellitus* (DM) conocida es la misma que la hiperglucemia que ocurre en la descompensación hiperglucémica secundaria a la enfermedad aguda en el paciente diabético ya conocido. A esto se añade el hecho de que, aproximadamente, hay un 20% de pacientes diabéticos que no saben que lo son, y en los que, por tanto, la hiperglucemia de estrés realmente es la primera manifestación “documentada” de su DM. Las tres condiciones (hiperglucemia de estrés, hiperglucemia del diabético conocido relacionada con la hospitalización y debut diabético) se solapan, como podemos ver en la **FIGURA 1**, haciendo difícil el diagnóstico.

No obstante, con fines prácticos especialmente, es necesario establecer cifras de glucemia diagnósticas de hiperglucemia por estrés. De acuerdo, por ejemplo, con la **definición de la American Diabetes Association (ADA)**, serían glucemias >140 mg/dl. Otros autores han



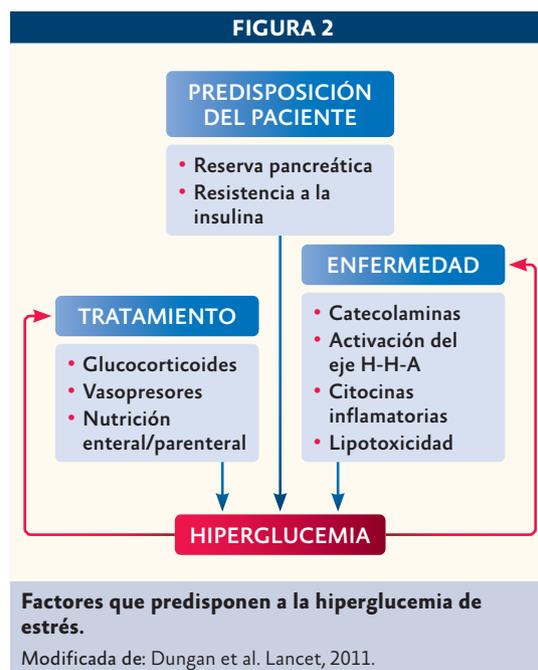
establecido cifras  $>124$  mg/dl en ayunas o  $>200$  mg/dl de manera aleatoria en pacientes sin diagnóstico previo de DM.

Estos criterios no han sido revisados desde hace años, probablemente porque el hecho de establecer un diagnóstico etiológico (estrés en este caso) no implica cambios en el manejo terapéutico de la hiperglucemia.

Para pacientes con DM preexistente no hay consenso acerca de las cifras de glucemia para el diagnóstico. En este grupo de pacientes, la determinación de HbA1c puede ser de ayuda, ya que cifras elevadas de HbA1c acompañando la hiperglucemia de estrés son sugestivas de DM preexistente con mal control, más que de hiperglucemia por estrés.

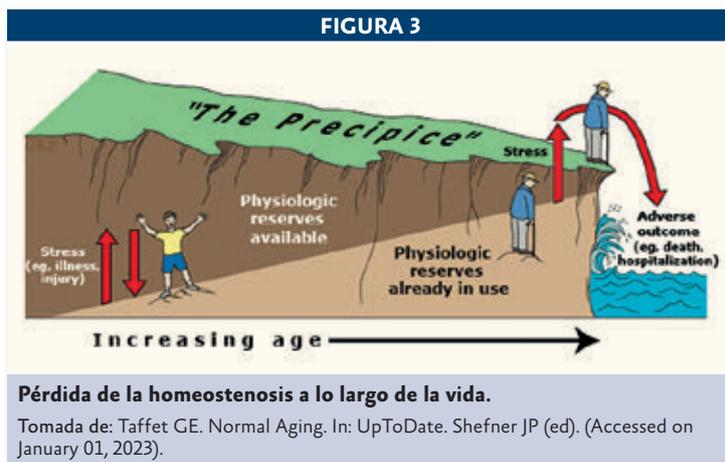
## Epidemiología

No existen datos disponibles sobre la prevalencia de hiperglucemia por estrés en pacientes ancianos hospitalizados, pero considerando la prevalencia de los factores que predisponen a su desarrollo (**FIGURA 2**), la cifra no debe ser despreciable. La presencia de resistencia a la insulina en el proceso de envejecimiento está suficientemente documentada, como explicaremos más detalladamente al hablar de la fisiopatología, y la disminución de la reserva pancreática (como la de otros órganos y sistemas)



es también una condición inherente al hecho de envejecer.

Por eso, la **hiperglucemia de estrés en el paciente anciano no es más que expresión de pérdida de reserva funcional y ejemplo de la forma típica de enfermar en Geriátría**. A medida que vamos envejeciendo, los distintos órganos y sistemas biológicos van perdiendo funcionalidad. Está comprobado que, mientras la reserva funcional es superior al 30% (es decir, hemos ido perdiendo hasta el 70% a lo largo de la vida), no aparecen síntomas de insuficiencia del órgano o sistema. Este dato, además, es aplicable a todos los órganos: solo aparecen síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) hasta que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es  $<30\%$ ; no hay insuficiencia renal hasta que el aclaramiento de creatinina no está por debajo de los 30 ml/min; etc. Pero esta pérdida de reserva funcional no es homogénea para todos los órganos y sistemas biológicos: hay pacientes ancianos en los que, por ejemplo, la reserva funcional renal está conservada, pero no así la cerebral. De ahí las manifestaciones atípicas de la enfermedad en Geriátría: los síntomas de enfermedad no son los del órgano afecto, sino los del órgano con menor reserva



funcional, que “claudica” (falla) ante la situación de estrés que supone la enfermedad aguda. Un ejemplo muy ilustrativo es la infección del tracto urinario (ITU), muy frecuentemente causa de visitas a Urgencias y de hospitalización por causar *delirium*. Es excepcional que el paciente consulte con los síntomas clásicos de la ITU (disuria, poliaquiuria, etc.) y sí es frecuente que aquellos pacientes con escasa reserva funcional cognitiva (pacientes con demencia) consulten por la aparición de *delirium* (cambio brusco en su situación cognitiva) en el contexto de una ITU que, de otra manera, cursaría asintomática.

En este mismo sentido debemos interpretar la hiper glucemia por estrés en el paciente anciano: es expresión de la pérdida de la eficacia/funcionalidad del metabolismo hidrocarbonado, que se pone de manifiesto cuando un agente estresor (la enfermedad aguda) obliga a “reclutar” la reserva funcional para enfrentar la situación excepcional y dicha reserva ya no puede ser “reclutada” porque no existe. Lo que en términos propios de la Geriátrica es la pérdida de la homeostasis, que la **FIGURA 3** ilustra de manera muy gráfica.

### LA HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS COMO PREDICTOR DE DM EN EL ANCIANO

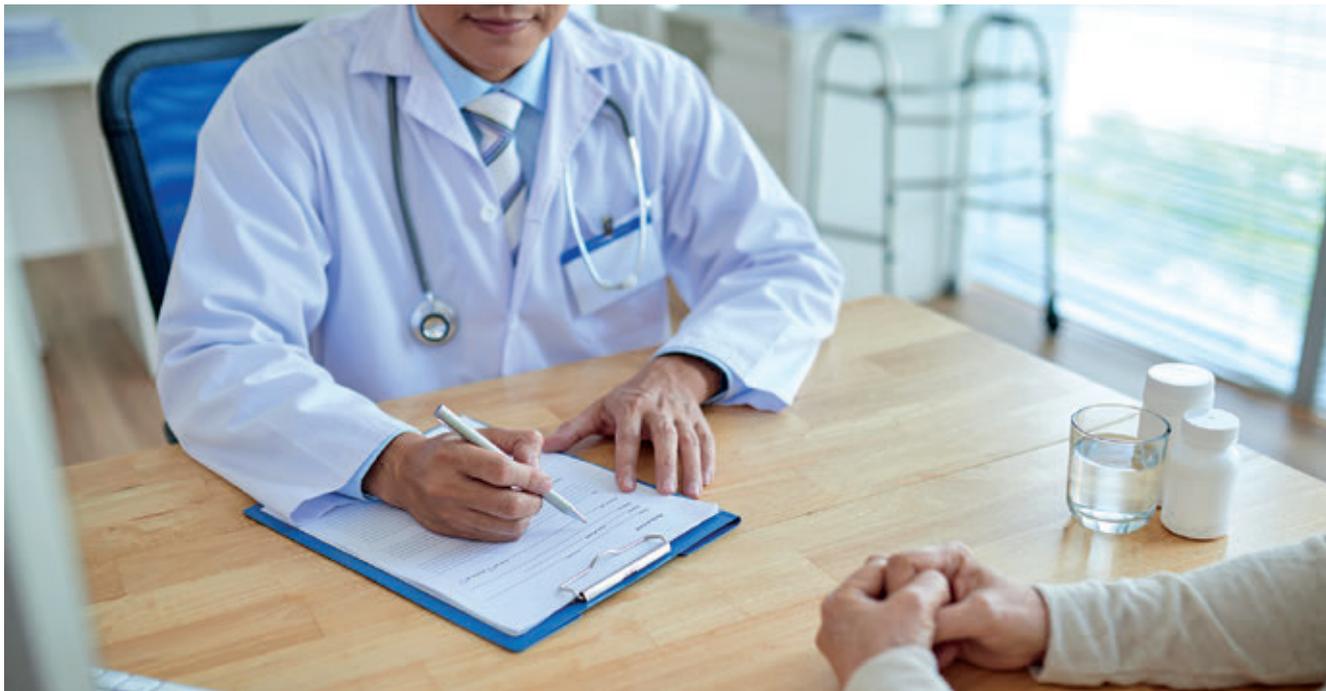
¿Podríamos considerar entonces la hiper glucemia de estrés como factor de riesgo para desarrollar DM en el paciente anciano? Muy probablemente sí.

### LA HIPERGLUCEMIA COMO MARCADOR DE RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS FRENTE A LA HIPERGLUCEMIA COMO RESPUESTA ADAPTATIVA

El primer estudio pivotal, grande, multicéntrico (UCI médicas y quirúrgicas), aleatorizado y controlado es el **NICE-SUGAR**. Comparó tratamiento convencional de la hiper glucemia de estrés (objetivo: glucemia <180 mg/dl) frente al tratamiento estricto (glucemia: 80-108 mg/dl)

usando insulina en perfusión. Los resultados cambiaron la práctica clínica que se hacía hasta ese momento de manera importante, ya que la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor. No se encontraron diferencias entre quirúrgicos y no quirúrgicos ni entre diabéticos y no diabéticos. La edad media de los pacientes de este estudio era de  $60 \pm 17$  años, lo que hace pensar que en pacientes ancianos el riesgo de hipoglucemias sería aún más alto.

Sí parece más clara la asociación de hiper glucemia de estrés y mortalidad en pacientes que ingresan por un **evento coronario agudo**, aunque la mayoría de los estudios lo que miden es la glucosa al ingreso (a su llegada a Urgencias). Algunos metaanálisis muestran que sí es mayor la mortalidad a medida que las cifras de glucosa eran más altas al llegar a Urgencias, pero no ocurría así con los diabéticos, este efecto se veía sólo en pacientes sin diagnóstico previo de DM. Otros estudios discrepan de los resultados del metaanálisis y parece que dicha discrepancia reside en el tiempo de seguimiento al que eran sometidos los pacientes en los estudios, ya que cuando el seguimiento es más largo, el estado previo de DM sí adquiere significación en el incremento del riesgo de mortalidad y, por el contrario, la hiper glucemia de estrés pierde relevancia. Todos estos resultados se han reproducido en los estudios realizados a pacientes con **ictus**, en los que de nuevo la hiper glucemia de estrés (medida al ingreso, en pacientes sin DM



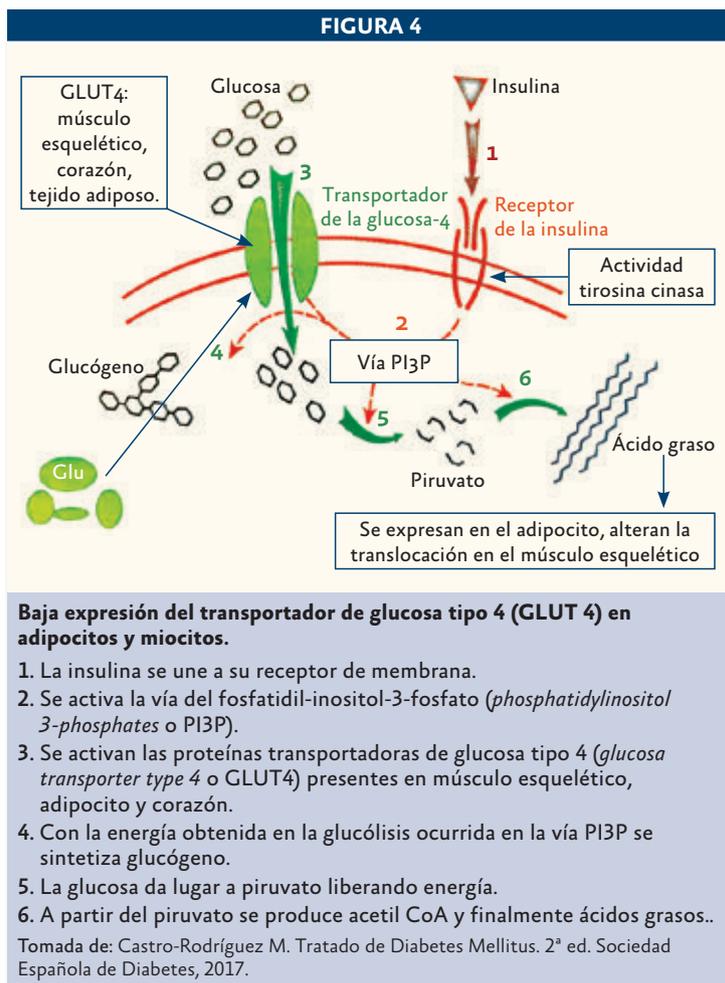
conocida) era factor de riesgo independiente de mayor mortalidad, y también factor predictor de dependencia a 1 año de haber sufrido el ictus.

No obstante, todos estos **datos no son concluyentes** puesto que no proceden de estudios prospectivos diseñados para detectar la relación causal entre hiperglucemia de estrés y eventos adversos (mortalidad, dependencia), no son consistentes al no ser la definición de hiperglucemia de estrés la misma en todos ellos y la mayoría son estudios observacionales en los que no hay grupo control. Con todo ello, **parece razonable reconocer que tratar la hiperglucemia de estrés es importante, pero no hay evidencia suficiente para hacer un control estricto en adultos, menos aún en ancianos.**

### Fisiopatología

La hiperglucemia de estrés en el anciano podría ser resumida como la coexistencia de **hiperglucemia** (debida a la hiperproducción a nivel hepático principalmente: gluconeogénesis) e **hiperinsulinemia** (debida a la resistencia periférica a la insulina).

La **resistencia periférica a la insulina** es el hecho fundamental en la DM tipo 2 del anciano. Pero también en ancianos sin DM conocida, se produce de manera fisiológica una pérdida de sensibilidad a la insulina. A esta resistencia “fisiológica” se le añade en muchos casos la debida a cambios del estilo de vida que acompañan en ocasiones al envejecimiento (mayor inactividad física) y que favorecen la obesidad (o distribución troncular de la grasa) y/o las modificaciones en la distribución de la grasa corporal (que infiltra los haces musculares de las extremidades). Por tanto, en ancianos, antes que la DM, aparece una intolerancia hidrocarbonada, que de algún modo es intrínseca al proceso de envejecimiento: mientras que los valores de glucosa basal se incrementan poco con los años (1 mg/dl por década) en los ancianos, las cifras de glucosa tras una sobrecarga oral de glucosa, por ejemplo, aumentan de forma llamativa (>10 mg/dl por década). Y aunque esta alteración también es multicausal, su causa principal es la propia resistencia a la insulina, que comporta tanto una **disminución en la captación de glucosa dependiente de insulina (sobre todo a nivel del músculo esquelético)**, como un retraso en la secreción de insulina mediada por



glucosa. El defecto no parece residir en el receptor de insulina (no se modifica el número de receptores con el envejecimiento), sino en un defecto posreceptor: menor producción de la proteína transportadora de glucosa (GLUT). De estas proteínas transportadoras existen cinco tipos, siendo las GLUT-4 las más importantes al ser de las que necesitan de insulina para activarse y por encontrarse en los tejidos donde se produce mayoritariamente la captación de glucosa (músculo esquelético, adipocito y corazón) (FIGURA 4).

Junto a este defecto en la captación de glucosa mediada por insulina existe también, en probable relación con un acúmulo de ácidos grasos intracelulares, una mala utilización de la glucosa por la cadena respiratoria mitocondrial, que tiene como efecto un aumento del estrés

oxidativo y una disminución de la cantidad de ATP obtenido por unidad de glucosa. (FIGURA 4).

Sobre este sustrato, acontece la tormenta inflamatoria que acompaña a la enfermedad grave, habiendo también peculiaridades fisiopatológicas en este sentido. Mientras que en el adulto es muy probable que el daño vascular se fundamente en el papel de las proteínas glicosiladas (incluyendo la HbA1c) y el estrés oxidativo, en el anciano **estos mecanismos podrían ceder su protagonismo a la propia glucemia y su interacción con un medio proinflamatorio que ya existe basalmente en el anciano y que en el contexto de la enfermedad grave es aún más determinante.** Un ejemplo de estas peculiaridades son los mecanismos de daño vascular, que ilustramos en la FIGURA 5. En resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación se ha constatado que, en el endotelio del paciente adulto, la hemoglobina altamente glicada (HbG) produce un aumento del anión superóxido (SO<sup>-</sup>), del factor de transcripción nuclear NF-κβ (factor proinflamatorio) que a su vez activa toda la cascada de mediadores inflamatorios (como la ciclooxigenasa: COX y de la forma inducible de la óxido nítrico sintasa: iNOS) y que finalmente produce una disfunción vascular (con un papel crucial del peroxinitrito: ONOO<sup>-</sup>). Pero estas alteraciones del adulto joven ya están presentes en el anciano como consecuencia del proceso de envejecimiento, por lo que la presencia de HbG no añade más daño al ya existente. En la FIGURA 5 se muestran en azul los factores alterados por el propio proceso de envejecimiento. Sin embargo, con la hiperglucemia lo que ocurre es diferente: para que ocurra el daño vascular debe haber un "ambiente inflamatorio" (lo que ocurre en ancianos y no en

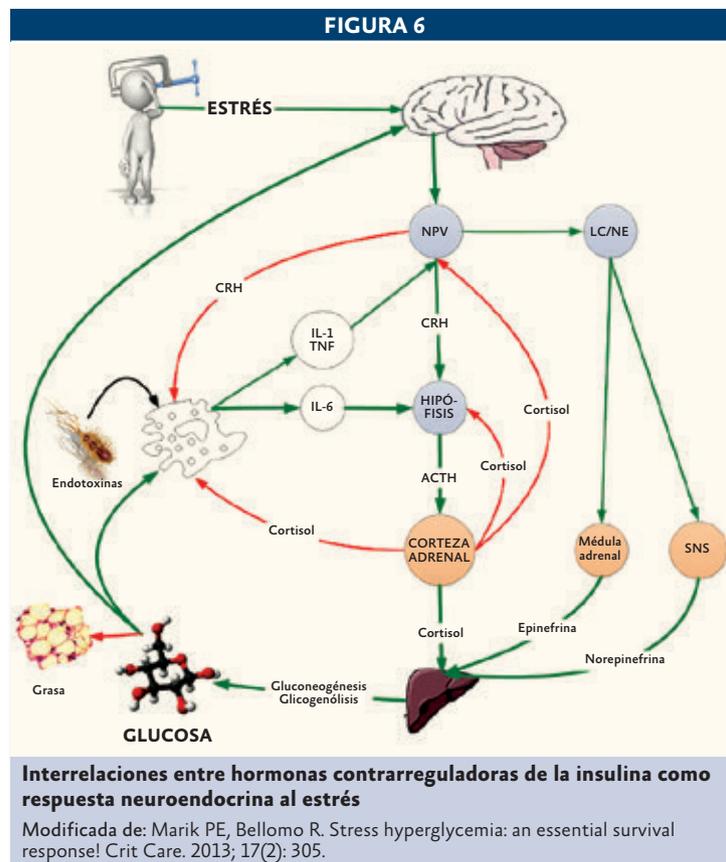
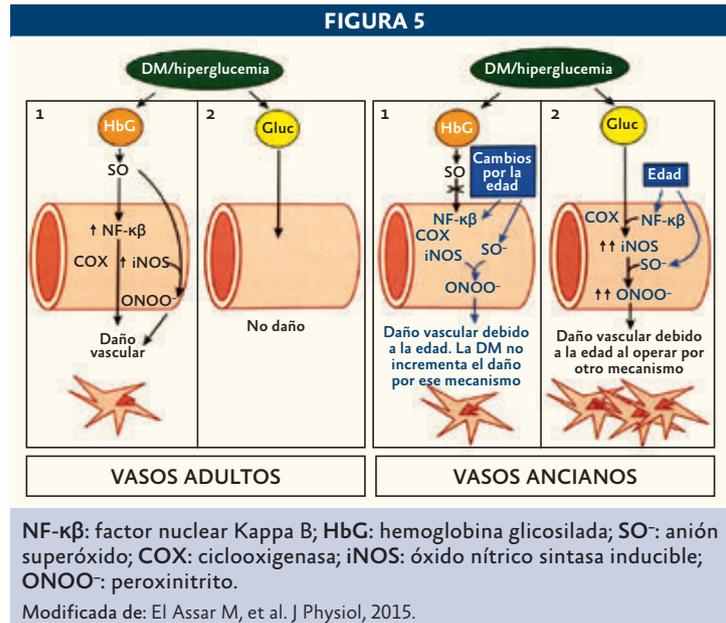
jóvenes), y cuando esta condición inflamatoria está presente, la hiperglucemia “amplifica” el daño, aumentando más la expresión de la iNOS y del ONOO- a través de un mecanismo ligeramente diferente al de la HbG.

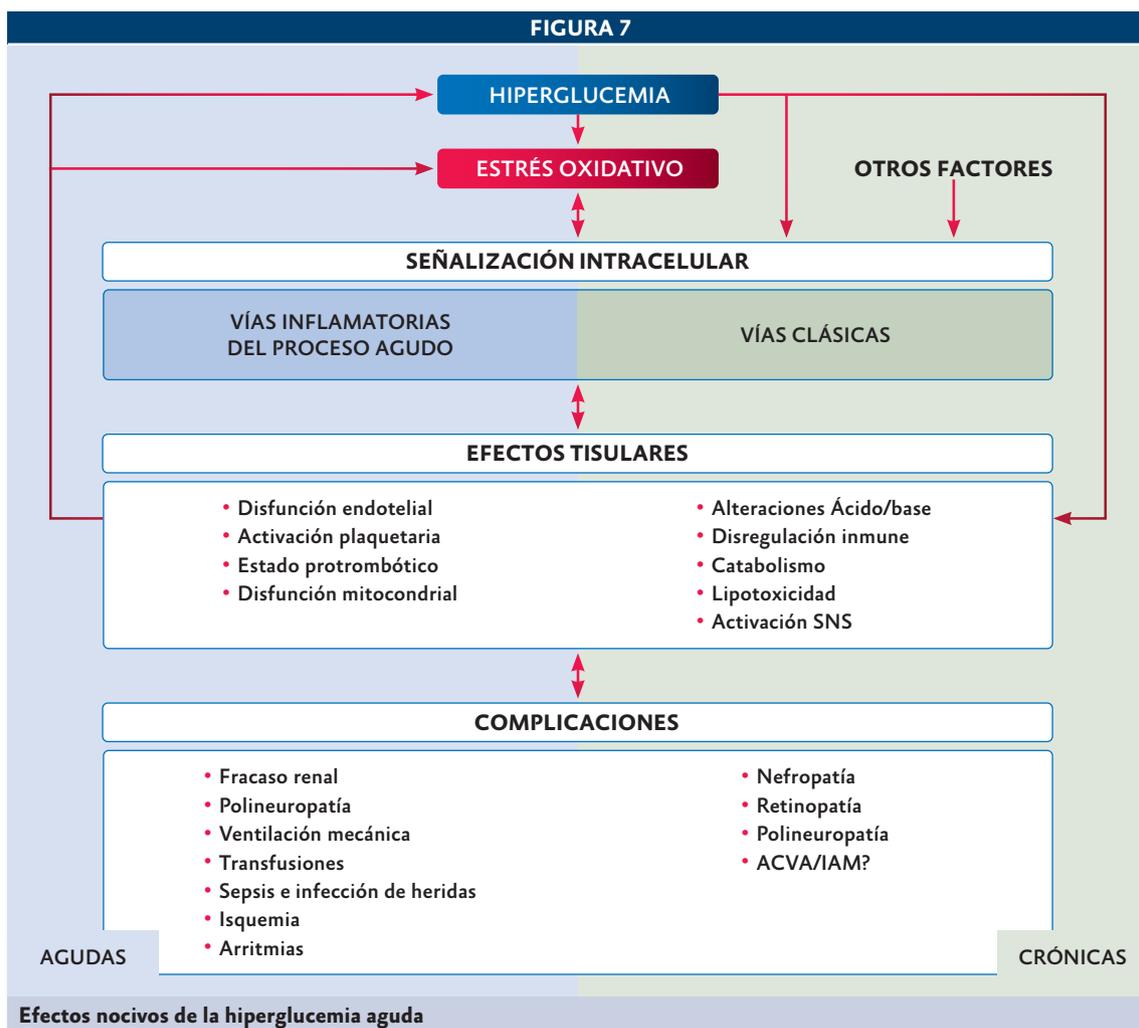
Así, se establece un complejo proceso de interrelaciones entre **hormonas contrarreguladoras de la insulina como respuesta neuroendocrina al estrés**, que resumimos en la **FIGURA 6**: el estrés activa a nivel del sistema nervioso central (SNC) la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual actúa a nivel de la hipófisis anterior estimulando la producción de ACTH, que en la corteza adrenal estimulará la síntesis de cortisol. Paralelamente, se activará el sistema nervioso simpático (SNS) liberando catecolaminas que, junto al cortisol, a nivel hepático, favorecerán la nueva síntesis de glucosa (gluconeogénesis) y la glucogenólisis, ambos procesos dirigidos a que haya una mayor cantidad de glucosa circulante.

A esto se añade que la **enfermedad aguda subyacente incrementa la producción de citoquinas (IL-1, IL-6, TNF-α)**, que afectan al equilibrio hormonal mediante su acción a nivel del núcleo paraventricular (NPV) y de la hipófisis. Además, el **glucagón**, principal factor implicado en la gluconeogénesis, puede ver estimulada su producción por el TNF-α pero también por la epinefrina y por el cortisol.

Todo esto, como decíamos anteriormente, con el objetivo de aumentar la disponibilidad de glucosa en el torrente circulatorio. Pero durante la enfermedad aguda, el exceso de **cortisol** y

**de epinefrina reduce también la absorción de glucosa mediada por insulina**, y citoquinas como el TNF-α y las IL inhiben la vía de señalización posreceptor de la insulina.





Además, la propia hiperglucemia exacerba la producción de dichas citocinas, la inflamación y la respuesta al estrés oxidativo, creando un círculo vicioso en el que la **hiperglucemia conduce a más hiperglucemia**.

### Utilidad clínica

Por definición, la hiperglucemia de estrés se considera un estado “transitorio”, que no persiste más allá del tiempo de resolución de la patología aguda que lo causó. Por ello, tradicionalmente no se ha considerado que tenga impacto sobre la salud a largo plazo. Pero lo cierto es que la hiperglucemia aguda y transitoria también tiene efectos deletéreos sobre la salud, como los que aparecen resumidos en la **FIGURA 7**.

Estos efectos de la hiperglucemia aquí resumidos no son específicos de los pacientes ancianos, pero las consecuencias derivadas de ellos sí son específicas de este grupo de población. Quizás la consecuencia más importante de la hiperglucemia durante el ingreso, por su impacto sobre la funcionalidad del paciente, es el **alargamiento de la estancia media**. En los pacientes quirúrgicos, por ejemplo, en las unidades de OrtoGeriatría, la hiperglucemia puede suponer en algunos casos una demora en la intervención quirúrgica, lo que está demostrado que aumenta la mortalidad, las complicaciones posoperatorias y la recuperación funcional posterior. En pacientes ancianos que ingresan en servicios médicos, cada día de hospitalización implica **pérdida de masa muscular** nada despreciable,

que se traduce, de nuevo, en **pérdida de funcionalidad al alta y mayor riesgo de institucionalización**.

## Tratamiento

Los pacientes ancianos son una población muy heterogénea, en los que es imprescindible individualizar los objetivos terapéuticos. Dicha individualización se consigue realizando una valoración geriátrica integral (VGI) que nos permite detectar los problemas de cada paciente y establecer un plan de cuidados adecuado a dichos problemas. Este plan de cuidados será diferente para aquellos ancianos con buena situación basal funcional y cognitiva (y, por tanto, con expectativa de vida suficiente para ver los beneficios del tratamiento instaurado) del plan de cuidados para ancianos con deterioro funcional ya establecido (y corta expectativa de vida). En pacientes sin comorbilidad y buena situación funcional (física y cognitiva), el objetivo es conseguir una glucemia en ayunas de 117-135 mg/dl. Si se trata de pacientes frágiles o, aun

más, pacientes dependientes, con enfermedad multisistémica, institucionalizados o con demencia, que tienen un riesgo alto de hipoglucemias, el objetivo es evitar la descompensación metabólica, y esto se consigue manteniendo glucemias en ayunas de 126-180 mg/dl. No obstante, estas recomendaciones (IDF, ADA y EWGFDS) son extrapoladas de las recomendaciones habituales para ancianos, ya que en la literatura científica actual no hay recomendaciones específicas para el tratamiento de la hiperglucemia de estrés en este grupo de población.

## Mensajes clave

- **La hiperglucemia de estrés en el anciano es indicativa de la presencia de resistencia periférica a la insulina.**
- **No hay evidencia suficiente para recomendar su control estricto durante el proceso de hospitalización.**
- **El objetivo en el control de la hiperglucemia de estrés en el paciente anciano es evitar las hipoglucemias.**

## BIBLIOGRAFÍA

- Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis M, Phillips K, Plummer M, et al. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2016; 20: 301.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000; 355: 773-8.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001; 32: 2426-32.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004; 27: 553-91.
- Collier B, Dossett LA, May AK, Díaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract*. 2008; 23: 3-15.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283-97.
- Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*. 2004; 33: 71-7.
- International Diabetes Federation. Managing Older People with Type 2 Diabetes. Global Guidelines. International Diabetes Federation, 2013. ISBN 2-930229-86-1.
- Morley JE, Sinclair AJ. Individualising treatment for older people with diabetes. *Lancet*. 2013; 382: 378-80.
- Rodríguez-Mañas L, Castro-Rodríguez M. La diabetes mellitus en ancianos. En *Tratado de Diabetes Mellitus*. 2ª edición. ISBN: 978-84-9110-145-1
- Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, Rodríguez Mañas L, et al. European Diabetes Working Party for Older People 2010 Clinical Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab*. 2011; 37 Suppl 3: S27-38.
- Stöllberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med*. 2005; 37: 357-64.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354: 449-61.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-67.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300: 933-44.



# INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO Y SÍNTESIS MUSCULAR

**Dr. BERNARDO ABEL CEDEÑO VELOZ**  
Facultativo Especialista en Geriátría  
Hospital Universitario de Navarra (Pamplona)

## Introducción

Durante el envejecimiento se produce una serie de cambios a nivel del organismo que acaban repercutiendo en su desempeño físico.

La evidencia actual muestra que el incremento de hábitos de vida sedentarios junto con otros hábitos de vida no saludables, asociados al envejecimiento, contribuye a la aparición de problemas de salud y alteraciones metabólicas, como el desarrollo de resistencia a la insulina (diabetes), diversos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia), deterioro cognitivo, anorexia/malnutrición y sarcopenia.

En la base etiológica de casi la totalidad de las enfermedades crónicas están el aumento de marcadores inflamatorios periféricos circulantes y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual puede favorecer un desequilibrio en el estado de oxidación. El estrés oxidativo juega un papel importante no solo como la causa del envejecimiento normal, sino también por estar implicado en la patogénesis de procesos degenerativos que aumentan con la edad. Asimismo, la inflamación

afecta a la síntesis muscular a través de diversas vías.

Afortunadamente, la evidencia acumulada a lo largo de las últimas décadas indica que estilos de vida saludables que incluyen la práctica de ejercicio físico disminuyen la prevalencia de patologías crónicas en esta población, debido a la modulación antiinflamatoria y antioxidante que el ejercicio físico de moderada intensidad y duración ejerce. Asimismo, se están estudiando otras intervenciones en este sentido.

Por lo tanto, entender los mecanismos a través de los cuales se modula el metabolismo oxidativo-inflamatorio durante el envejecimiento proporcionará información relevante acerca de sus beneficios en la prevención y tratamiento de procesos deletéreos asociados al envejecimiento<sup>1</sup>.

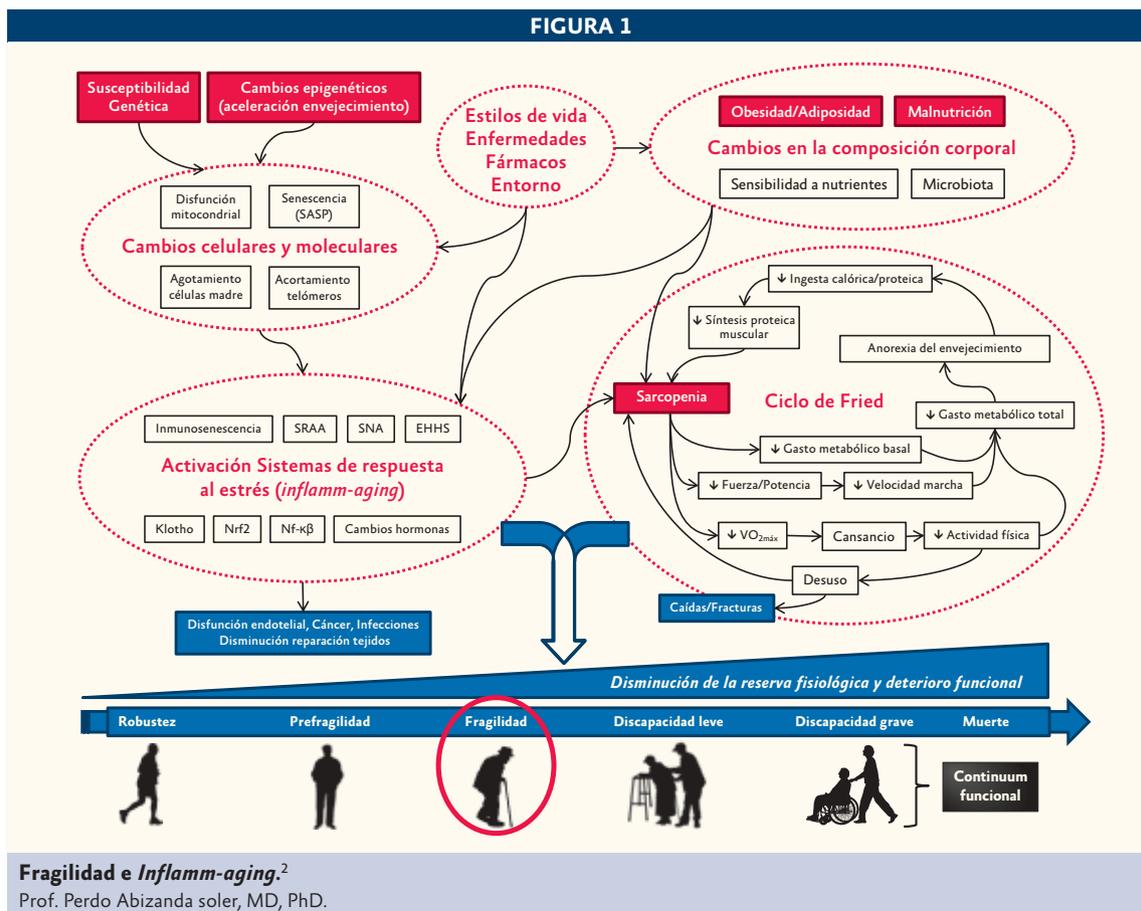
## Efectos del *inflamm-aging* en el organismo

Este estado proinflamatorio disminuye la función y la reserva relacionadas con la edad y puede conducir a una reducción de la capacidad para hacer frente a las tensiones agudas o externas, que normalmente se definen como fragilidad<sup>2</sup>.

Las citocinas proinflamatorias pueden afectar directamente a la fragilidad al promover la degradación de proteínas o, indirectamente, al afectar a importantes vías metabólicas. Se observó una relación directa entre la fragilidad y los altos niveles de inflamación, independientemente de los estados de enfermedad crónica asociados con el aumento de IL-6, PCR, fibrinógeno y factor VIII; sin embargo, otros estudios han demostrado que estos marcadores no indican fragilidad en los ancianos.

Un metaanálisis reciente realizado sobre 23.910 adultos mayores mostró que la fragilidad y la prefragilidad se asociaron con parámetros inflamatorios más altos, en particular PCR e IL-6. Tanto los niveles inflamatorios altos como la fragilidad se asocian con algunas consecuencias negativas en los ancianos, como la mortalidad, la morbilidad, la alta tasa de hospitalización, la discapacidad y la aparición de comorbilidad<sup>3</sup>.

En este metaanálisis se encontró que la asociación de inflamación alta con fragilidad parecía ser consistente en los estudios, porque tanto los pacientes frágiles como los prefrágiles mostraban PCR sérica alta, TNF- $\alpha$ , IL-6, glóbulos blancos, y los niveles de fibrinógeno elevados. Varias podían ser las razones para estos resultados. En primer lugar, los participantes frágiles y prefrágiles tenían más factores concurrentes, como discapacidad o condiciones médicas que podían aumentar los marcadores inflamatorios. Las personas frágiles (especialmente aquellos que vivían en la comunidad) eran generalmente más obesas que los participantes no frágiles, y la obesidad aumentaba significativamente los parámetros inflamatorios, la reducción en el sistema inmunológico innato, la actividad de células T, la producción de anticuerpos y los productos de estrés oxidativo en la actividad mitocondrial, lo que resultaba en un aumento en los niveles inflamatorios séricos (FIGURA 1)





### Efectos del *inflamm-aging* en el músculo

Los niveles elevados de citocinas plasmáticas proinflamatorias y proteínas de fase aguda a menudo se observan en personas mayores sarcopénicas. A pesar de las fuertes correlaciones entre los marcadores inflamatorios y el riesgo de deterioro funcional y mortalidad en el envejecimiento, la evidencia concluyente sobre un vínculo causal entre estos marcadores y la sarcopenia relacionada con la edad es difícil de establecer. La evidencia reciente, sin embargo, sugiere que el *inflamm-aging* está, al menos parcialmente, involucrado en el inicio y/o progresión de la sarcopenia relacionada con la edad. Sin embargo, el desafío sigue siendo descubrir aún más los mecanismos moleculares específicos a través de los cuales la inflamación interactúa con el metabolismo de las proteínas musculares.

En general, la proteólisis se regula a través de cuatro vías principales:

- **Vía de ubiquitina-proteasoma dependiente de ATP<sup>4</sup>:** es responsable de degradar la mayoría de las proteínas (80–90%). Una revisión reciente sugirió que los niveles elevados de mediadores proinflamatorios (debido al *inflamm-aging*), como TNF- $\alpha$  e IL-6, podrían regular al alza esta vía proteolítica a través de la

activación de FOXO3a, que regula el sistema ubiquitina-proteasoma. Es probable que la vía ubiquitina-proteasoma esté involucrada en la regulación de la atrofia muscular con el envejecimiento, en parte debido a su regulación a la baja por inactividad. Por otro lado, los hallazgos sobre la asociación entre *inflamm-aging* y las vías de ubiquitina-proteasoma son escasos y deben dilucidarse más.

- **Las calpaínas<sup>5</sup>:** son una familia de cisteína proteasas con una amplia gama de funciones celulares reguladas por el calcio. Son responsables de la proteólisis de varios sustratos, incluyendo proteínas del citoesqueleto y de membrana, enzimas y factores de transcripción. La acumulación de ROS con la edad avanzada es capaz de regular al alza la actividad de calpaína directa o indirectamente, mediante la inducción de la liberación de Ca<sup>2+</sup>. Aunque se observan hallazgos en ratas, hasta donde sabemos, no hay datos que comparen la actividad/disponibilidad de la calpaína en músculos humanos viejos y jóvenes. Las calpaínas también pueden promover la inflamación a través de varios mecanismos que conducen a la activación de la transcripción proinflamatoria (NF- $\kappa$ B) y la producción de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, no está claro si las calpaínas están

involucradas en la proteólisis muscular a través de la regulación de la inflamación en los músculos envejecidos.

- **Vía de autofagia<sup>6</sup>:** es un mecanismo de mantenimiento responsable de la eliminación de orgánulos disfuncionales y macromoléculas dañadas. La proteasa lisosomal cathepsina L se demostró que estaba involucrada en la proteólisis muscular tras la infección aguda. Tanto los estudios *in vitro* como *in vivo* informaron que los niveles elevados de la citoquina proinflamatoria IL-6 son un primer mecanismo que vincula a la cathepsina L en el músculo. Hasta ahora se ha demostrado que el ejercicio físico y la restricción calórica tienen éxito en la prevención/atenuación de la disminución de la actividad autofágica relacionada con la edad. Afectó positivamente a la composición muscular, el estrés oxidativo, la muerte celular y la autofagia en ratas viejas, lo que sugiere que la restricción calórica leve podría ser una intervención aplicable para combatir la sarcopenia relacionada con la edad, dada una ingesta de energía suficientemente cualitativa. En estudios realizados en humanos, los marcadores de autofagia se regularon a la

baja en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en comparación con controles sanos, lo que sugiere una disminución de la actividad autofágica en estos pacientes. Aunque la evidencia es escasa, se sugirió que se pueden aplicar mecanismos comparables al desarrollo de desgaste muscular relacionado con la edad en los ancianos.

La autofagia también está involucrada en la regulación de la producción de mediadores inflamatorios ante estímulos inflamatorios agudos y crónicos. La inflamación contribuye a una desregulación de la actividad autofágica/mitofágica por estimulación del estrés oxidativo. Sin embargo, queda por aclarar si el *inflamm-aging* es una señal suficientemente fuerte para inducir la regulación positiva de la señalización clásica de NF- $\kappa$ B, para ser capaz de inhibir la autofagia mediante la supresión de genes relacionados con la autofagia (*atg5* y *beclin 1*). Sin embargo, este mecanismo aún no se ha confirmado en células musculares esqueléticas viejas. En resumen, la autofagia del músculo esquelético se regula a la baja con el envejecimiento avanzado y contribuye indirectamente al desgaste muscular debido a la



eliminación insuficiente de productos de desecho intracelular u orgánulos dañados, como las mitocondrias. La acumulación de mitocondrias dañadas y desechos celulares generalmente induce estrés oxidativo, lo que impone un proambiente inflamatorio a favor de los procesos catabólicos.

- **Apoptosis**<sup>7</sup>: la apoptosis es otro actor principal que contribuye a la aparición y progresión de la sarcopenia. La apoptosis, el proceso de muerte celular programada, generalmente ocurre durante el desarrollo y el envejecimiento como un mecanismo homeostático para mantener las poblaciones celulares en los tejidos. Una mayor susceptibilidad de las fibras musculares tipo II envejecidas a la señalización apoptótica estimulada por TNF- $\alpha$  explica parcialmente la mayor pérdida de fibras musculares de contracción rápida con el envejecimiento. En el músculo esquelético se describen dos vías principales para inducir la apoptosis. En la vía externa, los ligandos (como el TNF- $\alpha$ ) se unen a su respectivo receptor e inician el reclutamiento de proteínas adaptadoras, lo que finalmente da como resultado una cascada de caspasas inducida por la muerte. Como los niveles de proteína TNF- $\alpha$  generalmente están elevados tanto en la circulación como en el músculo esquelético en adultos mayores, esta vía también podría jugar un papel importante. El ejercicio y la restricción calórica leve se ha encontrado que eran efectivos para atenuar la apoptosis con el envejecimiento. Actualmente no tenemos conocimiento de muestras humanas. Por lo tanto, los datos humanos que estudian el papel de la apoptosis en sarcopenia son necesarios para ver si los mecanismos/observaciones son comparables a los modelos de roedores.

Además de estos mecanismos de proteólisis, la síntesis proteica se encuentra afectada *per se*. Si bien durante mucho tiempo se ha informado de que la síntesis de proteínas era normal durante el envejecimiento, los estudios más recientes indican que la misma está francamente deteriorada en el músculo esquelético de los adultos mayores<sup>8</sup>. La velocidad de síntesis frac-

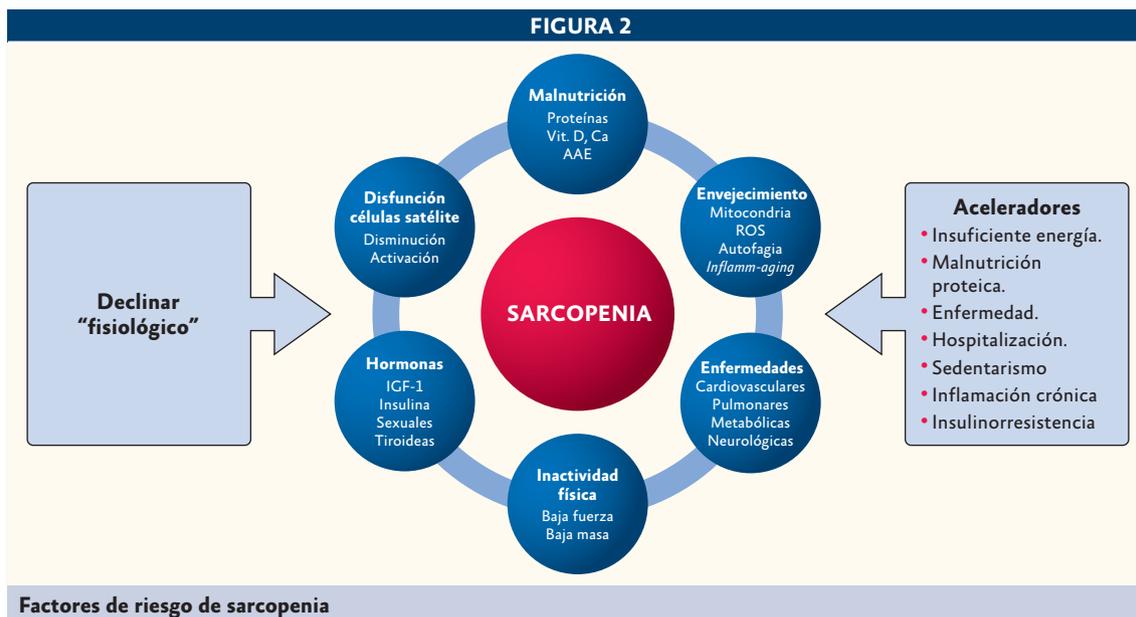
cional (VSF) de las proteínas del tejido muscular desciende gradualmente en los sujetos mayores. Pero algo no menos importante y de consideración elevada por las consecuencias para el futuro es que dicho descenso ya es evidente en sujetos de mediana edad (alrededor de los 50 años), al compararlos con individuos de 20 años de edad<sup>9</sup>.

Estas 4 vías, junto con la disminución de la síntesis muscular, se han visto involucradas en la regulación del *inflamm-aging*, originando disminución de síntesis muscular y sarcopenia. Sin embargo, cabe señalar que es posible que otras vías puedan estar activas y queden por confirmar en los músculos humanos sarcopénicos. Depende del contexto único de cada fibra muscular, es decir, del tipo de fibra, de la (in)movilidad, del daño oxidativo, etc. Hasta ahora, ningún estudio se centró en la contribución relativa de cada vía proteolítica. Por lo tanto, la investigación futura debería dilucidar la contribución de cada vía proteolítica en cada población específica, con el fin de permitir el desarrollo de estrategias eficaces y específicas, que se dirijan a uno o más mecanismos proteolíticos.

### ***Inflamm-aging*, umbral de síntesis muscular y resistencia anabólica**

Se ha observado que los músculos de los adultos son resistentes a estímulos anabólicos normalmente potentes, como los aminoácidos y el ejercicio de resistencia. El músculo envejecido es menos sensible a dosis más bajas de aminoácidos que el joven, y puede requerir mayores cantidades de proteínas para estimular de forma aguda una síntesis proteica muscular equivalente por encima del reposo y acumular proteínas musculares<sup>10</sup>.

Los bajos niveles de ejercicio físico, junto con una dieta poco saludable, son los principales factores de riesgo de la sarcopenia, que junto con otros factores biológicos (por ej., hormonas, inflamación y resistencia a la insulina) y psicosociales (por ej., depresión, aislamiento social y soledad) contribuyen a la disminución del rendimiento del músculo esquelético



con el avance de la edad (**FIGURA 2**)<sup>11</sup>. Aunque existen múltiples pautas de ejercicio en la persona mayor<sup>12</sup>, estas pautas muestran su mayor beneficio (mejorando el rendimiento físico medido por la velocidad de la marcha, la fuerza de las piernas, la *Short Physical Performance Battery* o SPPB y el *Timed-Up and Go test*, entre otras pruebas) mediante la combinación de ejercicio de resistencia a baja velocidad junto al entrenamiento de la potencia muscular a alta velocidad y baja intensidad (30-60% de una repetición máxima o el uso del propio cuerpo como resistencia). Esto se debe a que se dirige a las miofibras de tipo II, que son más propensas a la atrofia en los adultos mayores<sup>13</sup>. Sin embargo, la realización de ejercicio en una proximidad temporal cercana a la ingesta de proteínas y el aumento de la cantidad de proteínas ingeridas por comida ( $\geq 30$  g), que contienen mayores cantidades de leucina ( $\geq 2,5$  g), pueden –al menos, hasta cierto punto– superar la resistencia anabólica<sup>14</sup>.

Dentro de la base fisiopatológica que relaciona el *inflamm-aging* con la resistencia anabólica, ésta se ha relacionado, además de lo anteriormente mencionado, con una respuesta retardada de la fosforilación de Akt a dosis altas de aminoácidos y de p70S6k a ambas dosis, no siendo tan claras la afectación de la de mTOR,

GSK3 $\beta$  o eEF2. La fosforilación de la quinasa de adhesión focal (Tyr576/577) también se ha observado reducida<sup>15</sup>. A nivel celular, aunque se ha observado afectación por neutrófilos o células NK, los macrófagos son los más relacionados con el aumento del ambiente proinflamatorio. Respecto a los macrófagos, pueden distinguirse dos subtipos principales con un perfil inflamatorio opuesto. Mientras que los macrófagos M1 representan un subconjunto más proinflamatorio que a su vez produce citocinas proinflamatorias, los macrófagos M2 actúan de forma más inmunorreguladora, produciendo citocinas antiinflamatorias y factores de crecimiento con el fin de promover la cicatrización de heridas y la remodelación tisular. En individuos de edad avanzada, se puede encontrar un mayor número de macrófagos M1 en diferentes tejidos, lo que sugiere una contribución de estas células a un estado proinflamatorio crónico con el envejecimiento<sup>16</sup>. A nivel de la microbiota intestinal, existen estudios que relacionan una mejor composición de la microbiota intestinal con mejoría en la capacidad funcional y los metabolitos proinflamatorios, aunque las posibles asociaciones entre la microbiota y las trayectorias del envejecimiento son motivo de estudio en la actualidad<sup>17</sup>.

## Intervención sobre *inflamm-aging* en la síntesis muscular

### NUTRICIÓN<sup>18</sup>

Los componentes de la dieta pueden afectar la inflamación directamente, contrarrestando la relacionada con TNF- $\alpha$ , que son características del *inflamm-aging*. Entre los componentes de una dieta saludable, una mayor ingesta de cereales integrales, verduras y frutas, frutos secos y todos los pescados, está asociada con una menor inflamación.

### ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (PUFA)<sup>19</sup>

En adultos mayores, la suplementación a largo plazo con PUFA n-3 aumenta el volumen y la fuerza muscular, así como su funcionalidad. Se observa un aumento de la síntesis muscular proteica, regulada principalmente a través de la activación de la vía de señalización mTORC1. Se puede encontrar un posible vínculo con una mayor sensibilidad a la insulina, ya que se demostró que la suplementación con PUFA conduce a una mayor fosforilación del receptor de insulina y su señalización posterior. Además de sus capacidades anabólicas, los PUFA n-3 poseen propiedades antiinflamatorias bien establecidas. Una vez transportados a la célula, los PUFA se almacenan, oxidan o incorporan a las membranas celulares ya que desplazan a los PUFA n-6 proinflamatorios. A pesar de las asociaciones prometedoras entre los PUFA n-3 y el metabolismo muscular, esta área de investigación debe explorarse más a fondo.

### VITAMINA D

La vitamina D desempeña un papel regulador en las vías metabólicas implicadas en la atrofia muscular y en la regulación del sistema inmunitario. Parece que la vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la fuerza muscular; sin embargo, esto solo parece aplicarse a personas mayores con deficiencia de vitamina D. Los mecanismos a través de los cuales la vitamina D afecta el funcionamiento de las células musculares se pueden dividir en dos categorías: los efectos genómicos (relacionados en la estimulación de la proliferación celular y la diferenciación terminal)

y no genómicos. Los efectos rápidos no genómicos están mediados a través del receptor de vitamina D unido a la membrana y a la activación de la proteína quinasa C. Esta quinasa juega un papel crucial en la regulación de la síntesis proteica muscular, al mediar la señalización anabólica de la insulina (en forma dependiente de IRS1 y PI3K) y la leucina en la síntesis de proteínas.

La vitamina D también modula el sistema inmunológico y, por lo tanto, podría ser un objetivo interesante para combatir el *inflamm-aging*. Al haber receptores de vitamina D en células como los macrófagos y los linfocitos, inhibe la actividad de NF- $\kappa$ B (un regulador transcripcional clave en la regulación al alza de los mediadores proinflamatorios) y, por lo tanto, atenúa la producción de TNF- $\alpha$ . Otro mecanismo implica una inducción directa de genes relevantes por vitamina D en células hepáticas específicas, lo que resulta en una producción elevada de factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), que se ha demostrado previamente que participa en acciones antiinflamatorias. Además, el IGF-1 también participa como estimulador del crecimiento y la proliferación celular a través de la activación de la vía de señalización Akt.

Un área de investigación prometedora es la interacción entre el microbioma y el envejecimiento. De hecho, la disbiosis desempeña un papel en el metabolismo subóptimo, la función inmune y la función cerebral y contribuye a la mala salud y, además, al deterioro del bienestar asociado con el envejecimiento. La modulación de la microbiota intestinal ha mostrado resultados prometedores en algunos trastornos. El descubrimiento de varias vías moleculares asociadas con el envejecimiento, y la caracterización de los efectos beneficiosos de la restricción calórica en la modulación de vías metabólicas y la prevención de la inflamación, deberían fomentar la investigación sobre miméticos de restricción calórica, fármacos capaces de promover la esperanza de vida y prolongar la vida útil.

### EJERCICIO FÍSICO

Muchos de los beneficios que la práctica regular del ejercicio físico aporta al adulto mayor están relacionados con la modulación del

estado oxidativo-inflamatorio en estos individuos<sup>20</sup>. Se ha observado que el ejercicio a intensidad incremental aumenta la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) en el cerebro; junto con esto, la práctica regular de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad también ha demostrado incrementar la actividad enzimática de SOD1, GPx y la proteína 1 $\alpha$  coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ) en el hipocampo. Estos datos concuerdan con hallazgos apreciados tras la aplicación de un programa de entrenamiento de 8 semanas en modelo animal, en el cual se demostró un incremento en la expresión de ARNm de PGC-1 $\alpha$ , sirtuina 1 (SIRT1), citrato cintasa y ADN mitocondrial en la mayoría de áreas del cerebro. En esta misma línea, protocolos de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad han reportado una disminución del deterioro a nivel mitocondrial asociado al envejecimiento, observándose que el

ejercicio físico induce una mejora de la capacidad de oxirreducción en el hipocampo, modulando una disminución del estrés oxidativo, debido a la regulación e incremento en la expresión de enzimas antioxidantes.

El aumento del gasto energético asociado al ejercicio físico provoca la disminución del tejido adiposo visceral, lo que reduce la producción y liberación de IL-6 y TNF- $\alpha$  asociados a este tejido y a los macrófagos atrapados en éste. Además, el ejercicio físico ejerce un efecto regulador sobre la respuesta inflamatoria, disminuyendo la cantidad de monocitos proinflamatorios CD14+ y CD16+. Estos mecanismos evitan la infiltración de macrófagos que expresan un fenotipo inflamatorio M1, provocando cambios en macrófagos hacia fenotipos M2 de resolución inflamatoria. Adicionalmente, se observa que el ejercicio físico induce la liberación de adiponectina y el aumento de mioquinas antiinflamatorias desde el músculo esquelético, tales como IL-6 y su subsecuente liberación de IL-1Ra e IL-10, las cuales inhiben la síntesis de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>.

### NUEVOS TRATAMIENTOS

Nuevos tratamientos farmacológicos se están desarrollando para el manejo de la baja sarcopenia. Entre ellos, la miostatina (inhibidor del desarrollo muscular) es una de las dianas terapéuticas que se estudian en la actualidad<sup>22</sup>. La administración de ACVR2B-Fc (proteína recombinante del receptor de miostatina) dio como resultado un aumento de la masa corporal magra y los marcadores de formación ósea en un estudio en mujeres posmenopáusicas<sup>23</sup>. El anticuerpo de miostatina LY2495655 se ha relacionado con un moderado incremento de la masa y fuerza muscular<sup>24,58</sup>. Otras terapias farmacológicas como la testosterona<sup>25</sup>, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la ghrelina, la hormona del crecimiento y el factor 1 de tipo insulínico también han sido evaluadas para tratar tanto la osteoporosis como la sarcopenia, pero hasta el momento no se han encontrado evidencias claras de sus beneficios.



## Conclusión

El envejecimiento de la población, con el incremento del *inflamm-aging* asociado, es un fenómeno que está presente en todas las sociedades. Los cambios fisiológicos atribuidos a este proceso provocan una disminución de la reserva funcional, deterioro multisistémico, y un aumento en la producción de ROS y marcadores inflamatorios. Esto incrementa los estados oxidativo-inflamatorios, observándose un cuadro

inflamatorio crónico de bajo grado asociado a diversas enfermedades, entre ellas la síntesis muscular.

Frente a esto, el ejercicio físico y la nutrición se presentan como unas potenciales herramientas antioxidantes y antiinflamatorias, que contribuyen a la disminución de biomarcadores asociados al estrés oxidativo e inflamación, incrementando la respuesta antioxidante y antiinflamatoria durante el envejecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galle FA, Martella D, Bresciani G. Antioxidant and anti-inflammatory modulation of exercise during aging. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018; 53(5): 279-84.
- Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: The FRADEA Study. *Maturitas.* 2013; 74(1): 54-60.
- Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016; 31: 1-8.
- Goetzke CC, Ebstein F, Kallinich T. Role of proteasomes in inflammation. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 10.
- Ji J, Su L, Liu Z. Critical role of calpain in inflammation. *Biomed Reports.* 2016; 5(6): 647-52.
- Fan J, Kou X, Jia S, Yang X, Yang Y, Chen N. Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *J Cell Physiol.* 2016; 231(7): 1450-9.
- Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: A potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty - A mini-review. *Gerontology.* 2012; 58(2): 99-106.
- Dorrens J, Rennie MJ. Effects of ageing and human whole body and muscle protein turnover. In: *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports.* Vol 13. Scand J Med Sci Sports; 2003: 26-33.
- Beaudart C, Reginster JY, Slomian J, Buckinx F, Locquet M, Bruyère O. Prevalence of Sarcopenia: The Impact of Different Diagnostic Cut-Off Limits. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2014; 14(4): 425-31.
- Dirks ML, Wall BT, Nilwik R, Weerts DHJM, Verdijk LB, van Loon LJC. Skeletal muscle disuse atrophy is not attenuated by dietary protein supplementation in healthy older men. *J Nutr.* 2014; 144(8): 1196-203.
- Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9(1): 3-19.
- Macdonald SHF, Travers J, Shé ÉN, et al. Primary care interventions to address physical frailty among community-dwelling adults aged 60 years or older: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0228821.
- Cadore EL, Izquierdo M. Muscle Power Training: A Hallmark for Muscle Function Retaining in Frail Clinical Setting. *J Am Med Dir Assoc.* 2018; 19(3): 190-2.
- Cermak NM, Res PT, De Groot LCPGM, Saris WHM, Van Loon LJC. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(6): 1454-64.
- Glover EI, Phillips SM, Oates BR, et al. Immobilization induces anabolic resistance in human myofibrillar protein synthesis with low and high dose amino acid infusion. *J Physiol.* 2008; 586(24): 6049-61.
- Pence BD, Yarbro JR. Aging impairs mitochondrial respiratory capacity in classical monocytes. *Exp Gerontol.* 2018; 108: 112-7.
- Strasser B, Wolters M, Weyh C, Krüger K, Ticinesi A. The Effects of Lifestyle and Diet on Gut Microbiota Composition, Inflammation and Muscle Performance in Our Aging Society. *Nutrients.* 2021; 13(6): 2045.
- Di Giosia P, Stamerra CA, Giorgini P, Jamialahmadi T, Butler AE, Sahebkar A. The role of nutrition in inflammaging. *Ageing Res Rev.* 2022; 77.
- Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol.* 2017; 8(DEC): 1045.
- Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016.
- Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(12): 731-43.
- Sakuma K, Yamaguchi A. Recent advances in pharmacological, hormonal, and nutritional intervention for sarcopenia. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 2018; 470(3): 449-60.
- Attie KM, Borgstein NG, Yang Y, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ace-031 in healthy volunteers. *Muscle and Nerve.* 2013; 47(3): 416-23.
- Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: A proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(12): 948-57.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, et al. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med.* 2016; 374(7): 611-24.



# Soluciones nutricionales adaptadas a tus pacientes



## **NutriAssist: Cribado y seguimiento nutricional digital**

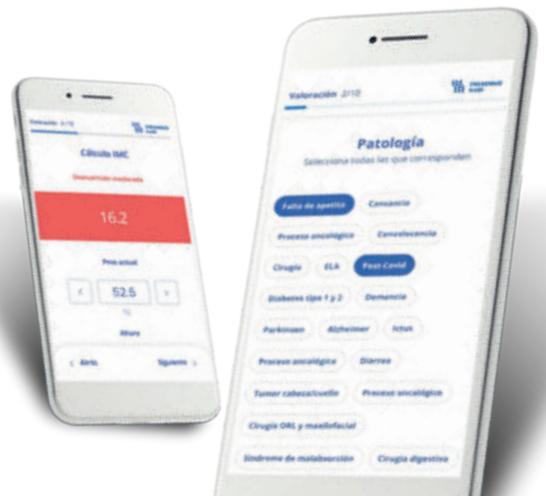
### **¡Criba a tus pacientes de forma rápida y sencilla!**

Descubre la **APP NutriAssist** para valorar nutricionalmente a los pacientes, obtener directamente un informe y una recomendación personalizada y hacer un seguimiento de su evolución nutricional.

**Tanto desde tu móvil como desde tu ordenador.**



<https://www.nutriassist.es/>





Fresenius Kabi S.A.U  
Torre Mapfre - Vila Olímpica  
C/ Marina, 16-18. planta 6  
Teléfono: (+34) 93 225 65 65  
[www.fresenius-kabi.es](http://www.fresenius-kabi.es)  
[www.nutricionemocional.es](http://www.nutricionemocional.es)