



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

Estudio de biomarcadores para diagnosticar y monitorizar la evolución de la sarcopenia

Biomarker study to diagnose and monitor the development of sarcopenia

Autor/es

Paula Aparicio Berdejo

Director/es

Raquel Manzano Martínez
Rosario Osta Pinzolas

Facultad de Veterinaria

2019/2020

Índice

I.	Resumen	Pág. 2
II.	<i>Abstract</i>	Pág. 2
III.	Introducción	Pág. 3
IV.	Justificación y Objetivos	Pág. 16
V.	Metodología	Pág. 17
VI.	Resultados y discusión	Pág. 18
VII.	Conclusiones	Pág. 28
VIII.	<i>Conclusions</i>	Pág. 28
IX.	Valoración personal.	Pág. 29
X.	Bibliografía	Pág. 30
XI.	Anexos	Pág. 39

I. Resumen

La sarcopenia es la pérdida gradual y generalizada de la masa y función de músculo esquelético con el envejecimiento. Es uno de los principales problemas de salud en personas mayores, dada su alta prevalencia y enormes implicaciones clínicas y socioeconómicas. El progresivo envejecimiento poblacional hace que la sarcopenia sea un problema de salud global cada vez mayor, más aún teniendo en cuenta su gran impacto económico en el consumo de atención médica debido a sus costes directos e indirectos.

Actualmente se emplean técnicas como la Resonancia magnética (RMN), la Tomografía axial computarizada (TAC), la Absorciometría Dual de Rayos X (DXA), el Análisis de Impedancia Bioeléctrica (BIA) y pruebas de función física, como la fuerza de agarre y la velocidad de la marcha para estimar la masa, fuerza y rendimiento muscular. Sin embargo, estas pruebas solo son operativas tras el inicio o la progresión de la enfermedad. Además, los aparatos necesarios y las personas formadas para usarlos suelen encontrarse en hospitales y grandes centros médicos, por lo que estos métodos no son prácticos para su uso en los centros de salud o residencias, donde se encuentran la mayoría de los pacientes sarcopénicos.

Por ello, es necesario desarrollar **nuevos métodos diagnósticos** para la enfermedad que sean **sensibles, específicos** y de **fácil realización y medición** en centros de salud pequeños o residencias, que no necesiten personal ni infraestructuras muy especializadas y costosas. En este trabajo se exponen distintos biomarcadores moleculares que podrían conformar un panel múltiple y proporcionar un nuevo método diagnóstico para la identificación precoz de la sarcopenia en la práctica clínica habitual. Se espera que con este nuevo método diagnóstico, los profesionales tengan más posibilidades de prevenir, retrasar, tratar y, a veces, incluso revertir la sarcopenia a través de intervenciones tempranas y efectivas.

II. Abstract

Sarcopenia is the progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and function with ageing. It is one of the major health issues in older people, given its high prevalence and enormous clinical and socioeconomic implications. The progressive population aging makes sarcopenia an increasing global health problem, especially taking into account its great economic impact on the consumption of medical care due to its direct and indirect costs.

Techniques such as Magnetic Resonance Imaging (MRI), Computed Tomography (CT), Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), Bioelectrical impedance analysis (BIA), and physical function tests, such as grip strength and gait speed, are currently used to estimate skeletal muscle mass, strength, and physical performance. However, these tests are only operational after the onset or progression of the disease. In addition, the necessary devices and the people trained to use them are usually found in hospitals and large medical centers, so these methods are not practical for use in ambulatory or nursing home settings, where most sarcopenic patients are found.

For this reason, it is necessary to develop new diagnostic methods for the disease that are sensitive, specific and easy to carry out and measure in small health centers or retirement homes, where there are not highly specialized and expensive personnel nor infrastructure. In this work, different molecular biomarkers that could make up a multiple panel and provide a new diagnostic method for the early identification of sarcopenia in routine clinical practice are exposed. This new diagnostic method is expected to facilitate the early identification of sarcopenia so that professionals have a better chance on preventing, delaying, treating, and sometimes even reversing sarcopenia through early and effective interventions.

treatment.

III. Introducción

La sarcopenia es una **enfermedad muscular** caracterizada por cambios degenerativos que se acumulan a lo largo de la vida del paciente. Se trata de un trastorno **progresivo** y **generalizado** del músculo esquelético donde destaca una **disminución de la función, masa y fuerza y cambios en la estructura muscular**.

El término sarcopenia (derivado del griego “sarco”: músculo y “penia”: pérdida) fue acuñado por Rosenberg por primera vez en 1989 para describir la pérdida de masa de músculo esquelético durante el **envejecimiento** (Rosenberg, 1989). La sarcopenia es un problema importante de salud pública en la población de edad avanzada dada su **alta prevalencia** y las **consecuencias** para la salud que ocasionan (caídas, hospitalizaciones prolongadas, fracturas, pérdida de movilidad y función física, una calidad de vida reducida).

CAUSAS DE LA SARCOPENIA

El proceso de **envejecimiento** humano conlleva una serie de **cambios fisiológicos** a nivel de los diferentes sistemas del organismo que se traducen en una pérdida progresiva de diferentes funciones. Uno de los cambios es el que se produce en la **composición corporal** y que se caracteriza por una disminución de la masa muscular junto con un incremento paralelo de la masa grasa. En los varones el proceso es más progresivo, mientras que las mujeres presentan un brusco descenso coincidiendo con la menopausia.

El desgaste, pérdida o disminución del músculo esquelético, conocido con el término “atrofia” conlleva una pérdida de fuerza muscular. En este trastorno también influyen otros **procesos celulares y moleculares a nivel de las fibras musculares** relacionados con la edad, como por ejemplo:

- Una de las consecuencias de la senescencia o envejecimiento celular es que las células satélite del músculo esquelético pierdan o reduzcan su capacidad de proliferar. Las células satélite son células madre indiferenciadas responsables de mantener la homeostasis muscular y activar la **regeneración muscular** esquelética. Estas células normalmente están inactivas, pero cuando son estimuladas por daño o estrés, se activan y reinician el ciclo celular y proliferan para reparar el daño o formar nuevas fibras musculares (fusionándose entre sí o con la fibra dañada) o autorrenovar y reponer la reserva de células satélite. La sarcopenia puede estar asociada con una **reducción** en el número de células satélite, especialmente las que están asociadas con **fibras tipo II** pues, tras los daños musculares las células satélite se diferencian en células maduras (fibras musculares) pero la reserva no es repuesta (Verdijk et al., 2007).

- Disminución en las **motoneuronas**, responsables de enviar señales desde el cerebro a los músculos para iniciar el movimiento (Miljkovic et al., 2015).
- Transformación de la clase de fibra de **tipo II (de contracción rápida y metabolismo anaerobio)** a tipo I (de contracción lenta y metabolismo aerobio) (Ciciliot, et al., 2013).
- Acumulación de **daño celular** por disminución del mecanismo de **autofagia** (degradación proteínas mal plegadas y orgánulos defectuosos). Las proteínas **oxidadas** como la **lipofuscina** y proteínas **disfuncionales no contráctiles** aumentan y se acumulan en el músculo esquelético con el envejecimiento ya que no son eliminadas adecuadamente a través del sistema de proteólisis (Miljkovic et al., 2015).
- Disminución de la **función y de la energía producida en las mitocondrias** (García, Fernández y Solas, 2013).
- **Infiltración de adipocitos** en el tejido inter e intra-muscular (Delmonico et al., 2009).
- **Alteración o desajuste** del proceso acoplado de **excitación-contracción** (Delbono, 2000).

Por otro lado, se ha demostrado la **disminución** relacionada con la edad en las concentraciones de la **hormona del crecimiento**, hormonas sexuales como la **testosterona** y los **estrógenos**, la **hormona tiroidea** y el **insulin-like growth factor**, conducen a la pérdida de masa muscular y fuerza (Dennison, Sayer y Cooper, 2017).

Esta **disminución de señales anabólicas hormonales** en combinación con el **aumento de señales catabólicas** mediadas por ejemplo por los procesos de inflamación crónica presentes durante el envejecimiento, como las **citocinas proinflamatorias** factor de necrosis tumoral alfa (**TNF- α**) e interleucina-6 (**IL-6**), contribuyen a la pérdida de masa muscular (Bistrian, 2007).

FACTORES DE RIESGO

Se considera que la sarcopenia es una parte inevitable del envejecimiento, siendo uno de los problemas de salud más importantes en personas mayores. Al igual que en el proceso fisiológico del envejecimiento, en el desarrollo de la sarcopenia intervienen **múltiples factores** que, con diferente intensidad, modulan su evolución. En algunos individuos, se puede identificar una causa clara y única de sarcopenia y en cambio en otros casos, no se logra aislar ninguna causa evidente a excepción del envejecimiento. Cruz-Jentoft et al., propusieron en 2010 la clasificación de la sarcopenia como **primaria** y **secundaria**, considerándose "primaria" (o relacionada con la edad) cuando no hay otra causa evidente sino el **envejecimiento**, mientras que se consideraría "secundaria" cuando el proceso natural del envejecimiento está **agravado** por una o más de las siguientes **causas secundarias o factores de riesgo**:

- HÁBITOS DE VIDA Y ACTIVIDAD FÍSICA:

La **falta de ejercicio** es uno de los **principales factores de riesgo** para la sarcopenia.

La disminución en la masa muscular es un proceso fisiológico de la edad, incluso los atletas profesionales como los corredores de maratón y los levantadores de pesas muestran una disminución gradual, aunque más lenta, de su velocidad y fuerza con el envejecimiento. Sin embargo, esta disminución es más pronunciada en pacientes con un **estilo de vida sedentario** en comparación con pacientes físicamente más

activos. En su revisión sistemática de 2017, Steffl et al. documentaron una **asociación estadísticamente significativa** entre la **actividad física** y la sarcopenia, así como el papel **protector** de la actividad física contra el desarrollo de la sarcopenia. El metanálisis que realizaron indicó que la **actividad física reduce las probabilidades de adquirir sarcopenia** en la edad adulta (odds ratio [OR] = 0,45; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,37-0,55). Además, en este estudio también se comprobó cómo procesos de **reposo prolongado e inmovilidad** que llevan a la ingravidez y el desuso provocan una **disminución de la síntesis proteica** y una **rápida pérdida de músculo** en personas mayores. Incluso la inmovilización puntual, por ejemplo por la recuperación de una simple gastroenteritis o una infección vírica podría desencadenar la aparición de sarcopenia o agravarla si ya estuviera presente.

- **DIETA / NUTRICIÓN:**

Una ingesta inadecuada de **calorías** y sobre todo **proteínas de calidad** junto con la disminución en la **capacidad** del cuerpo para **sintetizar** proteínas, constituyen otro factor de riesgo en la sarcopenia. Diversos estudios apuntan a que las recomendaciones de proteína en personas mayores son muy bajas (0,8 g/kg/día) proponiendo que una ingesta óptima sería de 1 - 1,2 g/kg/día, e incluso 1,2 a 1,5 g/kg/día en las personas mayores con enfermedades agudas o crónicas (Bauer et al., 2013; Deutz et al., 2014). Además, hay estudios que indican que no solo es importante la cantidad total de proteínas que el adulto mayor ingiere a lo largo del día, sino también la cantidad ingerida **en cada comida**, de modo que se sugiere un aporte de aproximadamente 30 g de proteína/comida (Paddon-Jones y Leidy, 2014).

El **IMC** ha sido asociado con un mayor riesgo de sarcopenia en distintos estudios (Senior et al., 2015; Mesquita et al., 2017). En el estudio de Rodríguez Rejón (2017) se observó una **menor prevalencia** de sarcopenia en las personas con **obesidad** (IMC \geq 30 kg/m²), mientras que en las personas con IMC menor a 22 kg/m² presentaban **22 veces más riesgo** de tener sarcopenia en comparación (OR= **22,4**; CI 95 % = 6,77 - 75,04).

Por otro lado, la deficiencia de **Vitamina D** debida a bajos niveles de esta en la **dieta** unido a la reducción de la exposición a la **radiación ultravioleta** de la piel, ha sido demostrada como un factor negativo a la hora del desarrollo y la progresión de la enfermedad. El rol de este nutriente en la fisiología del cuerpo humano está ampliamente estudiado. En concreto, a nivel muscular, la vitamina D puede estimular la **proliferación y diferenciación** de las fibras del músculo esquelético, **manteniendo y mejorando** la **fuerza** muscular y el **rendimiento** físico (Dennison, Sayer y Cooper, 2017; Marjolein Visser et al., 2003).

Actualmente se está estudiando el papel de nutrientes como la **leucina**, **ácidos grasos poliinsaturados omega-3**, **vitamina B12** y minerales como el **selenio**, el **calcio** y el **magnesio** en el metabolismo y función muscular y la posible asociación de su deficiencia en la dieta con el aumento de riesgo en padecer sarcopenia (Tessier y Chevalier, 2018).

- ENFERMEDADES CRÓNICAS

Muchas afecciones de salud de larga duración se asocian con una pérdida acelerada de masa y fuerza muscular. Algunos ejemplos son el **fallo en órganos** como el corazón, pulmón, hígado, riñón, cerebro; enfermedades **endocrinas** como la **diabetes**; enfermedades **inflamatorias** o **neoplasias** (Dennison, Sayer y Cooper, 2017). La **enfermedad obstructiva crónica** (Gea et al., 2015) y la **insuficiencia cardíaca** (Duscha et al., 2008) son dos patologías con alta prevalencia en los pacientes geriátricos que se asocian a conocidas alteraciones en el tejido muscular, bien por efecto inflamatorio directo, la malnutrición, la disminución en la capilaridad muscular, las alteraciones en el aporte capilar de O₂ o por alteraciones de la función mitocondrial. En el estudio de Mesinovic et al., de 2019 se encontró una relación bidireccional entre la sarcopenia y la diabetes mellitus tipo 2. Se observó que la resistencia a la insulina, inflamación, acumulación avanzada de producto final de glicación y aumento del estrés oxidativo presente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 afectaba negativamente a la masa, la fuerza y la función muscular a través del deterioro del metabolismo de las proteínas, la disfunción vascular y mitocondrial y la muerte celular.

- FACTORES GENÉTICOS

La influencia genética es uno de los factores que más contribuyen en la variabilidad interindividual existente tanto de la masa muscular como de la función muscular, y por ello parece lógico pensar que debe contribuir al desarrollo de la sarcopenia.

Diversos estudios epidemiológicos concluyen que parte de la fuerza muscular o de la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria son debidas a factores hereditarios. No obstante, el número de estudios sobre qué genes pueden determinar las características del músculo esquelético es todavía relativamente escaso.

En los últimos años se han descrito alteraciones genéticas que condicionan modificaciones en el metabolismo proteico y en la función muscular. Algunas de estas alteraciones se describen en los **genes del factor 8 de crecimiento y diferenciación (miostatina)**, en el **gen de la enzima convertora de la angiotensina (ECA)** y en los **genes relacionados con la vitamina D** (Rolland et al., 2008).

Se ha propuesto una asociación entre las **variantes alélicas en el gen de miostatina** y la variación interindividual en la masa muscular y las diferencias en la pérdida de masa muscular con el envejecimiento.

La miostatina es un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Los miembros de esta familia son diversos, pero tienen en común la regulación del crecimiento y la diferenciación desde las primeras etapas de la embriogénesis hasta los tejidos adultos maduros y los tipos de células. La función de la miostatina, formalmente conocida como **factor 8 de crecimiento y diferenciación**, GDF-8, es limitar el crecimiento del tejido muscular (Amirouche et al., 2009; Léger et al., 2008).

La variabilidad del gen de la miostatina humana se caracterizó originalmente por Ferrell et al. en 1999, quienes determinaron la secuencia de nucleótidos para la miostatina humana en 40 individuos y descubrieron que esta secuencia contiene cinco sustituciones sin sentido en residuos de aminoácidos conservados (A55T, K153R, E164K, P198A y I225T). Dos de ellas, una en el exón 1 (A55T) y otra en el exón 2 (K153R), se encontraban con relativa frecuencia en la población. Sin embargo, ninguno de estos

polimorfismos comunes tuvo un efecto significativo en el incremento de la masa muscular en respuesta al entrenamiento de fuerza.

Más tarde, dos estudios (Seibert et al., 2001 y Corsi et al., 2002) probaron la hipótesis de que la variación genética de la miostatina juega un papel importante en la sarcopenia asociada a la edad. En Ambos estudios se asoció la presencia de un alelo K153R en adultos mayores con una menor fuerza muscular.

Estos hallazgos sugieren que el genotipo K153R puede estar asociado con sarcopenia acelerada, por lo que la variación alélica en el gen de la miostatina podría ser un potencial marcador de la enfermedad. Como inconveniente hay que tener en cuenta que la presencia de polimorfismos de dicho gen son difíciles de valorar dada su baja incidencia poblacional (2%), hay pocos trabajos realizados y además presentan un número escaso de individuos.

- FACTORES INTRÍNSECOS:

La investigación epidemiológica sobre los orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad ha demostrado que las influencias ambientales tempranas en el crecimiento y el desarrollo pueden tener consecuencias a largo plazo para la salud humana. En todos los estudios analizados por Sayer et al. en 2008, los sujetos con **bajo peso al nacimiento** presentaban una **menor fuerza de agarre** en la vida adulta. Se estimó que por cada kilogramo de aumento en el peso al nacimiento se aumentaba en 2.06 kg la fuerza de agarre (IC 95%, 1.77-2.35).

En muchas personas mayores, la etiología de la sarcopenia es **multifactorial**, y por lo tanto no es posible caracterizar la enfermedad como primaria o secundaria.

CONSECUENCIAS SOBRE LA SALUD

La presencia de sarcopenia en el anciano comporta una **disminución de la capacidad funcional**, con el consecuente desarrollo de **discapacidad** secundaria, que contribuye de manera decisiva en la **pérdida de independencia** funcional y en el desarrollo del denominado síndrome de **fragilidad**.

En términos de salud humana, la sarcopenia (Cawthon et al., 2017; Cruz-Jentoft et al., 2019; Serra Rexah 2006; Beaudart et al., 2017):

- Aumenta el riesgo de **caídas y fracturas**
- Deteriora la capacidad de realizar actividades de la **vida diaria**, disminuye la **calidad de vida** e incrementa la **dependencia**. La pérdida de masa y potencia muscular incrementa la dificultad y el esfuerzo para realizar actividades de la vida cotidiana tales como levantarse de una silla o subir escaleras, por lo que la calidad de vida del paciente sarcopénico se ve claramente afectada.
- Conduce a trastornos de **movilidad** y deterioro **cognitivo**
- Incrementa la mortalidad. El riesgo de mortalidad es **3,6 veces superior** (IC 95 % = 2,96 - 4,37) en los sujetos con sarcopenia en comparación con los que no tienen sarcopenia, siendo esta asociación más alta en aquellos sujetos mayores de 79 años.
- Aumenta el riesgo de **hospitalización** y aumenta el **coste de la atención** durante la hospitalización.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

La **edad** por sí misma influye en la prevalencia de sarcopenia, pues como ya se ha comentado, los procesos degenerativos en la masa muscular y la disminución de fibras son inherentes al envejecimiento. Según Morley (2008), a partir de los 50 años la masa muscular disminuye entre un 1–2% anualmente y la fuerza muscular lo hace entre un 1,5–3% a partir de los 60 años, acentuándose a partir de los 65-70 años.

Dependiendo de los estudios publicados, la prevalencia de la sarcopenia en personas de **60 a 70 años** se informa **entre 5 y 13%**, mientras que en personas **mayores de 80 años** puede alcanzar el **50%**. (Morley, 2008)

La asociación entre sarcopenia y **sexo** es todavía **controvertida**. Rodríguez Rejón (2017) recopiló en un revisión sistemática diversos estudios de prevalencia de sarcopenia realizados en instituciones residenciales en personas mayores de 60 años. En el conjunto de estudios que siguen la metodología propuesta por el **Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en personas de edad avanzada (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)**, la prevalencia en residencias oscila entre un **17,7 y un 73,3 %** (14,4 - 80,1 % en mujeres, y 15,1 - 68 % en hombres). En el este estudio se concluyó que **no estaba claro** si la prevalencia de sarcopenia es mayor en mujeres o en hombres, observando entre las publicaciones que se llevaron a cabo en poblaciones mixtas que 7 de ellas encuentran una prevalencia mayor en hombres y 5 en mujeres.

Dos revisiones sistemáticas publicadas en 2014 estudian la prevalencia de sarcopenia en la población anciana. Por un lado, Cruz-Jentoft et al. (2014), observaron que la prevalencia oscilaba entre un **1 y un 29%** en personas mayores que viven en sus hogares, entre un **14 y un 68%** en mayores institucionalizados, y un **10%** en personas que están en cuidados agudos en un hospital, incluyendo solo estudios que siguieron las indicaciones del consenso del EWGSOP. Pagotto y Silveira (2014), observaron una prevalencia que oscilaba entre un **0,1 y un 33,6 %** en **mujeres**, y entre un **0,0 y un 85,4%** en **hombres**, incluyendo estudios que siguen distintas metodologías para el diagnóstico de sarcopenia.

En estudio de prevalencia ELLI (Cuesta et al., 2015) en **España** se incluyeron 298 ancianos mayores de 69 años (edad media 83,2 años, 63,1% mujeres) capaces de caminar sin ayuda y que asistieron a cinco **clínicas geriátricas ambulatorias**. En este estudio la sarcopenia se diagnosticó utilizando los criterios EGWSOP y tuvo como resultado que el **19.1%** de los ancianos tenían sarcopenia (**12.7%** hombres, **22.9%** mujeres) es decir, aproximadamente la sarcopenia está presente en **uno de cada cinco** sujetos que asisten a clínicas geriátricas ambulatorias.

El estudio se repitió en 2016 (Salvà et al., 2016), esta vez centrándose en las **residencias** de mayores en España. Ente los sujetos estudiados, el **37%** padecía sarcopenia (el **15%** de los **hombres** y el **46%** de las **mujeres**), el 37% tenía baja masa muscular, el 86% baja velocidad de marcha y el 95% baja fuerza de agarre. Estos resultados son similares a los de otros estudios españoles, como por ejemplo el de Masanes et al. en 2012 donde se encontró una prevalencia de **10 y 33%** en hombres y mujeres, respectivamente.

Hay que tener en cuenta que actualmente **no existe un único método unificado y estandarizado para diagnosticar la sarcopenia** y que en cada caso se usaron distintos métodos y puntos de corte para medir masa muscular, rendimiento físico e índices usados como referencia para la masa muscular, lo cual puede estar detrás de estos resultados de prevalencia tan dispares. Además, los **puntos de corte** de masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico son más elevados en el caso de los hombres que en el caso de las mujeres, por lo que habría que profundizar en si los puntos de corte que se están usando son adecuados para este tipo de población.

Por otro lado, hay que destacar que en ninguno de estos estudios se tuvo en cuenta el **motivo de institucionalización** de cada anciano. Esto podría ser interesante, pues las características de los mismos difieren si el motivo está relacionado con deterioro cognitivo, deterioro funcional, búsqueda de compañía, etc. Respecto a este tema, se ha observado que el motivo de institucionalización es distinto en función del sexo; de forma general las mujeres llegan a las residencias por tener un elevado grado de dependencia, mientras que los hombres buscan evitar la soledad tras fallecimiento de su cónyuge.

IMPACTO ECONÓMICO

Los cambios demográficos de nuestra sociedad a lo largo del último siglo presentan una característica clave que es el **progresivo envejecimiento poblacional**. Este hecho se traduce en un **incremento del número de personas ancianas**, con un incremento cada vez mayor de las personas muy mayores.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en **2000** el número de personas de **más 60 años** en todo el mundo se calculó en **600 millones** y en **2010** se estimó que suponían un **11%** de la población. Se espera que esta cifra aumente a **1.200 millones** en **2025** y a **2.000 millones** en **2050**, conformando así un **22%** de la población mundial. En 2018, por primera vez en la historia, las personas de 65 años o más superaron en número a los niños menores de cinco años en todo el mundo (Naciones Unidas, 2019). En 2018 la OMS estimó que el número de personas de 80 años o más se **triplicará**, de 125 millones en 2018 a 434 millones en 2050.

Este envejecimiento poblacional hace que la sarcopenia sea un **problema de salud global cada vez mayor**. Incluso con una estimación conservadora de la prevalencia, la sarcopenia afecta a más de 50 millones de personas en la actualidad y afectará a más de **200 millones** en los próximos 40 años. Se estima que en 2045 habrá entre **18 y 32 millones** de personas padeciendo este síndrome en **Europa** (Ethgen et al., 2017).

A pesar de haber logrado un mejor conocimiento sobre la sarcopenia, no se ha alcanzado todavía la comprensión total de sus consecuencias desde una perspectiva de salud pública, y específicamente la **carga económica** de la enfermedad. Un estudio de 2017 informó de que entre los adultos mayores hospitalizados, aquellos con sarcopenia al ingreso tenían más de **5 veces más probabilidades** de tener **costos hospitalarios más altos** que aquellos sin sarcopenia (Antunes et al., 2017)

Aunque la mayoría de los estudios coinciden en que los costos de atención médica más altos para pacientes sarcopénicos, evaluar el **verdadero impacto económico** de la sarcopenia en el consumo de atención médica debido a sus costes directos e indirectos provocados es **difícil**.

Como ocurre en los estudios de prevalencia, la **variabilidad** en las conclusiones halladas en los estudios sobre el impacto económico es muy **alta**, influyendo probablemente las distintas **características de las muestras** estudiadas (etnia, edad, sexo, nivel de dependencia, deterioro cognitivo, etc.), los **criterios de inclusión/exclusión** fijados en cada estudio, así como los distintos **métodos diagnósticos y puntos de corte** usados.

Según Janssen et al. (2004), en el año **2000** en **Estados Unidos** el coste sanitario estimado atribuible a la sarcopenia fue de **18.500 millones de dólares** (es decir, el 1.5% de la gasto sanitario total). En otro estudio de **2019** en **Estados Unidos** se estimó que costo total derivado de las hospitalizaciones en personas con sarcopenia fue de **40.4 mil millones de dólares**, con un costo promedio por persona de **260 dólares**. En este estudio también se comprobó que las personas con sarcopenia tenían mayores probabilidades de hospitalización (OR, 1.95; p <.001) en comparación con las que no la tenían y tenían un aumento marginal anual en el coste de 2315,7 dólares por persona en comparación con las personas sin sarcopenia (Goates et al., 2019).

Los resultados de un gran estudio basado en la comunidad en la **República Checa** mostró que los costos directos de atención médica fueron más de **2 veces mayores** para las personas mayores con sarcopenia que para las que no lo tienen (Steffl et al., 2017).

Aunque se está investigando ampliamente este síndrome y los resultados muestran que esta condición puede convertirse en un **grave problema de salud pública**, aún falta dar el salto al ámbito clínico. Conocer el **coste económico real** de la enfermedad es esencial para los responsables de las **políticas de salud pública**, ya que este alto coste probablemente podría verse reducido aplicando estrategias para prevenir y revertir esta condición. Es necesario la realización de **estudios tipificados** respecto al impacto económico de la sarcopenia usando **herramientas de medición homogéneas, umbrales validados y estandarizados** para definir la enfermedad y con una **calidad metodológica alta**.

DIAGNÓSTICO

La ausencia de una definición operativa unificada de la sarcopenia ha obstaculizado su pleno reconocimiento y diagnóstico por parte de los profesionales sanitarios e investigadores.

En 2010, el **Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en personas de edad avanzada (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)** se reunió para acordar una definición operativa de la sarcopenia. El EWGSOP se formó con miembros de la Sociedad de Medicina Geriátrica de la Unión Europea (The European Union Geriatric Medicine Society, EUGMS), la ESPEN, Academia Internacional de Nutrición y Envejecimiento (International Academy Nutrition & Aging, IANA) y de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriátrica-región europea (International Association of Gerontology and Geriatrics for the Europe, IAGG- RE).

Además, en esta reunión también se estableció un **consenso para el diagnóstico** de la sarcopenia, el cual es actualmente el más utilizado (Cruz-Jentoft et al., 2010).

En 2018, el grupo se reunió de nuevo (**EWGSOP2**) y **actualizó la definición** con el fin de reflejar las novedades en la evidencia científica y clínica. Con ello buscaban aumentar la coherencia del diseño de futuros estudios de investigación, los diagnósticos clínicos y, en última instancia, la atención de las personas con sarcopenia. En su definición de 2018, el EWGSOP2 señala la **fuerza muscular baja** como **criterio diagnóstico principal** de la sarcopenia. La fuerza muscular es actualmente la medida más confiable de la función muscular y se considera que la sarcopenia es probable cuando se detecta baja fuerza muscular.

La detección de una **baja masa muscular** es usado para confirmar el diagnóstico de sarcopenia y el **rendimiento físico** es usado como indicativo de **severidad**. De esta forma, cuando se detectan poca fuerza muscular, baja cantidad / calidad muscular y bajo rendimiento físico, la sarcopenia se considera **grave** (*Tabla 1*) (Cruz-Jentoft et al., 2019).

La relación entre estos parámetros y la sarcopenia fue estudiada en Portugal en 3493 personas mayores no institucionalizadas. Dichos autores observaron que los participantes con una **menor masa muscular** tenían un riesgo **1,65** veces aumentado de tener sarcopenia (IC 95 % = 1,27–2,31), en los participantes con **baja fuerza muscular** dicho riesgo estaba **6,19** veces aumentado (IC 95 % = 5,08–7,53), y los participantes que tenían **bajas** tanto la **masa** como la **fuerza** muscular tenían un riesgo **12,28** veces aumentado (IC 95 % = 7,95 - 18,96) (Dos Santos et al., 2017).

El grupo EWGOSP acordó y diseñó en 2010 una serie de **herramientas para la medición y diagnóstico** para cada uno de estos tres parámetros en la práctica clínica y en la investigación. Dichos métodos, así como los **puntos de corte** que nos permiten diferenciar individuos sanos y enfermos, fueron **actualizados** también en su reunión de 2018. Por otro lado, también se renovó el **algoritmo** sugerido en 2010 para la búsqueda de casos en individuos mayores, adaptando en él la evidencia científica acumulada durante esos ocho años (*Figura 1*)

La selección de la herramienta a utilizar para cuantificar cada variable (fuerza, masa y función muscular) puede depender del paciente (discapacidad, movilidad), acceso a recursos técnicos en el entorno de la prueba de salud (residencia, clínica, hospital o centro de investigación), o el propósito de la prueba (monitoreo de la progresión o monitoreo de rehabilitación y recuperación).

BÚSQUEDA DE CASOS

En la práctica clínica, la búsqueda de casos puede comenzar cuando **un paciente informa de síntomas o signos característicos de sarcopenia** (es decir, caídas, sensación de debilidad, velocidad lenta para caminar, dificultad para levantarse de una silla o pérdida de peso / pérdida de masa muscular).

EWGSOP2 recomienda el uso del **CUESTIONARIO SARC-F** como una forma de obtener autoinformes de los pacientes sobre signos característicos de la sarcopenia. El SARC-F es un **cuestionario de 5 preguntas** en el cual las respuestas se basan en la percepción del paciente sobre sus limitaciones en la fuerza, la capacidad para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras y experimentar caídas (*Tabla 2*). Para cada

componente, los pacientes son evaluados con 0, 1, o 2 puntos (0 representa ninguna dificultad, 1 supone alguna dificultad y 2 mucha dificultad o incapacidad). La puntuación total va de **0 a 10** y los pacientes que registran **4 puntos o menos** tiene un **riesgo elevado de sufrir sarcopenia** (Malmstrom y Morley, 2013).

El SARC-F es un método **económico** y se puede usar **fácilmente** tanto en la atención médica primaria como en otros entornos clínicos. Por ello, **EWGSOP2 aconseja el uso del cuestionario SARC-F como instrumento de screening rápido y sencillo para detectar de forma temprana individuos con riesgo de padecer sarcopenia.**

TEST DE CRIBADO DE ISHII

Una alternativa al cuestionario SARC-F en la búsqueda de casos probables de sarcopenia puede ser el test desarrollado por Ishii et al., (2014). Se trata de un método que estima la probabilidad de sarcopenia utilizando una **puntuación** derivada de la **ecuación** basada en tres variables: **edad, fuerza de prensión y circunferencia de la pantorrilla**. Este método también tiene en cuenta el sexo del paciente, pues hay dos ecuaciones diferentes en función de si es mujer u hombre.

MEDICIÓN DE LA FUERZA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO:

FUERZA DE AGARRE / PRENSIÓN MEDIANTE DINAMÓMETRO

La medición de la fuerza de prensión manual es un método **muy usado** para el diagnóstico de la sarcopenia, ya que es una técnica **sencilla** y el aparato con que se mide, el **dinamómetro**, es una herramienta **portátil y accesible**. La fuerza isométrica del agarre de la mano está fuertemente relacionada con la fuerza en otros compartimentos del cuerpo, como por ejemplo la potencia muscular de las extremidades superiores e inferiores, por lo que sirve como sustituto fiable para medidas más complicadas de la fuerza de dichos bloques musculares (Laurentani et al., 2003).

Estudios epidemiológicos como el de (Al Snih et al., 2004) han demostrado que una **baja fuerza de agarre** en la personas mayores se asocia con **discapacidad, morbilidad y mortalidad**. Este parámetro se considera un marcador clínico de **escasa movilidad** y es un buen **predictor de mal pronóstico** para la calidad de vida del paciente (estancias prolongadas en el hospital, mayores limitaciones funcionales, etc)

La medición precisa de la fuerza de agarre requiere el uso de un dinamómetro de mano calibrado en condiciones de prueba bien definidas. Por ejemplo, un dato a tener en cuenta es el tamaño de la mano para calcular la apertura óptima de agarre en mujeres, tal como recomiendan Ruiz-Ruiz et al. (2002). El dinamómetro Jamar está validado y ampliamente utilizado para medir este parámetro, aunque se está explorando el uso de otras marcas.

Los **puntos de corte** para identificar sujetos con baja fuerza muscular propuestos por la EWGSOP2 en 2019 son (Cruz-Jentoft et al.,2019): **< 16 kg en mujeres y < 27 kg en hombres**. Si un residente era incapaz de apretar se consideró que su fuerza era baja.

Debido a su facilidad de uso, **la EWGSOP recomienda la fuerza de agarre para el uso rutinario en la práctica hospitalaria, en entornos clínicos especializados y en la atención médica ambulatoria.**

PRUEBA DE SENTARSE Y LEVANTARSE DE UNA SILLA

La prueba de levantarse de la silla mide la cantidad de tiempo necesaria para que un paciente se levante de una silla **cinco veces** desde una posición sentada sin usar sus brazos. Otra variante es la que cuenta cuántas veces puede levantarse y sentarse de una silla un paciente durante un intervalo cronometrado de **30 segundos**. Esta prueba puede usarse como una medida aproximada de la fuerza de los músculos de las piernas (grupo de los músculos cuádriceps).

La EWGSOP2 en 2019 propone considerar la fuerza muscular baja si el sujeto tarda **más de 15 segundos** en levantarse **5 veces**.

Se trata de una prueba **rápida, económica** y realizable en entornos con **pocos instrumentos técnicos** como por ejemplo las residencias o las clínicas ambulatorias, por lo que en estos casos puede ser útil. Sin embargo, la prueba requiere considerable fuerza, resistencia y equilibrio, por lo que puede no estar indicada en ciertos pacientes.

MEDICIÓN DE LA MASA O ESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Se puede utilizar una amplia gama de técnicas para cuantificar la masa muscular, la cual se puede expresar como masa muscular esquelética total (SMM), como masa muscular esquelética apendicular (ASM), o como área transversal de grupos musculares específicos o ubicaciones corporales. El coste, la disponibilidad y la facilidad de uso determinan qué técnica se adapta mejor a cada caso y entorno específico.

La **RESONANCIA MAGNÉTICA (RMN)** y la **TOMOGRFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)** se consideran los **estándares de oro** para la evaluación no invasiva de la masa muscular debido a su **gran precisión** para separar la grasa de otros tejidos blandos. Sin embargo, estas herramientas de imagen **no se usan habitualmente** en la práctica clínica debido al **coste elevado**, la **complejidad técnica**, el **acceso limitado** al equipo debido a su falta de portabilidad y las preocupaciones sobre la **exposición a la radiación** (TAC).

La **ABSORCIOMETRÍA DUAL DE RAYOS X (DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY, DEXA)** es una opción generalmente bien aceptada, ya que es **más económico** que la RMN y el TAC y expone al paciente a una **dosis de radiación muy pequeña**. La obtención de datos se realiza mediante barrido de la zona corporal a analizar diferenciando el tejido graso, el contenido mineral óseo y la masa muscular. Mediante esta técnica podemos cuantificar de forma no invasiva la **cantidad muscular (SMM o ASM)** que pueden ajustarse a la altura al cuadrado ($ASM/altura^2$), el peso ($ASM/peso$) o el índice de masa corporal (ASM/IMC). Fundamentalmente, la masa muscular está correlacionada con el tamaño del cuerpo; es decir, los individuos con un tamaño corporal más grande normalmente tienen una masa muscular mayor (Hull et al., 2009)

Una ventaja de DEXA es que puede proporcionar una **estimación de ASM en pocos minutos**, de forma **no invasiva**, con una **exposición mínima a la radiación** y a un **coste menor** que la resonancia y la TAC.

Sin embargo, para que estos resultados sean reproducibles se debe utilizar el **mismo instrumento y puntos de corte**, puesto que sino se obtienen datos incongruentes no comparables. Otra gran desventaja es que el instrumento DEXA aún **no es portátil** para su uso en la atención primaria. Además, las mediciones de DXA también pueden verse influenciadas por el **estado de hidratación** del paciente.

Debido a estos inconvenientes, el **ANÁLISIS DE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA (BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS, BIA)** ha crecido en importancia como alternativa al DEXA. El BIA es una prueba **económica, fácil de usar, fácilmente reproducible y portátil**, por lo que resulta especialmente útil en pacientes ambulatorios y encamados.

El equipo BIA no mide la masa muscular directamente, sino que obtiene una estimación de la SMM o ASM basada en la **conductividad eléctrica** de todo el cuerpo. Se basa en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como conductores en mayor o menor medida dependiendo de su **composición**. El tejido magro contiene un alto nivel de agua y electrolitos por lo que actúa como conductor eléctrico a diferencia de la grasa que actúa como aislante. Existen varias ecuaciones de predicción BIA para la estimación de estos parámetros.

Como desventaja, el BIA es **menos fiable** que las modalidades de imagen debido a la influencia en la prueba de factores como el origen étnico, el género, la edad y el estado de hidratación del paciente. Por lo tanto, la validez de este método dependerá de las ecuaciones utilizadas, elegidas en función de dichos factores. Por ejemplo, Janssen et al. (2000) desarrollaron la fórmula para estimar la Masa muscular esquelética:

$$\text{Masa muscular (kg)} = (\text{altura}^2/\text{resistencia} * 0,401) + (\text{sexo} * 3,825) + (\text{edad} * -0,071) + 5,102$$

donde la altura está expresada en cm, la resistencia en ohmios, la edad en años y el sexo tiene valores de 0 en el caso de la mujer y 1 en el hombre.

Otra ecuación muy utilizada es la de Sergi et al. (2015):

$$\text{Masa muscular esquelética apendicular, ASM (kg)} = -3.964 + (0.227 * \text{resistencia}) + (0.095 * \text{peso}) + (1.384 * \text{sexo}) + (0.064 * \text{reactancia})$$

donde hombres = 1 y mujeres = 0.

Los puntos de corte para identificar sujetos con baja masa muscular propuestos por la EWGSOP2 en 2019 son (Cruz-Jentoft et al., 2019):

- Considerando el índice de músculo esquelético apendicular (**ASMI; ASM / altura²**), la baja masa muscular se asocia con valores de **menos de 7.0 kg/m²** para hombres y de **menos de 5.5 kg/m²** para mujeres.
- Considerando la masa muscular esquelética apendicular (**ASM**), la masa muscular baja se asocia con valores de **menos de 20 kg** para hombres y de **menos de 15 kg** para mujeres.

PERÍMETRO DE LA PANTORRILLA (CALF PERIMETRE, CP)

En el estudio de Landi et al. de 2014 se demostró la correlación positiva de la circunferencia de la pantorrilla con la **masa muscular**, el **rendimiento** y la **supervivencia** en las personas mayores. Como punto de corte, se considera que una medida de **menos de 31 cm** se asocia con mayor discapacidad y riesgo de sarcopenia. El perímetro de la pantorrilla es una de las medidas dentro de la modalidad de diagnóstico llamada **antropometría**, mediante la cual se estima la masa muscular estudiando las **proporciones y las medidas** del cuerpo humano. Además del perímetro de la pantorrilla, dentro de la antropometría encontramos otras medidas como **peso, altura, índice de masa corporal IMC** (peso/talla en m²), **pliegue del tríceps**, etc

Si bien estas medidas se pueden usar como una aproximación al diagnóstico para adultos mayores en entornos donde no hay otros métodos disponibles, la antropometría no se considera una buena forma de medir de la masa muscular, por ser **más vulnerable a error** (Tosato et al., 2017)

MEDICIÓN DEL RENDIMIENTO FÍSICO

El rendimiento físico es un concepto **multidimensional** que no solo involucra los músculos sino también la función nerviosa central y periférica, incluido el equilibrio. El rendimiento físico se puede medir de diferentes maneras: mediante la velocidad de la marcha, la batería de rendimiento físico corto (SPPB) y la prueba *Timed-Up and Go* (TUG), entre otras. **No siempre es posible utilizar ciertas medidas** de rendimiento físico, por ejemplo pacientes afectados por demencia, trastornos de la marcha o del equilibrio.

VELOCIDAD DE LA MARCHA

La velocidad de la marcha se considera una prueba **rápida, segura y altamente confiable** para la detección de la sarcopenia, y por ello se usa ampliamente en la práctica. En el estudio de (Abellan van Kan et al., 2009) se demostró que la velocidad de la marcha puede predecir **resultados adversos** relacionados con la enfermedad tales como **discapacidad, deterioro cognitivo**, necesidad de **institucionalización, caídas y mortalidad**.

Habitualmente se elige la prueba de “velocidad de la marcha en un tramo de **4 metros**”, la cual se realiza cronometrando el **tiempo** que el paciente se tarda en recorrer un trayecto de 4 metros, pudiendo obtener con ese tiempo al **velocidad** a la que caminó. En algoritmo del EWGSOP2, la medición de la velocidad de la marcha se encuentra dentro de los parámetros utilizados para clasificar la **gravedad o severidad** de la sarcopenia y recomienda esta herramienta para evaluar el rendimiento físico.

Para simplificar, EWGSOP2 recomienda una velocidad de corte única **≤0.8 m/s** en mujeres y hombres como indicador de sarcopenia severa. Si un residente era incapaz de caminar por sí mismo (FAC = 0 o 1) se consideró que su velocidad de la marcha era baja.

Como **desventaja**, hay que tener en cuenta que en determinados colectivos, tales como personas de edad muy avanzada, institucionalizadas y hospitalizadas hay un gran número de individuos **no son capaces de caminar** por lo que **no pueden realizar el test**.

SERIE CORTA DE RENDIMIENTO FÍSICO (SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY, SPPB)

El SPPB es una prueba **compuesta** que incluye la evaluación de la **velocidad de la marcha**, una prueba de **equilibrio** y una prueba de **sentarse y levantarse de la silla**. La puntuación máxima es de 12 puntos, y una puntuación de **≤ 8 puntos** indica un bajo rendimiento físico (Cruz-Jentoft et al., 2019).

PRUEBA CRONOMETRADA DE LEVANTARSE Y ANDAR (TIMED UP-AND-GO, TUG)

Para la prueba TUG, se pide a las personas que se levanten de una silla, caminen hacia un marcador a 3 m de distancia, se den la vuelta, caminen hacia atrás y se sienten nuevamente, cronometrando el **tiempo** que tardan en realizar todas las acciones. Esta prueba evalúa la **función física** del individuo, así como su **equilibrio y rapidez**.

Se considera que la persona que realiza la prueba tiene un bajo rendimiento físico si tarda **20 segundos o más** en completar toda la serie (Cruz-Jentoft et al.,2019).

CAMINATA DE 400 METROS

Para esta prueba, se les pide a los participantes que completen **20 vueltas de 20 m**, cada vuelta lo más rápido posible, y se les permite hasta dos paradas de descanso durante la prueba. El rendimiento es considerado bajo y con ello la sarcopenia severa cuando el paciente es **incapaz de realizar o terminar** la prueba o cuando tarda **6 minutos o más**.

Cada una de estas pruebas de rendimiento físico tienen como ventaja que se puede realizar en la mayoría de los entornos clínicos. Como inconveniente, las pruebas pueden verse afectadas por **comorbilidades**, como **problemas articulares** y **déficits neurológicos**, de alta prevalencia en la población con sarcopenia.

Por su comodidad de uso y su capacidad para predecir las consecuencias desfavorables de la sarcopenia, **EWGSOP2 recomienda la velocidad de la marcha para evaluar el rendimiento físico**. El SPPB también es un buen indicador de rendimiento y pronóstico, pero se usa con más frecuencia en la **investigación** que en la evaluación clínica pues la realización de batería de pruebas requiere bastante tiempo por lo que no resulta una prueba rápida. Por otra parte, la prueba de caminata de 400m también es un buen marcador de pronóstico, sin embargo exige una resistencia alta por lo que puede no ser adecuada para personas con una disfunción física más avanzada.

Mijnarends et al., concluyeron en su revisión sistemática de 2013 sobre las herramientas para medir la masa muscular, la fuerza y el rendimiento físico en personas mayores, que en el entorno de las **residencias** de mayores, el **BIA**, el **dinamómetro de mano** y la **velocidad de la marcha o la SPPB** son las herramientas **más válidas, fiables y viables** para medir la masa, fuerza y rendimiento muscular respectivamente.

IV. Justificación y Objetivos

Todas estas pruebas y herramientas permiten la caracterización de la sarcopenia en la práctica y en la **investigación**. Sin embargo, estos métodos solo son eficaces tras el **inicio o la progresión** de la enfermedad (por ejemplo, tras el comienzo de la pérdida de masa muscular o discapacidad de movilidad). Además, los aparatos y las personas formadas para medir estos parámetros suelen encontrarse en **hospitales** y no en los **centros de salud o residencias** por lo que los ancianos han de desplazarse. En la mayoría de los pacientes con sarcopenia existe una fragilidad y pérdida de movilidad que dificulta este traslado y **en la práctica no se les suelen realizar**, lo que ha dado lugar a que la sarcopenia se haya **infradiagnosticado** y tratado de manera **insuficiente** hasta la actualidad.

Por ello, es necesario desarrollar **nuevos métodos diagnósticos** para la enfermedad que sean **sensibles, específicos** y de **fácil realización y medición** en centros de salud o residencias, que no necesiten personal ni infraestructuras muy especializadas y costosas. Para su uso en la práctica, las herramientas deben ser

rentables, estandarizadas y repetibles por los profesionales, además de estar probada su validez, fiabilidad y precisión.

El desarrollo y la validación de un **panel de biomarcadores**, incluidos posibles marcadores **séricos** y marcadores **tisulares** podría ser una forma **fácil y rentable** de estratificar el riesgo de sarcopenia, facilitar la **identificación y diagnóstico y monitorizar** la efectividad del tratamiento en una amplia variedad de entornos clínicos y en diferentes poblaciones de pacientes. El diagnóstico temprano y el pronóstico de la sarcopenia puede suponer un avance muy importante en la enfermedad y un gran impacto positivo en la calidad de vida del paciente.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es compilar la evidencia científica del desarrollo de nuevos biomarcadores a nivel proteico tanto diagnósticos como pronósticos para la sarcopenia, si bien también se han descrito otros biomarcadores a nivel de ácidos nucleicos (por ejemplo RNAm de genes, microRNAs, lncRNAs...) o a nivel lipídico.

V. Metodología

Fuentes de los datos y método de búsqueda:

Para realizar esta revisión bibliográfica se utilizó la base de datos electrónica PubMed para obtener los artículos relacionados con la sarcopenia que se adecuaron a los campos que buscaba.

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) elegidos para la búsqueda fueron: 'Sarcopenia', 'Economics', 'Diagnosis', 'Biomarkers', 'Oxidative Damage', 'Inflammation', entre otros. Estos términos Mesh se consideraron como descriptores en PubMed y mediante la utilización de los conectores se construyeron las ecuaciones de búsqueda. Algunas de las ecuaciones de búsqueda fueron: "Sarcopenia/diagnosis"[Mesh], "Sarcopenia/economics"[Mesh], ("Sarcopenia"[Majr]) AND ("Biomarkers"[Mesh]), etc

Criterios de elegibilidad y selección de las publicaciones

Se llevó a cabo un primer cribado de las publicaciones localizadas: revisión de los resúmenes de las publicaciones y selección de las publicaciones apropiadas para el análisis del texto completo. Después, se examinó el texto completo de las publicaciones y se seleccionaron las publicaciones a incluir en la lista final. Las publicaciones se seleccionaron atendiendo a que estudiaran la condición de sarcopenia sin limitar la búsqueda por fecha de publicación. Se consideraron publicaciones en inglés o en español.

Los estudios seleccionados se examinaron manualmente para evaluar la conveniencia de su inclusión. También se revisó las listas de referencias de las publicaciones, ensayos y artículos seleccionadas para buscar estudios adicionales de interés con los que completar la lista de publicaciones elegibles.

Si en algún momento algún momento se tuvo dudas sobre un elemento en concreto, se buscó su relación con la sarcopenia específicamente en PubMed. Por ejemplo: "(sarcopenia) AND (citokines)" para centrarse en estos términos y acotar la búsqueda de publicaciones interesantes.

Con las publicaciones seleccionadas se fue dando forma y redactando la revisión, usando los datos que se consideraran apropiados o interesantes de cada una de ellas. Para crear la Tabla 3 se recopilaron datos de diversos estudios sobre posibles biomarcadores de la sarcopenia agrupados por vías fisiopatológicas y se resumieron para formar un anexo conciso y de fácil interpretación para el lector.

VI. Resultados y discusión

El descubrimiento de un **biomarcador específico** que pueda diagnosticar la sarcopenia representaría una de las mejores alternativas a las estrategias tradicionales para la detección de la enfermedad expuestas anteriormente. Sin embargo, la complejidad del envejecimiento musculoesquelético representa un desafío importante para la identificación de un **único marcador “gold standard”** clínicamente significativo que pueda identificar la afección en una población heterogénea de jóvenes y ancianos.

Alternativamente al enfoque de marcador único, se está trabajando en el desarrollo de un **panel de múltiples biomarcadores**, incluidos los posibles marcadores séricos y marcadores tisulares, que reflejen procesos fisiopatológicos directa y/o indirectamente vinculados al envejecimiento muscular y sus consecuencias, tanto en entornos clínicos como en investigación. La implementación de una metodología **multidimensional** en el uso de biomarcadores podría proporcionar una forma de identificar el riesgo de sarcopenia, facilitar el diagnóstico de la condición y controlar la efectividad del tratamiento. Los biomarcadores potenciales podrían incluir marcadores de la unión neuromuscular, recambio de proteínas musculares, vías mediadas por la inflamación, factores y hormonas relacionados con el estrés oxidativo u otros factores anabólicos.

La falta de una definición unívoca para la sarcopenia y su compleja fisiopatología subyacente hacen que el desarrollo de marcadores biológicos para esta afección sea extremadamente desafiante. Por lo tanto, la correcta evaluación del paciente anciano con sarcopenia debería incluir marcadores de **distintas vías fisiopatológicas**. A continuación se exponen algunos de los biomarcadores propuestos para dichas vías (*Tabla 3*).

Proteínas musculares

Uno de los campos de trabajo que puede resultar más prometedor es la búsqueda de moléculas directamente relacionados con los **procesos musculares** que funcionen como marcadores. Es decir, la identificación de moléculas que derivan de los fenómenos musculares y mecanismos que se ponen en marcha o se acentúan como consecuencia de la enfermedad. Para ello es importante conocer la fisiología normal del músculo esquelético y cómo esta se ve modificada durante el curso de la enfermedad.

El **factor de crecimiento insulínico tipo 1**, también conocido como **somatomedina C**, o **IGF-1** (del inglés: *insulin-like growth factor-1*) es una hormona similar en estructura molecular a la insulina. Juega un papel importante en el **crecimiento infantil** (los mayores niveles se producen en la pubertad y los menores en la

vejez), y en el adulto continúa teniendo efectos **anabolizantes**. Su papel como mediador del **crecimiento muscular** y la posterior **regeneración** es bien conocido (Adams, 2001). La señalización de IGF-1 implica la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa y Akt (o proteína quinasa B) y no solo induce hipertrofia muscular a través de la estimulación de las vías de síntesis de proteínas sino que también previene la activación de las vías de atrofia muscular (Stitt et al., 2004). El IGF-1 es producido por células satélite en la **regeneración** de los músculos esqueléticos lesionados, acelerando este proceso al modular rápidamente la respuesta inflamatoria (Pelosi et al., 2007).

El envejecimiento se asocia con una **sensibilidad reducida del músculo esquelético a la acción anabolizante de la insulina** que, a su vez, puede contribuir al fallo en la acción de IGF1 (Perrini et al., 2010). La evidencia experimental (Doi et al., 2018; Kalyani et al., 2012) sugiere la existencia de una relación entre la disminución de la hormona del crecimiento (GH) y los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y los cambios relacionados con la edad en la composición corporal y la función física. Así pues, la disminución de los niveles séricos de GH e IGF-1 y la desregulación de sus acciones dependiente de la edad puede promover la fragilidad al contribuir a la pérdida de masa y fuerza muscular y por lo tanto, ser un posible biomarcador de la sarcopenia.

La superfamilia de proteínas de los **factores de crecimiento** son un tipo de **citoquinas** que presentan multitud de funciones en el organismo, entre las cuales destaca su papel en la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis de varios tipos celulares. Dos moléculas interesantes dentro de los factores de crecimiento son el **Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β)** y la **Miostatina**. El TGF- β puede ser sintetizada por linfocitos, macrófagos y células dendríticas y circula por la sangre. La miostatina se produce en el músculo esquelético, circula en sangre y actúa en el tejido muscular. Ambas moléculas actúan como **inhibidores del crecimiento**, al parecer retrasando el desarrollo de las células madre musculares y limitando el crecimiento del tejido muscular (Amirouche et al., 2009; Léger et al., 2008). El estudio de Whitman et al, (2005) evaluó los cambios relacionados con la edad de las vías de degradación de proteínas en humanos. En el estudio se demostró que un aumento de los niveles séricos de TGF β y de los niveles intramusculares de miostatina provocaban una disminución en el desarrollo normal de los músculos y contribuían al desarrollo de la sarcopenia en humanos.

El **Péptido N-terminal de procolágeno III (P3NP)** se libera por la escisión proteolítica durante la síntesis de colágeno en el músculo y se ha propuesto como un marcador interesante para el análisis del crecimiento, reparación y remodelación del músculo esquelético. En un estudio transversal (Berry et al., 2013), se estudió la asociación entre los niveles circulantes de P3NP y la masa muscular y la fuerza en 687 hombres y mujeres del Framingham Offspring Study. Se encontró que las concentraciones plasmáticas de P3NP están **inversamente asociadas** con masa **muscular total y apendicular** en **mujeres postmenopáusicas**, lo que sugiere su posible uso como biomarcador, al menos en este sector de la población. Como inconveniente, hay que tener en cuenta que los niveles de P3NP se alteran también en enfermedades autoinmunes como la psoriasis, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide.

La **creatina** es producida por el hígado y los riñones y también se obtiene de una dieta rica en carne. La creatina es absorbida por las células musculares, donde una porción se convierte irreversiblemente cada día en fosfocreatina, un metabolito de alta energía. El exceso de creatina circulante se transforma a creatinina y se excreta en la orina. La **excreción urinaria de creatinina** se correlaciona con la masa muscular esquelética del cuerpo total, por lo que su medición puede resultar una forma rápida de estimar la masa muscular de todo el cuerpo (Clark et al., 1985; Cawthon et al., 2019). En el método actualizado de Clark et al., de 2014 un paciente en ayunas ingiere una dosis de marcador oral de creatina marcada con **deuterio (D3-cr)**. La creatina y la creatinina (deuterada y sin marcar) se miden en una muestra de orina obtenida a las 48-96 horas más tarde usando cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem. Este método utiliza un **algoritmo** mediante el cual, con los niveles en orina de creatina y creatinina obtenidos, estima la **masa del músculo esquelético total del cuerpo**.

Según Clark et al., 1985, esta estimación se relaciona estrechamente con las estimaciones de la RMN y en condiciones ideales, el rendimiento del método D3-creatina tiene el potencial de ser superior al DXA. Desafortunadamente, la detección de D3-creatina requiere técnicas de cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem, lo que limita su evaluación a centros médicos y de investigación bien equipados. Además, el método solo proporciona estimaciones de la masa muscular total sin información sobre la función muscular. Por ello, actualmente esta prueba se usa principalmente en investigación y se necesita un mayor refinamiento para que esta metodología sea práctica para su uso en entornos clínicos. Además, hay que tener en cuenta que la excreción de creatinina también se altera en otras condiciones como por ejemplo en el daño testicular, por lo que no podría ser utilizado como marcador único y específico de la sarcopenia.

Otros potenciales marcadores de la pérdida muscular relacionados con el recambio proteínico podrían ser:

- Los péptidos derivados del recambio de **colágeno tipo VI** han sido propuestos como un biomarcador del daño muscular (Nedergaard et al., 2013). Esta proteína es importante para el desarrollo y la conservación muscular. De hecho, los defectos genéticos de esta proteína están relacionados con enfermedades musculares como la distrofia muscular congénita de Ullrich (DMCU) (Baker et al., 2005). Desafortunadamente, en 2019 se descubrió que estas moléculas también estaban alteradas en el suero de pacientes con cáncer, lo que limita su uso como biomarcador específico de sarcopenia (Willumsen, Bager y Karsdal, 2019).
- La **isoforma de troponina T específica para el músculo esquelético (sTnT)** puede considerarse un biomarcador de sarcopenia, ya que los altos niveles de troponina son una expresión de desgaste muscular. Abreu et al. mostraron en 2014 que los niveles séricos de troponina T cardíaca (cTnT) disminuyen en relación con una mejora del rendimiento físico, abriendo nuevas hipótesis sobre esta molécula como marcador de daño muscular.

Biomarcadores de la inflamación

El músculo esquelético actúa como un órgano secretor a través de la producción y liberación de citoquinas y otros péptidos como la **miostatina**, **interleuquinas**, **factor de crecimiento insulínico tipo 1 (insulin-like**

growth factor), **factor de crecimiento de fibroblastos 2**... La producción y liberación de estas sustancias parece verse aumentada durante el desarrollo de la sarcopenia, provocando un estado de **inflamación crónica subclínica** que, además de causar efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos, se han asociado a una baja masa muscular y fuerza y deterioro de la función física en adultos mayores (Cesari et al., 2004)

Uno de los mediadores de la inflamación más conocidos son las **citocinas**, entre las cuales destacan la **Interleucina 1 (IL-1)**, **Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- α)**, **Interleucina 6 (IL-6)**, **Interleucina 8 (IL-8)** e **interferón γ (IFN γ)**. En el envejecimiento, estas sustancias se producen en cantidades más elevadas, lo que sugiere que el mecanismo modulador de la inflamación en el adulto anciano está alterado. Los niveles elevados de las citocinas, principalmente la IL-6 y TNF- α provocan el catabolismo acelerado de proteínas (Visser et al., 2002). En el estudio de Verghese et al. (2011) se comprobó que los participantes con los niveles más altos de IL-6 eran los que presentaban menor rendimiento de la marcha y se concluyó que la **Interleucina 6** predice el riesgo de disminución de la velocidad de la marcha en el envejecimiento. Estudios anteriores (Pedersen y Febbraio, 2008) informaron que la IL-6 sérica se eleva crónicamente en pacientes con caquexia y distrofia muscular de Duchenne (DMD) y de forma aguda después del ejercicio, disminuyendo rápidamente en una hora a los niveles previos al ejercicio.

Por otro lado la interleucina 6 además induce la síntesis de otras proteínas inflamatorias como la **proteína C reactiva (PCR)** la cual perpetúa el estado inflamatorio. El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfolipasa expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento (Thompson, Pepys y Wood, 1999). La PCR es un buen marcador inflamatorio de diversas enfermedades crónicas de curso inflamatorio caracterizadas por daño muscular. En el estudio de 2008 de Stenholm et al., se relacionó la inflamación de bajo grado provocada por altos niveles de PCR junto con la obesidad podían asociarse significativamente con una mayor limitación de la marcha y los niveles más bajos de la fuerza de agarre, si bien afirman que se necesitan más estudios longitudinales y ensayos de intervención para verificar esta vía.

Dentro de los factores de crecimiento encontramos el **Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β)**, además de su función en la regulación del desarrollo muscular descrita, juega un papel en la respuesta inmunitaria, pues está descrita su función inmunosupresora y antiinflamatoria. De hecho, es importante en la resolución de la inflamación y regreso al estado "normal" (homeostasis). La **serin proteasa A1 (HtrA1)** es una enzima que participa en el proceso inflamatorio inhibiendo las señales mandadas por la familia de proteínas del TGF- β (Oka et al., 2004), haciendo que persista la activación inmunitaria y favoreciendo el daño tisular. Recientemente (Lorenzi et al., 2016), se encontró que los niveles séricos de HtrA1 eran más altos en pacientes mayores con fragilidad muscular en comparación con controles sanos, por lo que se ha propuesto esta enzima como posible marcador de trastornos musculoesqueléticos. Como inconveniente, este biomarcador no resultaría específico de la sarcopenia, puesto que la HtrA1 juega un papel en la progresión de otros procesos patológicos, que incluyen la degeneración macular, la enfermedad de Alzheimer, la osteoartritis, la preeclampsia y las enfermedades periodontales.

Marcadores de daño oxidativo

El músculo esquelético consume una gran cantidad de oxígeno y puede generar una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ERO y ERN). Las especies reactivas derivadas del oxígeno normalmente se producen durante los procesos metabólicos de la célula, principalmente durante la respiración en las mitocondrias, además de poder ser inducidas por factores externos como las radiaciones y tóxicos ambientales (Phaniendra, Jestadi y Periyasamy, 2015). El desbalance entre la generación de radicales libres y los sistemas antioxidantes del organismo puede producir daño oxidativo a diversos macrocomponentes de la célula, como los lípidos, los carbohidratos, las proteínas y los ácidos nucleicos. La acumulación de EROs ha demostrado ser un determinante común en la pérdida tanto de cantidad como de estructura muscular a través de varios mecanismos (Powers et al., 2015; Gomes et al., 2017). En primer lugar, conforme avanza en envejecimiento, las defensas antioxidantes se ven comprometidas y la acumulación de EROs induce modificaciones post transcripcionales, las cuales pueden ser usadas como biomarcadores de estrés oxidativo. Algunos procesos que se ven afectados son la nitración y nitrosilación, la carbonilación, y la glicación (Baumann et al., 1985). En segundo lugar, los EROs también contribuyen a la sarcopenia incrementando la proteólisis y disminuyendo la síntesis de proteína, conduciendo a una reducción a la cantidad de masa muscular (Powers et al., 2011)

La **carbonilación** es uno de los muchos tipos de modificaciones post-traduccionales que puede sufrir una proteína. Las **proteínas carboniladas (PC)** se generan por oxidación de varias cadenas de aminoácidos, por la formación de aductos de la reacción de Michael entre residuos de lisina, histidina y cisteína y aldehídos α,β -insaturados, así como por glicosidación/glicoxidación de grupos amino de lisina que forman **productos finales avanzados de glicosidación (AGEs)**. La formación de compuestos carbonílicos es el marcador más ampliamente usado para la comprobación del **daño oxidativo de las proteínas** tanto in vitro como in vivo, debido a la estabilidad química de las proteínas (Sembra et al., 2007). En el estudio de Beltran Valls et al., (2015) investigó el vínculo entre el envejecimiento humano y los marcadores de estrés oxidativo, y también su relación con la masa muscular y la fuerza comparando la cantidad de PC en el músculo esquelético de adultos jóvenes y ancianos sarcopénicos y no sarcopénicos. Se comprobó que en los individuos ancianos se encontraba un aumento de carbonilo proteico mitocondrial (aunque no miofibrilar o sarcoplasmático), independientemente de la sarcopenia. Por otro lado, los análisis revelaron que la abundancia de carbonilo de la proteína mitocondrial se correlacionó **negativamente** con la fuerza muscular, pero no con la masa muscular, por lo que se concluyó que el aumento de PC no es un sello distintivo de la sarcopenia per se.

Los EROs también tiene acción sobre los ácidos grasos ω -6- poli-insaturados (ácidos araquidónico, linoleico y linolénico), formando **4-hidroxi-2-nonenal (HNE)** un aldehído reactivo de gran toxicidad. El HNE tiene una actividad biológica alta y experimenta varias reacciones con proteínas, péptidos, fosfolípidos y ácidos nucleicos, exhibiendo numerosos efectos citotóxicos, mutagénicos y genotóxicos, como por ejemplo la inhibición de la síntesis de proteínas y ADN, entre otros (Uchida, 2003). HNE puede ser un mediador de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo, la proliferación celular y las vías de señalización (Mañón, Garrido y Núñez, 2016). Según los estudios de Coto Montes et al., 2017, los niveles elevados de HNE en plasma

están asociados con la sarcopenia en sujetos de edad avanzada, por lo que este aumento puede ser utilizado como indicativo de la enfermedad.

Los **productos finales de glicación avanzada** (*advanced glycation end products, AGEs*) son un grupo heterogéneo de moléculas generadas por medio de reacciones no enzimáticas de glicación y de oxidación de proteínas (como la lisina y arginina), lípidos y ácidos nucleicos. La acción de los azúcares reductores produce **alteraciones permanentes** en estas moléculas, alterando no sólo sus **características físicas**, sino también su **función biológica**. Los principales AGE incluyen hidroimidazolona, carboximetil-lisina, pentosidina y glucosapano. La activación de la vía de los AGE puede dañar las células modificando la regulación de la transcripción génica, la señalización entre la matriz y otras células y proteínas sanguíneas (p. Ej., Albúmina), haciendo que se unan a los receptores AGE (RAGE) en los macrófagos y **aumente** así la producción de **factores de crecimiento y citocinas proinflamatorias** (Sembra et al., 2007). El colágeno puede ser modificado por los AGEs, los cuales hacen que se formen ligamientos cruzados entre el colágeno y proteínas séricas, como lipoproteínas de baja densidad, albúmina o inmunoglobulinas, provocando un **incremento en su rigidez y la dureza**, y una **disminución en la flexibilidad**. Hay un aumento dependiente de la edad en los niveles de AGE en suero, si bien situaciones como el aumento persistente de la glucosa en sangre acelera su producción y acumulación (Sembra et al., 2007). En un estudio de Dalal et al., 2009 se concluyó que las mujeres con **altas concentraciones de AGEs** en suero tenían **mayor debilidad muscular**, si bien también se expuso que se necesitan más estudios para determinar si los AGE están asociados con el rendimiento físico y la discapacidad en los adultos mayores. Como inconveniente, hay que tener en cuenta el hecho de que los niveles de AGEs puede elevarse por otras causas además del envejecimiento como por ejemplo en la diabetes mellitus (Cohen SEN, 2011).

La **3-nitrotirosina (3-NT)** es un producto de la **nitración** de tirosina mediado por especies reactivas del nitrógeno y es considerado un marcador estable de **estrés oxidativo** dependiente del **óxido nítrico (NO)** (Mohiuddin et al, 2006). En el estudio de Murakami et al., (2012), se observó que el 3-NT se acumulaba en proteínas específicas de las mitocondrias y que además, el 3-NT en proteínas mixtas se correlacionaba **negativamente** con la masa muscular. Por lo tanto, el 3-NT acumulativo en la proteína del músculo esquelético parece estar asociado con la **pérdida muscular** relacionada con la edad. Por otra parte, también se concluyó que las proteínas mitocondriales son más propensas a la nitración durante el envejecimiento y el estrés nutricional.

Marcadores de disfunción de las uniones neuromusculares (UNM)

Uno de los mecanismos más investigados involucrados en la patogénesis de la sarcopenia es la **degeneración neuromuscular**. Con el envejecimiento, el ciclo dinámico de denervación-reinervación de las fibras musculares comienza a **fallar** y se produce una **atrofia de las fibras musculares**, principalmente **tipo II** (rápido y glucolítico), con una **disminución gradual en tamaño y volumen** acompañada de un **reemplazo muscular por grasa** y tejido conectivo, con su consiguiente acumulación dentro del músculo. Además, se produce una **disminución del número de unidades motoras alfa** de la médula espinal y una pérdida

neuronal progresiva y probablemente irreversible, que también involucra neuronas motoras (Gonzalez-Freire et al., 2014)

Las **uniones neuromusculares (UNM)** son la interfaz sináptica entre una rama de una neurona motora y las células musculares. Puesto que estas uniones están involucradas en la transducción de potenciales de acción muscular, juegan un **papel clave** en el **deterioro neuromuscular** que ocurre con el envejecimiento y su disfunción parece estar asociada en gran medida con la sarcopenia, llevando a la fatiga neuromuscular durante el ejercicio y a una respuesta reducida al entrenamiento físico relacionada con la edad (Rudolf et al, 2014)

La **UNM** se compone de tres elementos: presináptico (área terminal del nervio motor), intrasináptico (lámina basal sináptica), y componentes postsinápticos (fibra muscular y membrana muscular). Con el **envejecimiento**, se reducen tanto el área terminal nerviosa como el número de pliegues postsinápticos, lo que conduce a un **deterioro funcional en la respuesta postsináptica de la UNM** (Punga y Ruegg, 2012).

Por otro lado, las **mitocondrias** de las neuronas motoras también sufren alteraciones asociadas al envejecimiento. García, Fernández y Solas en su estudio de 2013 demostraron que mitocondrias en las **UNM** se reducen numéricamente con la edad y tienden a mostrar signos de degeneración (disrupción de las crestas, hinchazón, formación de megamitocondrias debido a múltiples fusiones entre mitocondrias adyacentes), lo que conduce a altos niveles de daño oxidativo, disminución del número de vesículas sinápticas y en consecuencia **menor cantidad de neurotransmisores liberados durante la despolarización**.

Al formularse la hipótesis del origen neurológico de la sarcopenia, una nueva perspectiva sobre los biomarcadores de sarcopenia puede centrarse en la disfunción de las uniones neuromusculares.

La **Agrina** es un proteoglicano sintetizado en las neuronas motoras, transportado a lo largo de los axones y liberado en la lámina basal sináptica de la unión neuromuscular, donde induce el ensamblaje del aparato postsináptico, incluida la agrupación de receptores de acetilcolina y la estabilización de las estructuras presinápticas (Stephan et al., 2008). Esta proteína es, por lo tanto, fundamental para la formación y estabilización de la **UNM**. La escisión proteolítica de la Agrina en las **UNM** por neurotripsinas produce un **fragmento C-terminal de 22 kDa (CAF)**, que se libera en la circulación y puede detectarse en el suero humano.

Dos estudios de 2013 (Hettwer et al.; Drey et al.) comprobaron la relación entre el **aumento en suero de la CAF y la sarcopenia**. Los resultados del estudio de Hettwer et al mostraron que de todos los pacientes con sarcopenia, el 40% tenía **niveles elevados de CAF** en sangre en comparación con los controles sanos, probando el papel patogénico del sistema agrina/neurotripsina en pacientes con sarcopenia lo que sugieren la existencia de una forma específica de sarcopenia dependiente de agrina para la cual la CAF podría convertirse en un biomarcador y un nuevo objetivo para las intervenciones terapéuticas.

En el estudio de Drey et al. los ancianos varones mostraron una fuerte **correlación** entre la concentración sérica de **CAF** y la **masa muscular apendicular**, mientras que este no fue el caso en las mujeres. Se concluyó

que la disminución de la masa muscular parece ser un proceso asociado a la CAF en los hombres, mientras que la situación en las mujeres puede ser más compleja y multifactorial.

Más tarde, otros estudios (Marzetti et al., 2014; Landi et al., 2016) también han demostrado que los niveles séricos de CAF son significativamente más altos en pacientes sarcopénicos en comparación con pacientes no sarcopénicos, independientemente de la edad, el sexo y varias variables clínicas, funcionales, antropométricas y bioquímicas.

Así pues, la determinación de los niveles séricos de CAF parece ser un potencial marcador para identificar la sarcopenia y predecir el riesgo de resultados adversos para la salud.

La **proteína SNARE asociada a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP25)** puede representar una vía prometedora para explorar los mecanismos moleculares y celulares que regulan la homeostasis muscular y concurrir en el perfil biológico de la sarcopenia. La SNAP25 es una proteína codificada por el gen SNAP25 en humanos que se acumula en la membrana plasmática de las terminaciones nerviosas motoras en las **UNM**. Esta proteína desempeña un papel central en la **regulación de la exocitosis de vesículas sinápticas de neurotransmisores**, inhibiendo la función de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) y reduciendo la capacidad de respuesta a la despolarización (Pozzi et al., 2008).

La **reducción** en los niveles de esta proteína afecta **negativamente la función sináptica** (Antonucci et al., 2013) y estudios demuestran que esta disminución está relacionada con enfermedades vinculadas con la edad como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la diabetes (Al-Daghri, 2016; Guerini et al., 2014).

En el estudio de Shen et al. de 2014 se comprobó cómo la transmisión neuromuscular se veía comprometida en presencia de una mutación en el gen SNAP25b que inhibe la exocitosis de vesículas sinápticas.

En el estudio de Corradini et al. de 2014, se usaron ratones heterocigotos SNAP-25 (+/-) para investigar en qué medida la reducción de los niveles de esta proteína afecta la función de la red neuronal y el comportamiento del ratón. Las reducciones de los niveles de SNAP-25 se asociaron con un deterioro del aprendizaje asociativo y la memoria y una disminución de la fuerza neuromuscular.

Por el papel del complejo SNARE y, en particular, SNAP25, en los mecanismos que regulan la homeostasis de las **UNM**, la vía SNAP25 podría representar una nueva pieza que enriquezca el panel de biomarcadores establecidos de sarcopenia.

La **proteína de choque térmico extracelular 72 (Hsp72)** pertenece a la familia de las proteínas de choque térmico (Hsp, del inglés *Heat Shock Proteins*), las cuales son producidas por las células de organismos tanto unicelulares como pluricelulares cuando se encuentran bajo condiciones estresantes. Las Hsp son unas proteínas que se encuentran muy conservadas en la historia evolutiva de todos los seres vivos, puesto que aparecen con función y estructura muy similar en archaea, bacterias, levaduras, plantas y animales.

En el estudio de Ogawa et al. en 2012 se evaluaron los niveles plasmáticos de Hsp72 en personas de edad avanzada para investigar su posible interacción con la sarcopenia. En el estudio, se analizaron muestras de sangre de un total de 665 habitantes de la comunidad japonesa de entre 65 y 96 años para determinar los niveles de Hsp72 en plasma, así como también se les sometió a un examen médico integral, incluyendo pruebas psicológicas y de aptitud física. Se encontró que los niveles circulantes más altos de HSP72 en plasma estaban asociados con una masa muscular más baja, una fuerza de agarre más débil y una velocidad de caminata más lenta

En el estudio de Asea et al. de 2000 se reveló que la Hsp70 estaba relacionada con la inflamación, pues aumentaba la expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) en monocitos humanos. Además, se cree que este mediador está relacionado con la supervivencia de las motoneuronas y puede actuar promoviendo su apoptosis (Robinson et al., 2005).

Aunque los mecanismos exactos por los cuales Hsp72 afecta a la homeostasis muscular no se comprenden completamente y la fisiopatología subyacente en el contexto de la sarcopenia actualmente no está clara, la Hsp72 en plasma puede ser un potencial biomarcador o predictor de sarcopenia en personas de edad avanzada.

ESTUDIO DE KWAK ET AL. (2018). “PREDICCIÓN DE SARCOPENIA UTILIZANDO UNA COMBINACIÓN DE MÚLTIPLES BIOMARCADORES SÉRICOS”

En el estudio de Kwak et al. realizado en Seúl en 2018 se realizó un análisis comparativo de biomarcadores potenciales entre adultos residentes en asilos con sarcopenia y ancianos sin sarcopenia con el objetivo de identificar biomarcadores séricos múltiples. El objetivo era crear un posible panel de biomarcadores pues, teniendo en cuenta la variedad en los mecanismos potencialmente involucrados en la patogénesis de la sarcopenia, se cree que ningún biomarcador único podría diagnosticar con precisión este estado.

Los sujetos, todos ellos de 60 años o más, se clasificaron clínicamente como sarcopenia moderada de acuerdo a las recomendaciones por el Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS). En total, 50 sujetos sarcopénicos y 46 sujetos normales participaron en el estudio. Se recogieron muestras de sangre en tubos separadores de suero, se congelaron y se almacenaron hasta el análisis de biomarcadores.

En el estudio se examinaron 21 candidatos a biomarcadores seleccionados mediante la búsqueda en la literatura existente. En este panel se incluyeron las proteínas relacionadas con la función o el metabolismo del músculo esquelético y las **citocinas** derivadas de los músculos (**mioquinas**). Los candidatos seleccionados fueron la **enzima convertidora de angiotensina (ECA)**, el **factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)**, el **procolágeno tipo III N péptido terminal (P3NP)**, el **factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21)**, la **miostatina**, el **factor de diferenciación de crecimiento 11 (GDF11)**, el **“meteorin-like” (METRNL)**, el **factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)**, la **proteína de unión a ácidos grasos 3 (FABP3)**, el **factor neurotrófico ciliar (CNTF)**, la **proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC)**, el **factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**, el **factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)**, las **interleucina 6 (IL-6)**, **8 (IL-8)**, **10 (IL-10)**, **15 (IL-15)** y **1 β (IL-1 β)**, la **proteína quimiotáctica de monocitos 1**

(MCP-1), el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF β 1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Entre los candidatos investigados, se seleccionaron **IL-6, SPARC, MIF** e **IGF-1** para su análisis como biomarcadores potenciales para la sarcopenia, por ser sus niveles séricos **significativamente diferentes** entre los ancianos normales y los sarcopénicos. Los niveles séricos de IL-6, SPARC y MIF fueron mayores en la sarcopenia que en el grupo normal. Por el contrario, los niveles séricos de IGF-1 fueron más bajos en el grupo con sarcopenia.

Con estos cuatro biomarcadores se desarrolló una **puntuación de riesgo única** mediante la combinación de las mediciones de sus niveles séricos multiplicados por el coeficiente de regresión logística de cada uno (Puntuación de riesgo = \sum coeficiente de regresión logística del biomarcador \times nivel sérico del biomarcador).

Posteriormente, los sujetos **se dividieron en dos grupos** (alto y bajo riesgo de sarcopenia) utilizando el valor de corte medio de las puntuaciones de riesgo para todos los sujetos como umbral.

La frecuencia de sarcopenia clínicamente identificada fue **significativamente mayor** en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo, lo que indica que el análisis de biomarcadores **es eficaz** para diagnóstico clínico de sarcopenia.

Ninguno de los cuatro biomarcadores analizados en este estudio fueron apropiados como biomarcadores **únicos** para el diagnóstico de sarcopenia, pues a pesar de las significativas diferencias en los niveles séricos entre los pacientes normales y sarcopénicos, ninguno alcanzó valores de corte óptimos en los que tanto la sensibilidad como la especificidad fueran de más del 70%. Sin embargo, la **combinación** de las mediciones de biomarcadores en un único puntaje de riesgo sí demostró tener precisión en el diagnóstico de sarcopenia. Se demostró así que la **combinación de varios biomarcadores** se pueden utilizar de manera **efectiva** para el diagnóstico temprano de la sarcopenia antes de la manifestación clínica de síntomas, como debilidad, discapacidad, caídas, pérdida de independencia y fragilidad.

Los autores del trabajo cerraron el trabajo con la siguiente conclusión: “A pesar de las limitaciones del estudio actual, nuestros resultados respaldan claramente un nuevo enfoque innovador en el diagnóstico molecular y el pronóstico de la sarcopenia utilizando múltiples biomarcadores” y afirmaron que sus resultados “proporcionan un paso para comprender mejor los mecanismos subyacentes a la sarcopenia e identificar nuevos objetivos terapéuticos para mejorar la salud y la calidad de la vida en los ancianos”.

Los biomarcadores múltiples para el diagnóstico efectivo de la sarcopenia no se limitan a los cuatro evaluados en este estudio. **Son necesarios más investigaciones** que estudien las combinaciones óptimas de nuevos biomarcadores específicos que excluyan la posibilidad de interferencia con otras enfermedades.

Los resultados de este estudio abren la puerta a futuros estudios longitudinales que sirvan para determinar si el análisis de múltiples biomarcadores puede emplearse no solo para el diagnóstico precoz sino también

para evaluar las intervenciones terapéuticas y el pronóstico antes de los cambios en la masa muscular, la fuerza o la función.

VII. Conclusiones

La sarcopenia, definida como la pérdida progresiva de masa muscular con el envejecimiento, representa un importante problema de salud pública, ya que está estrechamente relacionada con una condición de fragilidad y, por lo tanto, de discapacidad. El impacto sanitario que tiene la sarcopenia es importante no solo en términos de morbilidad, discapacidad y mortalidad, sino también en relación con el gasto sanitario, el cual podría verse reducido aplicando estrategias para prevenir y revertir esta condición. A tenor de las futuras perspectivas demográficas que implican un envejecimiento poblacional progresivo, en especial en los países desarrollados, las implicaciones economicosanitarias de la sarcopenia serán cada vez mayores.

Hasta ahora, la identificación de sarcopenia y fragilidad se ha basado en parámetros clínicos, funcionales y de imagen. Como alternativa a estos métodos de diagnóstico tradicionales, se está estudiando el uso de marcadores biológicos sensibles, específicos y fáciles de detectar para identificar y caracterizar esta condición. Aunque algunos estudios han asociado biomoléculas circulantes o tisulares con sarcopenia, la evaluación de dichos mediadores aún no se ha incorporado a la práctica clínica, en parte porque ningún estudio ha encontrado un biomarcador "estándar de oro" que prediga de manera confiable el deterioro funcional en ancianos.

Los cambios relacionados con la edad en el músculo esquelético son el resultado de una serie de complejas interacciones entre factores que incluyen alteraciones de la unión neuromuscular, el sistema endocrino, los factores de crecimiento y la función y recambio de proteínas musculares, entre otros. Dada la naturaleza multifactorial de la sarcopenia, la determinación y validación de un panel de múltiples mediadores circulantes o tisulares puede representar la estrategia óptima para identificar la sarcopenia en las personas mayores e integrar mediciones bioquímicas específicas en la evaluación clínica de la enfermedad. Con ello se podrían poner en marcha tratamientos tempranos y prevenir o retrasar los resultados adversos para la salud que generan una gran carga para los pacientes y los sistemas de salud.

La falta de un consenso sobre cuáles son los mejores marcadores para la sarcopenia indica que es necesario seguir haciendo estudios en este campo, no solo a nivel de marcadores proteicos como se ha centrado este trabajo, sino también en otro tipo de moléculas como lípidos o ácidos nucleicos.

VIII. Conclusions

Sarcopenia, defined as the progressive loss of muscle mass with aging, means an important public health problem, since it is closely related to a condition of fragility and, therefore, of disability. The health impact of sarcopenia is important not only in terms of morbidity, disability and mortality, but also regarding health spending, which could be reduced by applying strategies to prevent and reverse this condition. Given the

future demographic perspectives that imply a progressive population aging, especially in developed countries, the economic-sanitary implications of sarcopenia will be increasingly greater.

So far, the identification of sarcopenia and frailty has been based on clinical, functional and imaging parameters. As an alternative to these traditional diagnostic methods, the use of specific, sensitive and easy-detect biological markers to identify and characterize this condition is being studied. Although some circulating or tissular biomolecules (proteins, lipids, nucleic acids) have been associated with sarcopenia and/or frailty, the assessment of such mediators has not yet been incorporated into clinical practice, partly cause there is not a “gold standard” biomarker that reliably predicts functional impairment in older adults.

Age-related changes in skeletal muscle are the result of a series of complex interactions between factors including alterations of the neuromuscular junction, the endocrine system, growth factors, and muscle protein function and turnover, among others. Given the multifactorial nature of sarcopenia, the determination and validation of a panel of multiple circulating or tissue mediators may represent the optimal strategy to identify sarcopenia in older people and to integrate specific biochemical measurements in the clinical evaluation of the disease. Consequently, early treatments could be initiated in order to prevent or delay adverse health outcomes that place a great burden on patients and health systems.

The lack of consensus on which are the best markers for sarcopenia indicates that it is necessary to continue making studies in this field, not only about protein markers as this work has focused, but also on other types of molecules such as lipids or nucleic acids.

IX. Valoración personal

La realización de este trabajo ha supuesto para mí un reto personal de superación y concentración que no había realizado hasta ahora. La exactitud y el detalle con el que hay que elaborar un un trabajo tan importante como el Trabajo de Fin de Grado hace que haya que esforzarse al 100% para conseguir unos resultados sólidos.

Al principio, seguramente al igual que todos mis compañeros me encontraba un poco perdida en algunos aspectos. La falta de familiarización con los instrumentos de trabajo como por ejemplo PubMed, fue causa de frustración al principio. Sin embargo, quiero agradecer a mis tutoras el tiempo que han invertido en ayudarme y enseñarme métodos y trucos para la superación del trabajo que desconocía.

Como conclusión, creo que he sabido adaptarme bastante bien al cambio de metodología del trabajo y que los resultados conseguidos tras la elaboración del trabajo son satisfactorios. Este trabajo me ha servido para desarrollar y afianzar mis habilidades, tanto individuales como de trabajo en grupo y también para conocer en profundidad una enfermedad de gran importancia en nuestra sociedad y que puede llegar a afectarme a mí o a mi familia en el futuro.

X. Bibliografía.

- ▶ Abellan van Kan, G., Rolland, Y., Andrieu, S., Bauer, J., Beauchet, O., Bonnefoy, M., Cesari, M., Donini, L. M., Gillette Guyonnet, S., Inzitari, M., Nourhashemi, F., Onder, G., Ritz, P., Salva, A., Visser, M. y Vellas, B. (2009). "Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force". *The journal of nutrition, health & aging*, 13(10), pp. 881–889. DOI: 10.1007/s12603-009-0246-z
- ▶ Abreu, E. L., Cheng, A. L., Kelly, P. J., Chertoff, K., Brotto, L., Griffith, E., Kinder, G., Uridge, T., Zachow, R. y Brotto, M. (2014). "Skeletal muscle troponin as a novel biomarker to enhance assessment of the impact of strength training on fall prevention in the older adults". *Nursing research*, 63(2), pp. 75–82. DOI: 10.1097/NNR.000000000000018
- ▶ Adams G. R. (2000). "Insulin-like growth factor in muscle growth and its potential abuse by athletes". *British journal of sports medicine*, 34(6), pp. 412–413. DOI: 10.1136/bjsm.34.6.412
- ▶ Al Snih, S., Markides, K. S., Ottenbacher, K. J. y Raji, M. A. (2004). "Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period". *Aging clinical and experimental research*, 16(6), pp. 481–486. DOI: 10.1007/BF03327406
- ▶ Al-Daghri, N. M., Costa, A. S., Alokail, M. S., Zanzottera, M., Alenad, A. M., Mohammed, A. K., Clerici, M. y Guerini, F. R. (2016). "Synaptosomal Protein of 25 kDa (Snap25) Polymorphisms Associated with Glycemic Parameters in Type 2 Diabetes Patients". *Journal of diabetes research*, 2016, 8943092. DOI: 10.1155/2016/8943092
- ▶ Amirouche, A., Durieux, A. C., Banzet, S., Koulmann, N., Bonnefoy, R., Mouret, C., Bigard, X., Peinnequin, A. y Freyssenet, D. (2009). "Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle". *Endocrinology*, 150(1), pp. 286–294. DOI: 10.1210/en.2008-0959
- ▶ Antonucci, F., Corradini, I., Morini, R., Fossati, G., Menna, E., Pozzi, D., Pacioni, S., Verderio, C., Bacci, A. y Matteoli, M. (2013). "Reduced SNAP-25 alters short-term plasticity at developing glutamatergic synapses". *EMBO reports*, 14(7), pp. 645–651. DOI: 10.1038/embor.2013.75
- ▶ Antunes, A. C., Araújo, D. A., Veríssimo, M. T. y Amaral, T. F. (2017). "Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study". *Nutrition & dietetics: the journal of the Dietitians Association of Australia*, 74(1), pp. 46–50. DOI: 10.1111/1747-0080.12287
- ▶ Asea, A., Kraeft, S. K., Kurt-Jones, E. A., Stevenson, M. A., Chen, L. B., Finberg, R. W., Koo, G. C. y Calderwood, S. K. (2000). "HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine". *Nature medicine*, 6(4), pp. 435–442. DOI: 10.1038/74697
- ▶ Baker, N. L., Mörgelin, M., Peat, R., Goemans, N., North, K. N., Bateman, J. F. y Lamandé, S. R. (2005). "Dominant collagen VI mutations are a common cause of Ullrich congenital muscular dystrophy". *Human molecular genetics*, 14(2), pp. 279–293. DOI: 10.1093/hmg/ddi025
- ▶ Bauer, J., Biolo, G., Cederholm, T., Cesari, M., Cruz-Jentoft, A. J., Morley, J. E., Phillips, S., Sieber, C., Stehle, P., Teta, D., Visvanathan, R., Volpi, E. y Boirie, Y. (2013). "Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group". *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), pp. 542–559. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021

- ▶ Baumann, C. W., Kwak, D., Liu, H. M. y Thompson, L. V. (2016). "Age-induced oxidative stress: how does it influence skeletal muscle quantity and quality?". *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 121(5), pp. 1047–1052. DOI: 10.1152/jappphysiol.00321.2016
- ▶ Beaudart, C., Zaaria, M., Pasleau, F., Reginster, J. Y. y Bruyère, O. (2017). "Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis". *PLoS one*, 12(1), e0169548. DOI: 10.1371/journal.pone.0169548
- ▶ Beltran Valls, M. R., Wilkinson, D. J., Narici, M. V., Smith, K., Phillips, B. E., Caporossi, D. y Atherton, P. J. (2015). "Protein carbonylation and heat shock proteins in human skeletal muscle: relationships to age and sarcopenia". *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(2), pp. 174–181. DOI: 10.1093/gerona/glu007
- ▶ Berry, S. D., Ramachandran, V. S., Cawthon, P. M., Gona, P., McLean, R. R., Cupples, L. A. y Kiel, D. P. (2013). "Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study". *The Journal of frailty & aging*, 2(3), pp. 129–134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828748/> [Consultado 18-06-2020].
- ▶ Bistran, B. (2007). "Systemic response to inflammation". *Nutrition reviews*, 65(12 Pt 2), S170–S172. DOI: 10.1301/nr.2007.dec.s170-s172
- ▶ Cawthon, P. M., Blackwell, T., Cummings, S. R., Orwoll, E. S., Duchowny, K. A., Ensrud, K. E., Cauley, J. A. y Evans, W. J. (2019). "THE ASSOCIATION BETWEEN D3CR MUSCLE MASS AND MORTALITY IN COMMUNITY-DWELLING OLDER MEN". *Innovation in Aging*, 3(Suppl 1), S84. DOI: 10.1093/geroni/igz038.324
- ▶ Cawthon, P. M., Lui, L. Y., Taylor, B. C., McCulloch, C. E., Cauley, J. A., Lapidus, J., Orwoll, E. y Ensrud, K. E. (2017). "Clinical Definitions of Sarcopenia and Risk of Hospitalization in Community-Dwelling Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study". *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(10), pp. 1383–1389. DOI: 10.1093/gerona/glw327
- ▶ Cesari, M., Penninx, B. W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., Rhys Williams, G., Guralnik, J. M. y Ferrucci, L. (2004). "Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study". *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 59(3), pp. 242–248. DOI: 10.1093/gerona/59.3.m242
- ▶ Ciciliot, S., Rossi, A. C., Dyar, K. A., Blaauw, B. y Schiaffino, S. (2013). "Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting". *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(10), pp. 2191–2199. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.016
- ▶ Clark, R. V., Walker, A. C., O'Connor-Semmes, R. L., Leonard, M. S., Miller, R. R., Stimpson, S. A., Turner, S. M., Ravussin, E., Cefalu, W. T., Hellerstein, M. K. y Evans, W. J. (2014). "Total body skeletal muscle mass: estimation by creatine (methyl-d3) dilution in humans". *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 116(12), pp. 1605–1613. DOI: 10.1152/jappphysiol.00045.2014
- ▶ Cohen SEN. (2011). "La glicosilación no enzimática: una vía común en la diabetes y el envejecimiento". *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 39(6), pp. 243-246. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31945> [Consultado 19-06-2020].
- ▶ Corradini, I., Donzelli, A., Antonucci, F., Welzl, H., Loos, M., Martucci, R., De Astis, S., Pattini, L., Inverardi, F., Wolfer, D., Caleo, M., Bozzi, Y., Verderio, C., Frassoni, C., Braida, D., Clerici, M., Lipp, H. P., Sala, M. y Matteoli, M. (2014). "Epileptiform activity and cognitive deficits in SNAP-25(+/-) mice are normalized by antiepileptic drugs". *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 24(2), pp. 364–376. DOI: 10.1093/cercor/bhs316

- ▶ Corsi, A.M., Ferrucci, L., Gozzini, A., Tanini, A. and Brandi, M.L. (2002), “Myostatin Polymorphisms and Age-Related Sarcopenia in the Italian Population”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50, pp. 1463-1463. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50376.x
- ▶ Coto Montes, A., Boga, J. A., Bermejo Millo, C., Rubio González, A., Potes Ochoa, Y., Vega Naredo, I., Martínez Reig, M., Romero Rizos, L., Sánchez Jurado, P. M., Solano, J. J., Abizanda, P. y Caballero, B. (2017). “Potential early biomarkers of sarcopenia among independent older adults”. *Maturitas*, 104, pp. 117–122. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.009
- ▶ Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M. y European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). “Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People”. *Age and ageing*, 39 (4), pp. 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034
- ▶ Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M. y Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). “Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis”, *Age and Ageing*, 48 (1), pp. 16-31, DOI: 10.1093/ageing/afy169
- ▶ Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L. K., Fielding, R. A., Martin, F. C., Michel, J. P., Sieber, C., Stout, J. R., Studenski, S. A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M. y Cederholm, T. (2014). “Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS)”. *Age and ageing*, 43(6), pp. 748–759. DOI: 10.1093/ageing/afu115
- ▶ Cuesta, F., Formiga, F., Lopez-Soto, A., Masanes, F., Ruiz, D., Artaza, I., Salvà, A., Serra-Rexach, J. A., Rojano I Luque, X. y Cruz-Jentoft, A. J. (2015). “Prevalence of sarcopenia in patients attending outpatient geriatric clinics: the ELLI study”. *Age and ageing*, 44(5), pp. 807–809. DOI: 10.1093/ageing/afv088
- ▶ Dalal, M., Ferrucci, L., Sun, K., Beck, J., Fried, L. P. y Semba, R. D. (2009). “Elevated serum advanced glycation end products and poor grip strength in older community-dwelling women”. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 64(1), pp. 132–137. DOI: 10.1093/gerona/gln018
- ▶ Delbono O. (2000). “Regulation of excitation contraction coupling by insulin-like growth factor-1 in aging skeletal muscle”. *The journal of nutrition, health & aging*, 4(3), pp. 162–164. PMID: 10936903
- ▶ Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B., Goodpaster, B. H. y Health, Aging, and Body (2009). “Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration”. *The American journal of clinical nutrition*, 90(6), pp. 1579–1585. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28047
- ▶ Dennison, E. M., Sayer, A. A. y Cooper, C. (2017). “Epidemiology of sarcopenia and insight into possible therapeutic targets”. *Nature reviews. Rheumatology*, 13(6), pp. 340–347. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.60
- ▶ Deutz, N. E., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., Boirie, Y., Bopsy-Westphal, A., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Krznarić, Z., Nair, K. S., Singer, P., Teta, D., Tipton, K. y Calder, P. C. (2014). “Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group”. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(6), pp. 929–936. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.04.007

- ▶ Doi, T., Makizako, H., Tsutsumimoto, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Makino, K., Suzuki, T., y Shimada, H. (2018). "Association between Insulin-Like Growth Factor-1 and Frailty among Older Adults". *The journal of nutrition, health & aging*, 22(1), pp. 68–72. DOI: 10.1007/s12603-017-0916-1
- ▶ Dos Santos, L., Cyrino, E. S., Antunes, M., Santos, D. A. y Sardinha, L. B. (2017). "Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function". *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 8(2), pp. 245–250. DOI: 10.1002/jcsm.12160
- ▶ Drey, M., Sieber, C. C., Bauer, J. M., Uter, W., Dahinden, P., Fariello, R. G., Vrijbloed, J. W. y FiAT intervention group (2013). "C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction". *Experimental gerontology*, 48(1), pp. 76–80. DOI: 10.1016/j.exger.2012.05.021
- ▶ Duscha, B. D., Schulze, P. C., Robbins, J. L. y Forman, D. E. (2008). "Implications of chronic heart failure on peripheral vasculature and skeletal muscle before and after exercise training". *Heart failure reviews*, 13(1), pp. 21–37. DOI: 10.1007/s10741-007-9056-8
- ▶ Ethgen, O., Beaudart, C., Buckinx, F., Bruyère, O. y Reginster, J. Y. (2017). "The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action". *Calcified tissue international*, 100(3), pp. 229–234. DOI: 10.1007/s00223-016-0220-9
- ▶ Ferrell, R. E., Conte, V., Lawrence, E. C., Roth, S. M., Hagberg, J. M. y Hurley, B. F. (1999). "Frequent sequence variation in the human myostatin (GDF8) gene as a marker for analysis of muscle-related phenotypes". *Genomics*, 62(2), pp. 203–207. DOI: 10.1006/geno.1999.5984
- ▶ García, M. L., Fernández, A. y Solas, M. T. (2013). "Mitochondria, motor neurons and aging". *Journal of the neurological sciences*, 330(1-2), pp. 18–26. DOI: 10.1016/j.jns.2013.03.019
- ▶ Gea, J., Pascual, S., Casadevall, C., Orozco-Levi, M. y Barreiro, E. (2015). "Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings". *Journal of thoracic disease*, 7(10), E418–E438. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04
- ▶ Goates, S., Du, K., Arensberg, M. B., Gaillard, T., Guralnik, J. y Pereira, S. L. (2019). "Economic Impact of Hospitalizations in US Adults with Sarcopenia". *The Journal of frailty & aging*, 8(2), pp. 93–99. DOI: 10.14283/jfa.2019.10
- ▶ Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M., Lima, A., Okoshi, K. y Okoshi, M. P. (2017). "Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise". *Oncotarget*, 8(12), pp. 20428–20440. DOI: 10.18632/oncotarget.14670
- ▶ Gonzalez-Freire, M., de Cabo, R., Studenski, S. A. y Ferrucci, L. (2014). "The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle". *Frontiers in aging neuroscience*, 6, pp. 208. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00208
- ▶ Guerini, F. R., Agliardi, C., Sironi, M., Arosio, B., Calabrese, E., Zanzottera, M., Bolognesi, E., Ricci, C., Costa, A. S., Galimberti, D., Griffanti, L., Bianchi, A., Savazzi, F., Mari, D., Scarpini, E., Baglio, F., Nemni, R. y Clerici, M. (2014). "Possible association between SNAP-25 single nucleotide polymorphisms and alterations of categorical fluency and functional MRI parameters in Alzheimer's disease". *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 42(3), pp. 1015–1028. DOI: 10.3233/JAD-140057
- ▶ Hettwer, S., Dahinden, P., Kucsera, S., Farina, C., Ahmed, S., Fariello, R., Drey, M., Sieber, C. C. y Vrijbloed, J. W. (2013). "Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients". *Experimental gerontology*, 48(1), pp. 69–75. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.002

- ▶ Hull, H., He, Q., Thornton, J., Javed, F., Allen, L., Wang, J., Pierson, R. N., Jr. y Gallagher, D. (2009). “iDXA, Prodigy, and DPXL dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans: a cross-calibration study”. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 12(1), pp. 95–102. DOI: 10.1016/j.jocd.2008.09.004
- ▶ Ishii, S., Tanaka, T., Shibasaki, K., Ouchi, Y., Kikutani, T., Higashiguchi, T., Obuchi, S. P., Ishikawa-Takata, K., Hirano, H., Kawai, H., Tsuji, T. y Iijima, K. (2014). “Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults”. *Geriatrics & gerontology international*, 14 Suppl 1, pp. 93–101. DOI: 10.1111/ggi.12197
- ▶ Janssen, I., Heymsfield, S. B., Baumgartner, R. N. y Ross, R. (2000). “Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis”. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 89(2), pp. 465–471. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.2.465
- ▶ Janssen, I., Shepard, D. S., Katzmarzyk, P. T. y Roubenoff, R. (2004). “The healthcare costs of sarcopenia in the United States”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(1), pp. 80–85. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52014.x
- ▶ Kalyani, R. R., Varadhan, R., Weiss, C. O., Fried, L. P. y Cappola, A. R. (2012). “Frailty status and altered glucose-insulin dynamics”. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 67(12), pp. 1300–1306. DOI: 10.1093/gerona/qlr141
- ▶ Kwak, J. Y., Hwang, H., Kim, S. K., Choi, J. Y., Lee, S. M., Bang, H., Kwon, E. S., Lee, K. P., Chung, S. G. y Kwon, K. S. (2018). “Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers”. *Scientific reports*, 8(1), pp. 8574. DOI: 10.1038/s41598-018-26617-9
- ▶ Landi, F., Calvani, R., Lorenzi, M., Martone, A. M., Tosato, M., Drey, M., D'Angelo, E., Capoluongo, E., Russo, A., Bernabei, R., Onder, G. y Marzetti, E. (2016). “Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: Results from the iSIRENTE study”. *Experimental gerontology*, 79, pp. 31–36. DOI: 10.1016/j.exger.2016.03.012
- ▶ Landi, F., Onder, G., Russo, A., Liperoti, R., Tosato, M., Martone, A. M., Capoluongo, E. y Bernabei, R. (2014). “Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community”. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(3), pp. 539–544. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.07.013
- ▶ Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A. M., Rantanen, T., Guralnik, J. M. y Ferrucci, L. (2003). “Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia”. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 95(5), pp. 1851–1860. DOI: 10.1152/jappphysiol.00246.2003
- ▶ Léger, B., Derave, W., De Bock, K., Hespel, P. y Russell, A. P. (2008). “Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation”. *Rejuvenation research*, 11(1), pp. 163–175B. DOI: 10.1089/rej.2007.0588
- ▶ Lorenzi, M., Lorenzi, T., Marzetti, E., Landi, F., Vetrano, D. L., Settanni, S., Antocicco, M., Bonassi, S., Valdiglesias, V., Bernabei, R. y Onder, G. (2016). “Association of frailty with the serine protease HtrA1 in older adults”. *Experimental gerontology*, 81, pp. 8–12. DOI: 10.1016/j.exger.2016.03.019
- ▶ Malmstrom, T. K. y Morley, J. E. (2013). “SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia”. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), pp. 531–532. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.018
- ▶ Mañon, W., Garrido, G. y Núñez, A.J. (2016). “Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante”. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 4(2), pp. 62-83. Disponible en: <http://>

jppres.com/jppres/biomarcadores-del-estres-oxidativo-en-la-terapia-antioxidante/ [Consultado 22-06-2020].

- ▶ Marzetti, E., Calvani, R., Lorenzi, M., Marini, F., D'Angelo, E., Martone, A. M., Celi, M., Tosato, M., Bernabei, R. y Landi, F. (2014). "Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older hip fractured patients". *Experimental gerontology*, 60, pp. 79–82. DOI: 10.1016/j.exger.2014.10.003
- ▶ Masanes, F., Culla, A., Navarro-Gonzalez, M., Navarro-Lopez, M., Sacanella, E., Torres, B. y Lopez-Soto, A. (2012). "Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain)". *The journal of nutrition, health & aging*, 16(2), pp. 184–187. DOI: 10.1007/s12603-011-0108-3
- ▶ Mesinovic, J., Zengin, A., De Courten, B., Ebeling, P. R. y Scott, D. (2019). "Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship". *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 12, pp. 1057–1072. DOI: 10.2147/DMSO.S186600
- ▶ Mesquita, A., Silva, E., Eickemberg, M., Roriz, A., Barreto-Medeiros, J. y Ramos, L. (2017). "Factors associated with sarcopenia in institutionalized elderly". *Nutrición Hospitalaria*, 34(2), pp. 345-351. DOI: 10.20960/nh.427
- ▶ Mijnders, D. M., Meijers, J. M., Halfens, R. J., ter Borg, S., Luiking, Y. C., Verlaan, S., Schoberer, D., Cruz Jentoft, A. J., van Loon, L. J. y Schols, J. M. (2013). "Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review". *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(3), pp. 170–178. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.10.009
- ▶ Miljkovic, N., Lim, J. Y., Miljkovic, I. y Frontera, W. R. (2015). "Aging of skeletal muscle fibers". *Annals of rehabilitation medicine*, 39(2), pp. 155–162. DOI: 10.5535/arm.2015.39.2.155
- ▶ Mohiuddin, I., Chai, H., Lin, P. H., Lumsden, A. B., Yao, Q. y Chen, C. (2006). "Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system". *The Journal of surgical research*, 133(2), pp. 143–149. DOI: 10.1016/j.jss.2005.10.008
- ▶ Morley J. E. (2008). Sarcopenia: diagnosis and treatment. *"The journal of nutrition, health & aging"*, 12(7), pp. 452–456. DOI: 10.1007/BF02982705
- ▶ Nedergaard, A., Sun, S., Karsdal, M. A., Henriksen, K., Kjær, M., Lou, Y., He, Y., Zheng, Q. y Suetta, C. (2013). "Type VI collagen turnover-related peptides-novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men". *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 4(4), pp. 267–275. DOI: 10.1007/s13539-013-0114-x
- ▶ Ogawa, K., Kim, H. K., Shimizu, T., Abe, S., Shiga, Y. y Calderwood, S. K. (2012). "Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people". *Cell stress & chaperones*, 17(3), pp. 349–359. DOI: 10.1007/s12192-011-0310-6
- ▶ Oka, C., Tsujimoto, R., Kajikawa, M., Koshiba-Takeuchi, K., Ina, J., Yano, M., Tsuchiya, A., Ueta, Y., Soma, A., Kanda, H., Matsumoto, M. y Kawaichi, M. (2004). "HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins". *Development (Cambridge, England)*, 131(5), pp. 1041–1053. DOI: 10.1242/dev.00999
- ▶ Organización de Naciones Unidas (2019) "La población mundial sigue en aumento, aunque sea cada vez más vieja". *Noticias ONU*, 17 de junio 2019, Nueva York. Disponible en: <https://www.un.org/development/desa/es/news/population/world-population-prospects-2019.html> [Consultado 20-06-2020].

- ▶ Organización Mundial de la Salud (2018) “Envejecimiento y salud”. *Noticias de la OMS*, 5 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud> [Consultado 20-06-2020].
- ▶ Paddon-Jones, D. y Leidy, H. (2014). “Dietary protein and muscle in older persons”. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 17(1), pp. 5–11. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000011
- ▶ Pagotto, V. y Silveira, E. A. (2014). “Methods, diagnostic criteria, cutoff points, and prevalence of sarcopenia among older people”. *TheScientificWorldJournal*, 2014, 231312. DOI: 10.1155/2014/231312
- ▶ Pedersen, B. K. y Febbraio, M. A. (2008). “Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6”. *Physiological reviews*, 88(4), pp. 1379–1406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007
- ▶ Pelosi, L., Giacinti, C., Nardis, C., Borsellino, G., Rizzuto, E., Nicoletti, C., Wannenes, F., Battistini, L., Rosenthal, N., Molinaro, M. y Musarò, A. (2007). “Local expression of IGF-1 accelerates muscle regeneration by rapidly modulating inflammatory cytokines and chemokines”. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 21(7), pp. 1393–1402. DOI: 10.1096/fj.06-7690com
- ▶ Perrini, S., Laviola, L., Carreira, M. C., Cignarelli, A., Natalicchio, A. y Giorgino, F. (2010). “The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis”. *The Journal of endocrinology*, 205(3), pp. 201–210. DOI: 10.1677/JOE-09-0431
- ▶ Phaniendra, A., Jestadi, D. B. y Periyasamy, L. (2015). “Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases”. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*, 30(1), pp. 11–26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0
- ▶ Powers, S. K., Ji, L. L., Kavazis, A. N. y Jackson, M. J. (2011). “Reactive oxygen species: impact on skeletal muscle”. *Comprehensive Physiology*, 1(2), pp. 941–969. DOI: 10.1002/cphy.c100054
- ▶ Pozzi, D., Condliffe, S., Bozzi, Y., Chikhladze, M., Grumelli, C., Proux-Gillardeaux, V., Takahashi, M., Franceschetti, S., Verderio, C. y Matteoli, M. (2008). “Activity-dependent phosphorylation of Ser187 is required for SNAP-25-negative modulation of neuronal voltage-gated calcium channels”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(1), pp. 323–328. DOI: 10.1073/pnas.0706211105
- ▶ Punga, A. R. y Ruegg, M. A. (2012). “Signaling and aging at the neuromuscular synapse: lessons learnt from neuromuscular diseases”. *Current opinion in pharmacology*, 12(3), pp. 340–346. DOI: 10.1016/j.coph.2012.02.002
- ▶ Robinson, M. B., Tidwell, J. L., Gould, T., Taylor, A. R., Newbern, J. M., Graves, J., Tytell, M. y Milligan, C. E. (2005). “Extracellular heat shock protein 70: a critical component for motoneuron survival”. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(42), pp. 9735–9745. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1912-05.2005
- ▶ Rodríguez Rejón, A. I. (2017). *Prevalencia de la sarcopenia en personas mayores institucionalizadas y su relación con el estado nutricional “Granada Sarcopenia Study”*. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- ▶ Rolland, Y., Czerwinski, S., Abellan Van Kan, G., Morley, J. E., Cesari, M., Onder, G., Woo, J., Baumgartner, R., Pillard, F., Boirie, Y., Chumlea, W. M. y Vellas, B. (2008). “Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives”. *The journal of nutrition, health & aging*, 12(7), pp. 433–450. DOI: 10.1007/BF02982704

- ▶ Rosenberg I. (1989). "Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons". *The American Journal of Clinical Nutrition*; 50: pp. 1231–1233. DOI: 10.1093/ajcn/50.5.1231
- ▶ Rudolf, R., Khan, M. M., Labeit, S. y Deschenes, M. R. (2014). "Degeneration of neuromuscular junction in age and dystrophy". *Frontiers in aging neuroscience*, 6, pp. 99. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00099
- ▶ Ruiz-Ruiz J., Mesa, J.L., Gutiérrez, A. y Castillo, M.J. (2002). "Hand size influences optimal grip span in women but not in men". *The Journal of hand surgery*, 27(5), pp. 897–901. DOI: 10.1053/jhsu.2002.34315
- ▶ Salvà, A., Serra-Rexach, J. A., Artaza, I., Formiga, F., Rojano I Luque, X., Cuesta, F., López-Soto, A., Masanés, F., Ruiz, D. y Cruz-Jentoft, A. J. (2016). "La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones". *Revista española de geriatría y gerontología*, 51(5), 260–264. DOI: 10.1016/j.regg.2016.02.004
- ▶ Sayer, A. A., Syddall, H., Martin, H., Patel, H., Baylis, D. y Cooper, C. (2008). "The developmental origins of sarcopenia". *The journal of nutrition, health & aging*, 12(7), pp. 427–432. DOI: 10.1007/BF02982703
- ▶ Seibert, M. J., Xue, Q. L., Fried, L. P. y Walston, J. D. (2001). "Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort". *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(8), pp. 1093–1096. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49214.x
- ▶ Semba, R. D., Ferrucci, L., Sun, K., Walston, J., Varadhan, R., Guralnik, J. M. y Fried, L. P. (2007). "Oxidative stress and severe walking disability among older women". *The American journal of medicine*, 120(12), 1084–1089. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.07.028
- ▶ Senior, H.E., Henwood, T.R., Beller, E.M., Mitchell, G.K. y Keogh, J.W.L. (2015). "Prevalence and risk factors of sarcopenia among adults living in nursing homes". *Maturitas*, 82(4), pp. 418–23. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.08.006
- ▶ Sergi, G., De Rui, M., Veronese, N., Bolzetta, F., Berton, L., Carraro, S., Bano, G., Coin, A., Manzato, E. y Perissinotto, E. (2015). "Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults". *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 34(4), 667–673. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.07.010
- ▶ Serra Rexah, J. A. (2006). "Consecuencias clínicas de la sarcopenia". *Nutrición Hospitalaria*, 21(Supl. 3), pp. 46 - 50. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000600007&lng=es&nrm=iso. [Consultado 20-06-2020].
- ▶ Shen, X. M., Selcen, D., Brengman, J. y Engel, A. G. (2014). "Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability". *Neurology*, 83(24), pp. 2247–2255. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001079
- ▶ Steffl, M., Bohannon, R. W., Sontakova, L., Tufano, J. J., Shiells, K. y Holmerova, I. (2017). "Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis". *Clinical interventions in aging*, 12, pp. 835–845. DOI: 10.2147/CIA.S132940
- ▶ Steffl, M., Sima, J., Shiells, K. y Holmerova, I. (2017). "The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE)". *Clinical interventions in aging*, 12, pp. 2003–2007. DOI: 10.2147/CIA.S150826

- ▶ Stenholm, S., Rantanen, T., Heliövaara, M. y Koskinen, S. (2008). “The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation”. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(3), pp. 462–469. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01567.x
- ▶ Stephan, A., Mateos, J. M., Kozlov, S. V., Cinelli, P., Kistler, A. D., Hettwer, S., Rüllicke, T., Streit, P., Kunz, B. y Sonderegger, P. (2008). “Neurotrypsin cleaves agrin locally at the synapse”. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(6), pp. 1861–1873. DOI: 10.1096/fj.07-100008
- ▶ Stitt, T. N., Drujan, D., Clarke, B. A., Panaro, F., Timofeyeva, Y., Kline, W. O., Gonzalez, M., Yancopoulos, G. D. y Glass, D. J. (2004). “The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors”. *Molecular cell*, 14(3), pp. 395–403. DOI: 10.1016/s1097-2765(04)00211-4
- ▶ Tessier, A. J. y Chevalier, S. (2018). “An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline”. *Nutrients*, 10(8), pp. 1099. DOI: 10.3390/nu10081099
- ▶ Thompson, D., Pepys, M. B. y Wood, S. P. (1999). “The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine”. *Structure (London, England : 1993)*, 7(2), pp. 169–177. DOI: 10.1016/S0969-2126(99)80023-9
- ▶ Tosato, M., Marzetti, E., Cesari, M., Saveria, G., Miller, R. R., Bernabei, R., Landi, F. y Calvani, R. (2017). “Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers”. *Aging clinical and experimental research*, 29(1), pp. 19–27. DOI: 10.1007/s40520-016-0717-0
- ▶ Uchida, K. (2003). “4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress”. *Progress in lipid research*, 42(4), pp. 318–343. DOI: 10.1016/s0163-7827(03)00014-6
- ▶ Verdijk, L. B., Koopman, R., Schaart, G., Meijer, K., Savelberg, H. H. y Van Loon, L. J. (2007). “Satellite cell content is specifically reduced in type II skeletal muscle fibers in the elderly”. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 292(1), E151–E157. DOI: 10.1152/ajpendo.00278.2006
- ▶ Verghese, J., Holtzer, R., Oh-Park, M., Derby, C. A., Lipton, R. B. y Wang, C. (2011). “Inflammatory markers and gait speed decline in older adults”. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 66(10), pp. 1083–1089. DOI: 10.1093/gerona/glr099
- ▶ Visser, M., Deeg, D. J., Lips, P., & Longitudinal Aging Study Amsterdam (2003). “Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam”. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(12), pp. 5766–5772. DOI: 10.1210/jc.2003-030604
- ▶ Visser, M., Pahor, M., Taaffe, D. R., Goodpaster, B. H., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Nevitt, M., & Harris, T. B. (2002). “Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study”. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 57(5), M326–M332. DOI: 10.1093/gerona/57.5.m326
- ▶ Whitman, S. A., Wacker, M. J., Richmond, S. R. y Godard, M. P. (2005). “Contributions of the ubiquitin-proteasome pathway and apoptosis to human skeletal muscle wasting with age”. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 450(6), pp. 437–446. DOI: 10.1007/s00424-005-1473-8
- ▶ Willumsen, N., Bager, C. y Karsdal, M. A. (2019). “Matrix Metalloprotease Generated Fragments of Type VI Collagen Have Serum Biomarker Potential in Cancer - A Proof of Concept Study”. *Translational oncology*, 12(5), pp. 693–698. DOI: 10.1016/j.tranon.2019.02.004

XI. Anexos

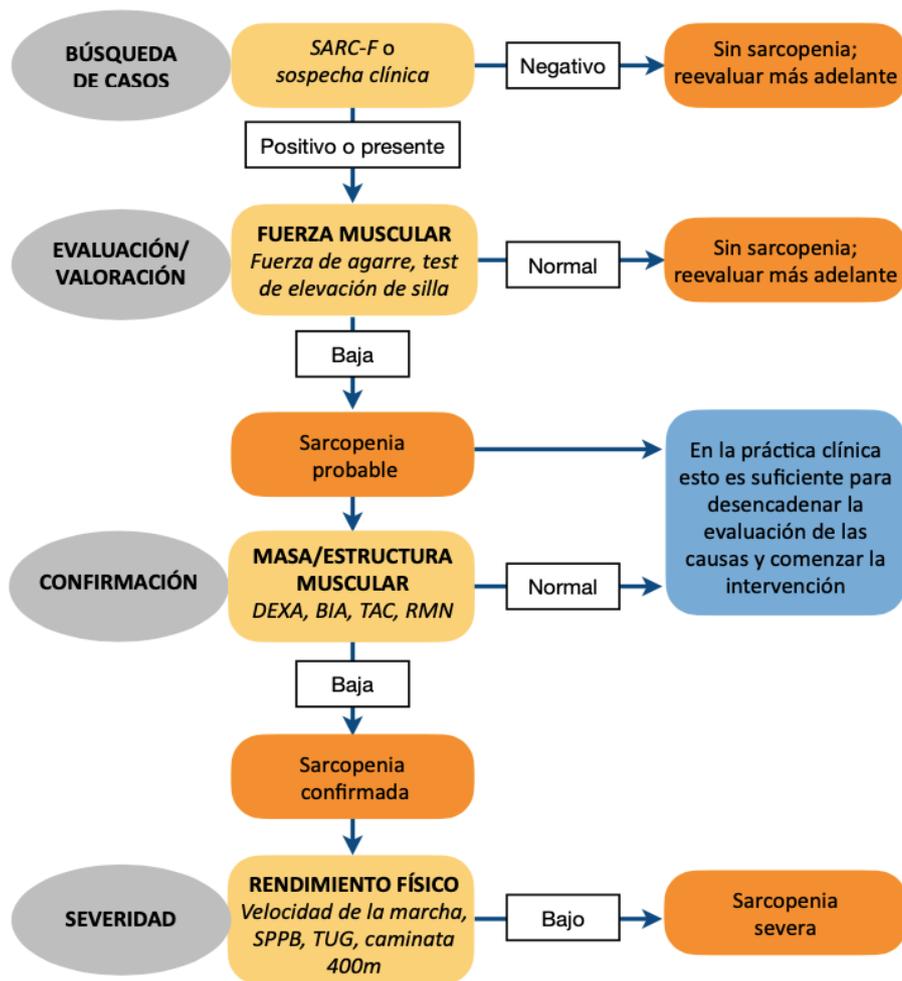


Figura 1. Algoritmo de EWGSOP2 para la búsqueda de casos, diagnóstico y cuantificación de la gravedad de la sarcopenia en la práctica. Abreviaturas: DEXA, Dual-energy X-ray absorptiometry; BIA, Bioelectrical Impedance Analysis; TAC, Tomografía axial computarizada, RMN, Resonancia Magnética Nuclear; SPPB, Short Physical Performance Battery, TUG, Prueba cronometrada de levantarse y andar (timed up-and-go) Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2019

	FUERZA MUSCULAR	MASA MUSCULAR	RENDIMIENTO
Pre-sarcopenia*	Baja	Normal	Normal
Sarcopenia	Baja	Baja	Normal o bajo
Sarcopenia severa	Baja	Baja	Bajo

Tabla 1. Parámetros propuestos por la EWGSOP2 para la identificación, confirmación y criterio de severidad de la sarcopenia

Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2019

Variable	Prueba clínica	Puntos de corte
Búsqueda de casos	Cuestionario SARC-F	≤ 4 puntos
	Herramienta de screening Ishii	
Fuerza del músculo esquelético	Fuerza de presión manual con dinamómetro	< 16 kg en mujeres < 27 kg en hombres
	Prueba de sentarse y levantarse de una silla (pasar 5 veces de sentado a de pie)	>15 s para 5 elevaciones
Masa o estructura del músculo esquelético	2 2 SM) / ASM / SMI (SM/altura) / ASMI (ASM/altura) mediante: - Absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) - Análisis de bioimpedancia (BIA)	2 ASM/altura 2 Hombres: <7.0 kg/m 2 Mujeres: <5.5 kg/m ASM Hombres: <20 kg Mujeres: <15 kg
	Velocidad de la marcha (m/s) en un trayecto de 4 metros	<0.8 m/s
Rendimiento físico	SPPB o test de Guralnik	≤ 8 puntos
	Prueba cronometrada de levantarse y andar (TUG)	≥20 s
	Caminata en corredor de larga distancia (caminata de 400 m)	No realización or ≥6 min en acabar

Tabla 2: Test de cribado SARC-F para el diagnóstico de la sarcopenia.

Adaptado de: Malmstrom y Morley, 2013

Variable	Pregunta	Puntuación
Fuerza	¿Cuánta dificultad tiene en levantar y mover 4,5 kg ?	Ninguna = 0 Alguna= 1 Mucha o incapaz= 2
Ayuda al caminar	¿Cuánta dificultad tiene en caminar en la habitación?	Ninguna = 0 Alguna= 1 Mucha, usa ayuda o incapaz = 2
Levantarse de una silla	¿Cuánta dificultad tiene en moverse de la silla a la cama?	Ninguna = 0 Alguna= 1 Mucha o incapaz sin ayuda= 2
Subir escaleras	¿Cuánta dificultad tiene en subir 10 escaleras?	Ninguna = 0 Alguna= 1 Mucha o incapaz= 2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2

Tabla 3: Herramientas y puntos de corte para la sarcopenia propuestos por EWGSOP2. Abreviaturas: DEXA, Dual-energy X-ray absorptiometry; BIA, Bioelectrical Impedance Analysis; SPPB, Short Physical Performance Battery, TUG, timed up-and-go; SM, Masa muscular total; ASM, Masa muscular esquelética apendicular; SMI, índice de masa muscular (SM/altura²); ASMI, índice de músculo esquelético apendicular (ASM/altura²).

Adaptado de Cruz-Jentoft et al., 2019

	Molécula	Función	Muestra	Disminuido	Elevado	Referencia
Recambio de proteínas musculares	IGF-1	Promotor del crecimiento muscular	Suero	X		Doi et al., (2018); Kalyani et al., (2012)
	TGF-β	Supresor de crecimiento muscular	Suero		X	Whitman et al., (2005)
	Miostatina	Supresor de crecimiento muscular	Tejido		X	Whitman et al., (2005); Léger et al., (2008)
	P3NP	Remodelación muscular	Plasma		X	Berry et al., (2013)
	Excreción urinaria de creatinina	Reducción del recambio muscular	Orina	X		Clark et al., (1985); Cawthon et al., (2019); Evans et al., (2019)
Biomarcadores de la inflamación	HtrAI	Inflamación	Suero		X	Lorenzi et al., (2016)
	IL-6	Inflamación	Suero		X	Visser et al., (2002); Verghese et al., (2011)
	TNF-α	Inflamación	Suero		X	Visser et al., (2002)
	PCR	Inflamación	Suero		X	Stenholm et al., (2008)
	PC	Daño oxidativo	Plasma / suero		X	Beltran Vallis et al., (2015)
Marcadores de daño oxidativo	AGEs	Daño oxidativo	Suero		X	Dalal et al., (2009)
	HNE	Daño oxidativo	Plasma		X	Coto Montes et al., (2017)
	3-NT	Daño oxidativo	Tejido		X	Murakami et al., (2012)
	CAF	Deterioro de las uniones neuromusculares	Suero		X	Hettwer et al., (2013); Drey et al. (2013), Marzetti et al. (2014); Landi et al., (2016)
Marcadores de disfunción de las uniones neuromusculares (NMJ).	SNAP25	Regulación de la exocitosis sináptica de neurotransmisores	Tejido	X		Antonucci et al., (2013), Shen et al., (2014), Corradini et al., (2014)
	Hsp72	Regulación de motoneuronas	Suero		X	Asea et al., (2000); Robinson et al., (2005)

Tabla 4: Resumen de los potenciales biomarcadores proteicos expuestos, su función y posibles modificaciones en la sarcopenia.

Abreviaturas: Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1); Factor de Crecimiento Transformante β (TGF-β); Péptido N-terminal de procolágeno III (P3NP); Serin proteasa A1 (HtrAI); Interleucina 6 (IL-6); Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF-α); Proteína C reactiva (PCR); Proteínas carboniladas (PC); Productos finales avanzados de glicosilación (AGEs); 4-hidroxi-2-nonenal (HNE); 3-nitrotirosina (3-NT); Fragmento C-terminal de la agrina (CAF); Proteína SNARE asociada a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP25); Proteína de choque térmico extracelular 72 (Hsp72)