



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en Geriátrica y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en Geriátrica y Gerontología

"Beneficios no cardiovasculares del ejercicio físico en adultos mayores"

Candidatos: Andrés Castro Ellis y Jefté Córdoba Granados

Tutor: Dr. Gustavo Leandro Astorga

Lectores:

Dra. Mónica Herrera Quesada

Dra. Susana Estrada Montero

Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes

San José, Costa Rica

Noviembre, 2023

Agradecimientos

Agradecemos la guía, compañía y apoyo de nuestras familiares, parejas, amigos, compañeros y tutores durante este proceso de residencia.

A nuestro tutor, el Dr. Leandro, por el acompañamiento y la enseñanza durante este trabajo final de graduación.

Dedicatoria

Dedicamos nuestro trabajo de graduación a nuestras familias, parejas, amigos y docentes que formaron parte de nuestra formación como especialistas en Geriátría y Gerontología.

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Geriátría y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de especialista en Geriátría y Gerontología”

Dr. Daniel Valerio Aguilar

Coordinador Nacional del Posgrado en Geriátría y Gerontología

Dr. Gustavo Leandro Astorga

Tutor del trabajo final de graduación

Dra. Mónica Herrera Quesada

Primera lectora del trabajo final de graduación

Dra. Susana Estrada Montero

Segunda lectora del trabajo final de graduación

Dr. Andrés Castro Ellis

Sustentante

Dr. Jefte Córdoba Granados

Sustentante

Certificación de Revisión Filológica

San José, 31 de octubre de 2023

Señores

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Estimados señores:

El suscrito da fe de que el documento titulado "*Beneficios no cardiovasculares del ejercicio físico en adultos mayores*", escrito por los estudiantes Andrés Castro Ellis y Jefté Córdoba Granados, fue sometido a revisión filológica en diferentes niveles textuales, a saber, redacción, acentuación, coherencia, cohesión, puntuación, además de correcciones en las citas y referencias.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'José Sánchez Jiménez'. The signature is written in a cursive style with some vertical lines on the left side.

José Sánchez Jiménez

Filólogo

Inscripción: 94-730

Céd. 8 0056 0091

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL:.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
JUSTIFICACIÓN	15
METODOLOGÍA	16
MARCO TEÓRICO	17
CAPÍTULO 1. EJERCICIO FÍSICO	17
<i>Ejercicio físico y envejecimiento musculoesquelético</i>	17
<i>Envejecimiento muscular</i>	17
<i>Efectos del ejercicio físico sobre las vías celulares relacionados con el envejecimiento muscular</i>	22
<i>Ejercicio y modificaciones epigenéticas en el músculo esquelético</i>	24
CAPÍTULO 2. SÍNDROMES GERIÁTRICOS	29
<i>Definiciones</i>	31
<i>Caídas</i>	31
<i>Delirium</i>	31
<i>Fragilidad</i>	32
<i>Depresión</i>	32
<i>Incontinencia urinaria</i>	33
<i>Sarcopenia</i>	33
CAPÍTULO 3. CAÍDAS	36
<i>Recomendaciones generales de la prescripción de ejercicio para prevención de caídas en adultos mayores</i>	41

CAPÍTULO 4. DELIRIUM	42
<i>Generalidades</i>	42
<i>Delirium y ejercicio físico</i>	49
<i>Recomendaciones generales de la prescripción de ejercicio en delirium</i>	54
CAPÍTULO 5. FRAGILIDAD	55
<i>Definición y epidemiología</i>	55
<i>Fisiopatología de la fragilidad y su relación con el músculo esquelético</i>	56
<i>Ejercicio y Fragilidad</i>	57
<i>Recomendaciones generales para la prescripción de ejercicio como prevención y tratamiento de la fragilidad</i>	61
CAPÍTULO 6. DEPRESIÓN	62
<i>DEPRESIÓN Y EJERCICIO</i>	62
<i>Recomendaciones generales para la prescripción de ejercicio como tratamiento pARa depresión:</i>	67
CAPÍTULO 7. INCONTINENCIA URINARIA	69
<i>Ejercicios del piso pélvico</i>	70
<i>Recomendaciones generales para la prescripción de ejercicio como tratamiento y prevención de la incontinencia urinaria</i>	72
CAPÍTULO 8. SARCOPENIA	73
<i>Generalidades</i>	73
<i>Ejercicio en Sarcopenia</i>	79
<i>Recomendaciones generales de prescripción de ejercicio en sarcopenia</i>	84
CONCLUSIONES	86

RESUMEN

Con el aumento del envejecimiento y la expectativa de vida a nivel mundial, el impacto de los síndromes geriátricos en los sistemas de salud también ha ido creciendo. Por ello, la búsqueda de alternativas terapéuticas como el ejercicio físico han llevado a la publicación de múltiples estudios de diferentes características y resultados. Se procedió a realizar una revisión de las publicaciones existentes en los últimos 10 años sobre la relación entre los principales síndromes geriátricos y el ejercicio físico. Se encontró que existe una gran variabilidad en la metodología de los estudios, lo que ha arrojado resultados con diferentes niveles de evidencia. Sin embargo, existen pruebas de primer nivel de los ejercicios aeróbicos y de resistencia en mejoría de escalas de funcionalidad de los pacientes con sarcopenia y fragilidad. Así mismo, se identificó que los ejercicios de equilibrio y marcha disminuyen la tasa de caídas hasta en un 36%, y que en el tratamiento de la depresión tanto los ejercicios de resistencia como los de equilibrio y aeróbicos, de manera multimodal o individual, pueden disminuir los síntomas depresivos y la tasa de recaídas con la misma eficacia que los fármacos antidepresivos. Por lo tanto, la correcta prescripción con programas individualizados para cada uno de los síndromes geriátricos que incluyan frecuencia, intensidad y volumen específicos, son alternativas con evidencia adecuada para el manejo de cada uno de estos.

ABSTRACT

With the increase in aging and life expectancy worldwide, the impact of geriatric syndromes on health systems has been increasing. Therefore, the search for therapeutic alternatives such as physical exercise has led to the publication of multiple studies with different characteristics and results. A review of the existing publications in the last 10 years on the relationship between the main geriatric syndromes and physical exercise was carried out. It was found that there is great

variability in the methodology of the studies which has produced results with different levels of evidence. However, there is first-level evidence of aerobic and resistance exercises in improving functionality scales in patients with sarcopenia and frailty. Likewise, it was identified that balance and walking exercises reduce the rate of falls by up to 36% and that in the treatment of depression, both resistance exercises, balance exercises and aerobic exercises in a multimodal or individual manner can reduce depressive symptoms. and relapse rate with the same effectiveness as antidepressant drugs. Therefore, correct prescription with individualized programs for each of the geriatric syndromes that include specific frequency, intensity and volume are alternatives with adequate evidence for the management of these.

INTRODUCCIÓN

Durante el último siglo, las sociedades occidentales han experimentado un cambio demográfico hacia un incremento en la población de personas mayores de 65 años de edad como resultado de avances médicos, desarrollo socioeconómico y menor tasa de natalidad, entre otras variables. Las estimaciones para el año 2050 son de 1.5 billones de personas mayores de 65 años, que representa el 25% de la población mundial (1, 3).

Sin embargo, este aumento de la población adulta mayor no es a expensas de población sana con un envejecimiento saludable (1, 2). El término envejecimiento saludable consiste en un proceso que mantiene y desarrolla actividades funcionales con el aumento de los años (3).

A pesar de los avances en medicina, cuidados de salud y condiciones sociales la expectativa de vida mayor no se relaciona con un tiempo libre de enfermedad. Y el envejecimiento es parte de los principales factores de riesgo para la mayoría de enfermedades crónicas, teniendo una relación bidireccional, en donde la presencia y tratamiento de estas patologías pueden acelerar el proceso de envejecer. El proceso de envejecimiento es universal, inevitable y decreciente, y toda función fisiológica se ve disminuida de forma continua (3).

Este proceso heterogéneo se va a asociar con un decline progresivo de la capacidad funcional y producirá una degeneración músculo esquelética, aumentando la morbi-mortalidad y girando a una dependencia física, que debemos minimizar (1, 2, 4).

La mayor parte de la población occidental tiene un estilo de vida sedentario, una de las principales causas de patologías crónicas, es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado el sedentarismo como un enemigo público de la salud. La actividad física, independientemente de la edad, es un componente

de un envejecimiento saludable, además de una forma de inclusión social para las personas adultas mayores (1).

Los términos “actividad física” y “ejercicio físico” tienen diferencias en relación a su definición. La actividad física consiste en cualquier movimiento producido por músculos del esqueleto que aumenten el gasto de energía. Mientras que el ejercicio es una subcategoría de la actividad física, y consiste en ser una actividad planeada, estructurada y repetitiva en la cual los movimientos corporales se producen con el fin de mantener o mejorar los componentes del estado físico (capacidad aeróbica, fuerza muscular, balance, flexibilidad y coordinación) (3).

La prescripción de ejercicio debe de ser considerada como una medida terapéutica en la que se ha de considerar la relación dosis-respuesta. Habrá que tomar en cuenta volumen, intensidad y tipos de ejercicio para metas planteadas e individualizadas para cada paciente, con el fin de mejorar los déficits funcionales producto del envejecimiento (3).

La OMS brinda recomendaciones específicas de prescripción de ejercicio en la población adulta mayor en donde se recomienda la acumulación semanal de 150 a 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada, o bien entre 75 a 150 minutos de actividad vigorosa. En relación con la actividad de fortalecimiento se recomienda al menos 2 días semanales de ejercicio, y para el entrenamiento del equilibrio funcional y fuerza se plantean 3 días semanales (5).

La terapia de ejercicio está dirigida a múltiples sistemas fisiológicos de forma simultánea, y hoy en día se conocen ampliamente los beneficios del ejercicio en la salud, tanto para prevención primaria y secundaria, así como el tratamiento alternativo o único de ciertas patologías. Aun así, solo un pequeño porcentaje de la población recibe prescripción de ejercicio en los primeros niveles de atención médica (2, 4).

La actividad y el ejercicio físico han demostrado influenciar las vías comunes del envejecimiento, entre ellas: disfunción mitocondrial, inflamación, liberación de citoquinas, autofagia y daño oxidativo (3). Ambos, la actividad y el ejercicio corporal, mejoran la función física, calidad de vida y reducen la mortalidad global por causas

tales como: enfermedad cardiovascular, cáncer, infecciones respiratorias bajas, además de prevenir y ser parte del tratamiento de patologías crónicas como sarcopenia, diabetes, patología cardiovascular, osteoporosis, osteoartritis, depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, entre otras (3, 5).

En este trabajo se revisarán las publicaciones e información más actualizada sobre los beneficios del ejercicio físico en la población adulta mayor con una orientación a síndromes geriátricos, obviando para este trabajo el impacto del mismo sobre el deterioro cognitivo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Identificar el impacto del ejercicio físico sobre los síndromes geriátricos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los mecanismos fisiopatológicos por medio de los cuales el ejercicio físico mejora la calidad de vida del adulto mayor.
- Identificar los principales síndromes geriátricos en los que el ejercicio físico tiene un impacto positivo sobre el tratamiento y pronóstico de los mismos.
- Analizar las diferentes recomendaciones internacionales sobre prescripción de ejercicio en adultos mayores para generar recomendaciones que puedan aplicarse a nuestro medio.

JUSTIFICACIÓN

Con el conocido envejecimiento creciente y acelerado de la población mundial, asociado a un aumento en la morbi-mortalidad y desarrollo de enfermedades, nos vemos en la obligación de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan abordar estas patologías de una manera más apropiada, además de mitigar el impacto de la patología de este grupo etario sobre los sistemas de salud. El ejercicio físico es una terapia de primera línea para el tratamiento de diversas enfermedades, además de una medida preventiva para el desarrollo de las mismas.

Existen múltiples estudios, revisiones y publicaciones que respaldan los beneficios clínicos de la actividad física y ejercicio físico en las poblaciones de cualquier edad, incluida la población adulta mayor.

Se presentarán numerosos beneficios en la población adulta mayor y algunos estarán relacionados a un bajo costo, pocos efectos adversos en comparación a fármacos, mejoría de la calidad de vida y atenuación del impacto del ambiente, hábitos, estrés, inflamación y enfermedades del envejecimiento. Siendo, claro, independiente de la edad.

Es por esto que nos surge la necesidad de investigar a fondo los efectos beneficiosos del ejercicio físico de manera directa o indirecta sobre los principales síndromes geriátricos de la población adulta mayor.

METODOLOGÍA

Se procede a realizar una revisión bibliográfica sobre ejercicio físico y sus beneficios en la población adulta mayor en las siguientes bases de datos: Pubmed, Google scholar, Scielo, Elsevier y Cochrane, utilizando las palabras claves de: ejercicio físico, síndromes geriátricos, caídas, fragilidad, malnutrición, *delirium*, depresión, incontinencias, sarcopenia, aeróbico, resistencia, funcional y terapia de ejercicio en la población adulta mayor. Revisión bibliográfica que se realiza tanto en idioma inglés como español, con fechas de publicaciones entre los años 2010 al 2023.

EJERCICIO FÍSICO Y ENVEJECIMIENTO MUSCULOESQUELÉTICO

El ejercicio físico es definido por el Colegio Americano De Medicina Deportiva como una variedad de actividad física que se realiza de forma planeada, estructurada, repetitiva y sistemática, con objetivos específicos de mejoría en el individuo (1). Dentro del ejercicio físico se pueden diferenciar 2 tipos según la vía energética que predomine como mecanismo fisiológico, de tipo aeróbico en primer lugar, y ejercicio anaeróbico o de baja intensidad y de corta duración en segundo lugar (2). Por otra parte, una clasificación alternativa que engloba las características propias de cada una de estas, y no así el mecanismo de producción que presentan, son los siguientes tipos (2):

- Aeróbica (nadar, caminar, Bicicleta).
- Anaeróbica
- Fortalecimiento muscular
- Balance (actividades de equilibrio y coordinación)
- Flexibilidad

ENVEJECIMIENTO MUSCULAR

El músculo esquelético está compuesto por fibras heterogéneas con diferentes perfiles metabólicos y propiedades funcionales. Las fibras musculares se clasifican ampliamente en dos grupos: las fibras de contracción lenta o tipo 1 y fibras de contracción rápida o tipo 2. Las de tipo 1 y 2A son principalmente oxidativas mientras que las fibras tipo 2X y 2B se basan principalmente en el metabolismo glucolítico (3). Durante el envejecimiento, se produce una reducción de la masa y la fuerza muscular que provoca una disminución de la capacidad para llevar a cabo

adecuadamente actividades de la vida diaria (5). A partir de los 30 años, la masa muscular tiende a disminuir en una proporción del 1% por año (4). Este porcentaje aumenta aún más en personas mayores de 60 años, y como consecuencia de la edad, en las personas de 70 años, la fuerza muscular es entre un 20% y un 40 % menor que en personas jóvenes (4).

La condición relacionada con la edad que combina la pérdida de masa muscular con una disminución de la función del músculo esquelético se denomina sarcopenia (4). Esta entidad es un fenómeno multifactorial y complejo, cuyos mecanismos no están claramente definidos. Los cambios específicos relacionados con el envejecimiento muscular incluyen una disminución del área transversal del músculo esquelético dada por cambios en los tipos de fibras musculares, acumulación de lípidos intramiocelulares y, en etapas posteriores, por tejido fibrótico (4).

La merma de masa muscular en la sarcopenia resulta de la pérdida de fibras musculares específicas (atrofia) y de la reducción en la cantidad de otro tipo de fibras (hipoplasia) (3). Numerosos estudios han demostrado que, durante el envejecimiento, las fibras tipo II son más susceptibles a la atrofia en comparación con el tipo I. Además, las fibras de tipo IIB se atrofian en mayor medida en comparación con al tipo de fibras IIA, independientemente del género (3). Hasta la edad de 80 años, las fibras musculares tipo II son el principal tipo de fibra que se pierde en los músculos posturales, lo que lleva a un aumento en la proporción de fibras tipo I/II. Después de los 85 años la pérdida se vuelve similar en ambos tipos de fibras y la proporción se estabiliza (3).

Todas estas alteraciones estructurales repercuten directamente en las funciones metabólicas del músculo esquelético, principalmente por pérdida de las fibras musculares. A nivel celular y molecular, los 4 factores más importantes involucrados en los cambios asociados a la edad son: resistencia anabólica, disfunción mitocondrial, inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo (4).

Resistencia anabólica

La pérdida de masa muscular durante el envejecimiento se ha relacionado con un estado de resistencia anabólica que genera un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de proteínas en respuesta a diversos estímulos (4). Las vías anabólicas mejor estudiadas, y que están relacionadas directamente con la síntesis de proteínas en el músculo, involucran el receptor diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), proteína quinasa B de serina/treonina (PKB) y las hormonas como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) e insulina. Las vías de señalización del IGF-1 se ven afectadas con el envejecimiento principalmente debido a la resistencia a la insulina y la reducción de los niveles circulantes de IGF-1 (4). En este sentido, hallazgos recientes han mostrado una relación directa y longitudinal entre la resistencia a la insulina y el riesgo de desarrollar fragilidad en personas mayores sin diabetes (4). IGF-1 desencadena una vía de señalización intracelular a través de la PKB, que resulta en la activación de mTOR, que posteriormente mejora la síntesis de proteínas a nivel muscular. Este mecanismo está disminuido en el músculo esquelético envejecido e intensificado aún más por la resistencia a la insulina (4).

Diversos estudios han revelado una regulación disminuida del metabolismo glucolítico en las fibras musculares de las personas mayores, en comparación con jóvenes, especialmente en fibras tipo II o glucolíticas; así como una disminución del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) el cual es responsable de la captación de glucosa mediado por insulina. A pesar de esto, el músculo esquelético humano envejecido conserva la capacidad de aumentar la expresión de GLUT4 con ejercicio (6).

Disfunción mitocondrial

El daño mitocondrial en el músculo esquelético acelera la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) así como de energía celular deficiente. A nivel muscular, es ampliamente conocida la importancia de esta organela en la proteostasis, biogénesis y autofagia celular, dichos mecanismos son cruciales para el mantenimiento de la homeostasis en las células musculares durante el envejecimiento, los cuales presentan un rol fundamental en la fisiopatología de la

sarcopenia (4). En el músculo envejecido, las alteraciones mitocondriales se asocian con un retrocontrol negativo del coactivador 1- α - γ activado por el proliferador del peroxisoma (PGC-1 α), así como con deterioro de la fosforilación oxidativa y cambios en la morfología mitocondrial. Estos cambios se han relacionado con sarcopenia, bajo rendimiento físico y fatiga crónica. PGC-1 α se considera el factor principal en la regulación de la integridad y función de la biogénesis mitocondrial. La expresión reducida de PGC-1 α y del factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) se ha detectado en el músculo esquelético sarcopénico de ratones envejecidos (4).

Por otro lado, la alteración de la autofagia mediada por mitocondrias (mitofagia) en el músculo esquelético envejecido se ha asociado con atrofia muscular y aumento en la duración de los periodos de recuperación postejercicio (7). La desregulación de la mitofagia se ha señalado como un mecanismo patogénico en la atrofia muscular por un aumento de la proteína de membrana tipo 1 asociada al lisosoma. Dicha expresión aumentada se ha detectado en el músculo de pacientes de edad avanzada con sarcopenia y fractura de cadera.

Estrés oxidativo

Se ha demostrado ampliamente una disminución en el equilibrio químico de las reacciones intracelulares de óxido-reducción (redox) con el envejecimiento. Este desequilibrio entre la producción de ROS y antioxidantes endógenos podría sugerir la medición de ROS como biomarcador temprano de sarcopenia (4). Es ampliamente aceptado que la mayor parte de las ROS producidas durante la contracción muscular son generadas por la cadena de transporte de electrones mitocondrial durante la respiración oxidativa normal, siendo otras fuentes de menor importancia, pero no irrelevantes (4). En niveles fisiológicos, las ROS pueden promover mecanismos de defensa innatos, como la activación de vías de señalización, incluida la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), vía de señalización del factor de necrosis tumoral K-B (NF-kB) y las vías del antioxidante Keap1-NRF2 (8). Estas vías juegan un papel crucial en el crecimiento celular, la respuesta inflamatoria, y la autofagia (8). Las ROS contribuyen a deficiencias

musculares relacionadas con la edad a través del aumento de daño a los constituyentes celulares y a través de una inducción redox defectuosa (8). El exceso de ROS induce proteólisis al potenciar el sistema ubiquitina-proteasoma, lo que resulta en atrofia del músculo esquelético y degeneración de motoneuronas en el músculo envejecido. Además, se cree que la acumulación de ROS es un factor determinante no solo en la reducción de la cantidad muscular, sino también de la pérdida de calidad muscular con el envejecimiento (4). Se ha propuesto que la acumulación inducida de ROS disminuye la calidad muscular al alterar la activación de la fibra muscular, el acoplamiento de excitación/contracción y el ciclo de puentes cruzados dentro del aparato miofibrilar (9). Cuando se produce aumento del estrés oxidativo, se activa el factor nuclear NRF2, induciendo la transcripción de genes antioxidantes. NRF2 tiene un papel crítico en la respuesta antioxidante inducida por ROS en el músculo y en el sistema cardiovascular, y su regulación negativa se ha implicado tanto en sarcopenia como en la enfermedad cerebrovascular (9). De acuerdo con esto, Bose y sus colegas demostraron que el aumento de estrés oxidativo se correlaciona negativamente con una disfunción en la respuesta del Nrf2 en el músculo esquelético de personas de edad avanzada (9). Este concepto fue respaldado por otros estudios con ratones *knockout* para NRF2, donde la ausencia de NRF2 estaba relacionada a un aumento en los niveles de ROS y una capacidad contráctil alterada en el músculo esquelético (9). Además, se demostró una asociación positiva entre la expresión del gen NRF2 y la velocidad de la marcha (9). El desequilibrio en la producción de ROS se correlaciona con un aumento en los medios inflamatorios. Elementos como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), NF- κ B y proteína c reactiva (PCR), que conducen a un estado inflamatorio crónico, crean un círculo vicioso, donde el estrés oxidativo crónico y la inflamación se retroalimentan (10).

Inflamación

Además del estrés oxidativo, la inflamación se destaca como un determinante subyacente de los mecanismos implicados en el envejecimiento vascular. Es ampliamente reconocido que el entorno de inflamación crónica de bajo grado observado en adultos mayores contribuye al riesgo cardiovascular y parece desempeñar un papel en el desarrollo de múltiples enfermedades y condiciones relacionadas con la edad, incluida la fragilidad. Sin embargo, las vías que vinculan la inflamación con un envejecimiento exitoso no son bien conocidas. Un gran volumen de evidencia ha observado un aumento en diferentes marcadores sistémicos de inflamación, como PCR e IL-6, que se relacionan positivamente con la rigidez aórtica e inversamente correlacionada con la disfunción endotelial en adultos mayores, por lo que ha sido ampliamente estudiado como posible factor de riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, las intervenciones terapéuticas que combinan antioxidantes y antiinflamatorios, como el resveratrol, pueden tener un papel en la prevención de la disfunción vascular en adultos mayores (4). En ratones viejos tratados con resveratrol, se encontró un menor grosor de la túnica media de la aorta, menor inflamación, menor fibrosis y estrés oxidativo en comparación con el grupo de control (4). El estado crónico de baja inflamación relacionado con la edad no solo se sustenta en un aumento de los mediadores inflamatorios sino también en una reducción de las citocinas antiinflamatorias circulantes como IL-10 y adiponectina. Este desequilibrio podría exacerbar la remodelación de la matriz extracelular vascular y consecuentemente rigidez arterial (11).

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO SOBRE LAS VÍAS CELULARES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO MUSCULAR

La baja actividad física es un predictor de mortalidad por sí mismo en adultos mayores que viven en la comunidad (3). El ejercicio mejora diferentes parámetros en adultos mayores, como la fuerza muscular, función física y reduce discapacidad (12). El impacto del ejercicio sobre el músculo esquelético es bastante amplio y complejo. En este sentido los efectos antioxidantes del entrenamiento físico son ampliamente aceptados. De hecho, hacer ejercicio aumenta la producción de

oxidantes que no solo se limitan a las células musculares, sino que también abarcan las células endoteliales (4).

Es importante señalar que la respuesta al ejercicio no es homogénea y depende del tipo, duración e intensidad. Por ejemplo, se ha demostrado que sesiones individuales de ejercicio que exceden una cierta intensidad y duración aumentan la producción de ROS por las mitocondrias y las oxidasas celulares, lo que conduce a daño celular (4). Por el contrario, el ejercicio controlado y planificado de manera espaciada alivia el estrés oxidativo en el músculo esquelético envejecido (4). Un estudio reciente encontró que la disminución del estrés oxidativo inducido por el ejercicio se asocia con adaptaciones estructurales y funcionales de los músculos de las extremidades (aumento tamaño muscular, fuerza muscular y capacidad de ejercicio) en personas mayores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13). Otro beneficio del ejercicio, contra el estrés oxidativo, es el aumento de la actividad de los antioxidantes. En este sentido, un estudio demostró que los sujetos mayores entrenados durante toda su vida muestran un aumento de la expresión del antioxidante catalasa en biopsias musculares, en comparación con las contrapartes no entrenadas (13). Bouzid y sus colegas observaron un aumento significativo del glutatión en sangre en sujetos ancianos después del ejercicio, en comparación con ancianos sedentarios. Por el contrario, se detectó una actividad antioxidante y de peroxidación lipídica similar entre adultos mayores activos y jóvenes sedentarios, lo que sugiere que los efectos beneficiosos de la actividad física regular en la defensa antioxidante y el daño por peroxidación lipídica podría ser afectado por el proceso de envejecimiento (14).

Como se dijo anteriormente, el PGC-1 α es un regulador clave de la integridad, función y biogénesis mitocondrial. Varios estudios han informado que el ejercicio de resistencia regular, independientemente de la carga y la intensidad, induce la expresión génica de este factor en músculo esquelético (4). Además, el entrenamiento físico de por vida parece prevenir la fragmentación mitocondrial asociada con la edad en el músculo esquelético de ratones al suprimir la expresión de la proteína de fisión mitocondrial de manera dependiente del PGC-1 α (15). Un

estudio muy reciente realizado en hombres de edad avanzada reportó niveles elevados de diferentes proteínas asociadas con el envejecimiento biológico, incluido PGC1- α después de un entrenamiento de resistencia de 12 semanas. Esta evidencia apoya los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la funcionalidad mitocondrial deteriorada por el envejecimiento. Otro estudio reciente realizado en ratones de edad avanzada demostró que la intervención con ejercicio a largo plazo aumenta la expresión del NRF2 en el músculo esquelético. Esto resultó en la atenuación de los fenotipos de sarcopenia in vivo (16), y demuestra que la mayor expresión de NRF2 promueve la protección contra el daño muscular inducido por las ROS (16).

Es importante resaltar que el impacto de la actividad física en la inflamación depende de la modalidad, la intensidad y la frecuencia del ejercicio, así como del estado de ánimo del sujeto (4). Por ejemplo, el entrenamiento de resistencia atenúa la expresión de TNF- α a nivel muscular, lo que puede resultar en una disminución de los cambios musculares relacionados con el proceso de envejecimiento (17). Abd El-Kader y colegas demostraron que el impacto de 6 meses de ejercicio aeróbico sobre la modulación de citoquinas inflamatorias tiene una mejor respuesta que el entrenamiento con ejercicios de fuerza durante 12 meses (17). Otro beneficio del ejercicio incluye estimular la liberación de miocinas musculares. Estos factores musculares promueven un ambiente antiinflamatorio saludable, lo que resulta en una disminución tanto de la pérdida de la función como de la masa muscular (18). Por ejemplo, la mioquina dependiente de PGC-1 α (irisina), que es inducida por la actividad física, mejora la función mitocondrial y disminuye la producción de ROS (19). Además, la irisina parece proteger el músculo esquelético contra el estrés metabólico, incluido el estrés oxidativo, pero el mecanismo no es bien conocido (20). En personas de edad avanzada, los niveles séricos de irisina aumentan en respuesta al ejercicio. Por el contrario, disminuyen significativamente en sujetos que presentan pérdida de fuerza y masa muscular, lo que sugiere que la irisina es un posible marcador para mejorar el rendimiento físico en personas mayores (20).

La adaptación del músculo esquelético al entrenamiento se puede lograr en varios niveles, entre estos están: la regulación metabólica y cambios en la expresión de genes que codifican proteínas contráctiles con propiedades funcionales específicas, como las isoformas "rápida" y "lenta" de la cadena pesada de miosina (21). Esta respuesta adaptativa puede ser inducida por factores extracelulares e intracelulares paralelos al ejercicio, como estiramiento mecánico, fluctuaciones en el flujo sanguíneo o temperatura, alteraciones en la relación ATP/ADP, hormonas o varios factores sistémicos (21). Estas señales activan o reprimen una multitud de vías de señalización características, que a su vez regulan la transcripción y traducción de genes específicos. La naturaleza de estas señales y los cambios resultantes en el músculo esquelético son bastante bien entendidas, y de los cuales, previamente, se mencionaron algunos ejemplos. Durante el entrenamiento de fuerza el mTORc1 es uno de los principales mediadores que regulan los cambios transcripcionales que conllevan a un aumento en la síntesis de proteínas musculares (21). En contraste, y como respuesta al entrenamiento de resistencia, se activan otras vías de señalización, siendo la más conocida el PGC-1 α , esta molécula como ya se menciono es un regulador transcripcional y activador de la biogénesis mitocondrial, que promueve el color en rojo de las fibras musculares (lentas) (21). Con el surgimiento de nuevos métodos para análisis del genoma se ha estimulado el análisis de los genes relevantes involucrados en el ejercicio, así como la caracterización de los transcriptomas inducidos del ejercicio (22). La información reciente sugiere que el análisis de características epigenéticas, es decir, cambios hereditarios en el ADN que no están codificados en una secuencia de bases pero que finalmente determinan el transcriptoma, podría servir para entender mejor este tipo de vías de señalización (21). El término "epigenético" implica que estos cambios pueden regular los patrones de expresión génica "además de la genética", pero no alteran la secuencia de nucleótidos del ADN en sí. Las marcas epigenéticas preexistentes pueden entonces determinar cómo reacciona un individuo ante un determinado estímulo, es decir, un régimen de ejercicio específico influye en la expresión genética de una manera única (22).

Metilación del ADN

La metilación del ADN ocurre al agregar un grupo metilo a la citosina dentro de los dinucleótidos para formar 5-metilcitosina (5-mC). La metilación se logra mediante la metilación específica por ADN transferasas (DNMT) (21), por lo general se produce en silenciamiento del gen, pero en algunos casos específicos puede promover la expresión genética. En el año 2012 se logró identificar por primera vez que después de 20 min de ejercicio de resistencia intenso se producen modificaciones de metilación en el ADN, probablemente para enfrentar los cambios que conlleva este tipo de ejercicio (21). Posterior a esto Nitert y colegas demostraron que, en hombres de 37,5 años en adelante, después de seis meses de ejercicio de resistencia regular, se producen cambios característicos en los patrones de metilación del ADN en el músculo esquelético, específicamente genes asociados con el crecimiento muscular, la diferenciación y el metabolismo (23). Brown reveló que los cambios en los patrones de metilación en el ADN inducidos por el ejercicio parecen depender en gran medida de la edad. En este estudio, tanto la metilación como la desmetilación fueron más pronunciados en personas mayores de 40 años, en comparación con las personas más jóvenes, lo que podría tener grandes implicaciones en la regulación del denominado reloj biológico. Los autores demostraron distintos perfiles de metilación del ADN en individuos que posteriormente no respondían a un régimen de ejercicio, en términos de la tasa de recuperación de fosfocreatina, mejora de la sensibilidad a la insulina y las glucemias de control. Al menos para el gen PGC-1 α antes mencionado, un mecanismo importante asociado con la metilación del ADN en el contexto de la respuesta al ejercicio podría ser el reposicionamiento de nucleosomas. En otros estudios se encontró que sujetos que regulan de manera positiva este gen en respuesta a un solo episodio de ejercicio de resistencia (“alta respuesta”) muestra desmetilación de la posición de 260 y el nucleosoma se aleja de esta región durante la sesión de ejercicio, mientras que este no es el caso en individuos sin regulación positiva de PGC-1 α (bajos respondedores) (21).

Modificación de histonas

Las colas N-terminales de las histonas son propensas a una gran variedad de cambios postraduccionales como la acetilación, metilación o fosforilación. Con respecto a su función en la regulación de la expresión génica se ha estudiado principalmente la acetilación y metilación de las histonas H3 y H4. Las modificaciones de las histonas están reguladas bidireccionalmente por grupos particulares de enzimas, llamadas las "escritoras", las cuales ponen "marcas" en las histonas. Por ejemplo, histona acetiltransferasa (HAT), o histonas metiltransferasas (HMT) y los "borradores", que eliminan las marcas, como las desacetilasas (HDAC) o histona desmetilasas (21).

Los mecanismos por los cuales las histonas regulan la transcripción son muy diversos e incluyen efectos en todas las etapas de la transcripción, a saber: iniciación, elongación y terminación. Varios estudios indican un papel importante de las histonas en la adaptación del músculo esquelético al ejercicio físico. Todo parece indicar una asociación de la acetilación de histonas con la tolerancia al ejercicio. Al eliminar por completo HDAC tipo 3 del músculo esquelético de ratones se demostró que, a pesar del desarrollo de resistencia severa a la insulina y fuerza muscular reducida, estos animales mostraron mayor resistencia a la fatiga muscular, muy probablemente debido a un cambio específico en la materia prima para la oxidación de la glucosa (24).

Thalacker y Mercer encontraron, en un estudio, que la metilación de las histonas está involucrada en la adaptación al ejercicio. Los autores analizaron la hipertrofia de fibras musculares en respuesta a un entrenamiento de resistencia progresivo de 6 semanas. Los sujetos fueron clasificados como no respondedores y respondedores en relación a Hipertrofia de miofibras inducida por el ejercicio (21). Curiosamente, los autores encontraron que los respondedores mostraron niveles basales más altos de H3K36 acetilado, lo que indica que de alguna manera fueron "preparados" para responder al estímulo de entrenamiento de una manera más eficiente en comparación con el otro grupo. En consecuencia, los respondedores se caracterizaron por un perfil transcriptómico del músculo esquelético basal, claramente distinto de los no respondedores, y mostró diferente expresión de genes

característicos después del primer ejercicio (como la α -tubulina o gen p27 kip). Curiosamente, los patrones de modificación de histonas también difieren entre tipos de fibras musculares individuales, es decir, rápidas y lentas.

Masuzawa et al. mostraron que, en ratas, la acetilación mejorada de H3 controla la transcripción del locus Pgc-1 α en respuesta al ejercicio, específicamente de un promotor alternativo (promotor B), que parece ser muy sensible a los estímulos del ejercicio, y, mostraron, que existen profundas diferencias entre el músculo esquelético rápido y lento. En consecuencia, los cambios de tipo de fibra inducidos por el ejercicio correlacionan con los cambios esperados en los patrones de las histonas que modifican de los genes de la cadena pesada de la miosina, al menos en el caso de las miosinas I, IIx y IIb, pero no IIa (25).

El ejercicio regular indudablemente produce una considerable cantidad de beneficios a la salud, los cuales se asocian con la adaptación a la carga física. En los últimos años se ha observado que la adaptación de un individuo a un régimen de entrenamiento específico depende no sólo de sus antecedentes genéticos, sino también de la epigenética, la cual está sujeta a influencias ambientales, tales como la dieta o experiencia previa de entrenamiento. Es posible que con el avance de la tecnología se desarrollen paneles de marcadores epigenéticos que permitan la predicción de un individuo a un entrenamiento específico. Un mejor conocimiento de estas conexiones podría permitir el desarrollo de regímenes de entrenamiento individualizados que permitirían a una persona alcanzar sus objetivos de entrenamiento con la máxima eficacia, y más con adultos mayores, con los que se tienen que tomar en cuenta diversos factores a la hora de prescribir el ejercicio.

CAPÍTULO 2. SÍNDROMES GERIÁTRICOS

Con el crecimiento sin precedentes de la población anticipado para este siglo, se entiende que la demanda de salud y necesidades de los pacientes adultos mayores será muy alta. Estiman que, en algunos países desarrollados, para el año 2030, la población mayor de 65 años será aproximadamente de un 22%, siendo la mayor de 80 años la que presentará el mayor crecimiento, y para el 2050 se estima que 1 de cada 5 personas será mayor de 65 años (26, 27).

Existen diferencias entre el cuidado de un paciente mayor en comparación con pacientes menores de 65 años. Como grupo, los adultos mayores tienen tasas mayores de comorbilidades, cambios fisiológicos relacionados a la edad, son más propensos a iatrogenia cuando se comparan con poblaciones más jóvenes (27).

La mayoría de los pacientes adultos mayores tienen al menos una enfermedad crónica, además tendrán el riesgo de dependencia en actividades básicas e instrumentales de vida diaria. Es por eso por lo que una valoración geriátrica integral es un abordaje enfocado en el entendimiento de los cambios producidos a nivel físico, cognitivo, psicológico y social en el adulto mayor.

Los síndromes geriátricos se definen como una condición multifactorial que ocurre cuando los efectos de deficiencias en múltiples sistemas se acumulan y hacen que la persona sea vulnerable a estresores (27, 28). Estos síndromes predisponen a los pacientes a la pérdida de funcionalidad y la muerte (29).

Los síndromes geriátricos difieren de las patologías crónicas, en el sentido de que tienen múltiples factores causales, además de que involucran múltiples sistemas a la vez (26).

Estos síndromes geriátricos tienen un efecto devastador en la calidad de vida del paciente conforme progresan y pueden llevar a la pérdida de funcionalidad y son

parte de una cascada de dependencia que termina en la institucionalización de los pacientes (27).

Usualmente los síndromes geriátricos involucran múltiples factores, sistemas, órganos y se asocian a las características comunes de los problemas de salud en las personas mayores. Se dice que estos síndromes cruzan las barreras de los sistemas, y es por esto por lo que al presentarse un daño en un sitio podemos tener más de una sintomatología que involucre otro sistema.

Los criterios para definir un síndrome geriátrico incluyen: Que sea una condición relacionada a la edad, que asocie decline funcional, involucramiento de múltiples sistemas, etiología compleja multifactorial, resultados adversos de salud, que sea una condición tratable para prevenir decline funcional o mejorar calidad de vida (26-28).

Hay múltiples síndromes geriátricos, enumerándose principalmente los clásicos como: caídas, incontinencias, úlceras por presión y *delirium*, y a la vez podemos agregar los modernos como: fragilidad, sarcopenia y depresión, que serán objeto de explicación en este trabajo. Otros como el deterioro cognitivo no serán parte de este trabajo de investigación, pero tiene su claro reconocimiento como síndrome geriátrico.

La fragilidad, aparte de ser un síndrome geriátrico, es la vía final común de estos y la característica principal, será el decline en la reserva fisiológica y funcionamiento de múltiples órganos y sistemas en el adulto que no le permiten responder de forma adecuada a estresores (28).

Hay múltiples factores de riesgo para el desarrollo de la fragilidad, los principales síndromes geriátricos, la edad avanzada, el deterioro cognitivo, el deterioro funcional y problemas de movilidad (27-29).

Es importante recalcar el impacto en la calidad de vida y dependencia que puedan provocar estos síndromes geriátricos. Buscaremos un reconocimiento temprano de los mismos para poder instaurar medidas de tratamiento que reduzcan

hospitalizaciones e institucionalizaciones, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

DEFINICIONES

Cada síndrome geriátrico puede tener múltiples definiciones y en algunos casos van a estar traslapados, a continuación, definiremos brevemente cada síndrome que desarrollaremos en el trabajo presente.

CAÍDAS

Una caída se define como un evento no intencional que resulta en que la persona descanse sobre el suelo u otra superficie de nivel más bajo al que se encontraba. (28). Va a involucrar 3 fases donde la primera es relacionada a los factores intrínsecos como debilidad muscular, articulaciones inestables, malas posturas y factores extrínsecos, sobre todo ambientales. La segunda fase consiste en el fallo de los sistemas de mantener una postura erguida y corrección de la posición para evitar la caída. Por último, la tercera fase consiste en el impacto del cuerpo con la superficie del ambiente que es usualmente el suelo que resulta en la transmisión de fuerzas hacia el cuerpo, tejidos y órganos (28).

Aproximadamente un tercio de los adultos de la comunidad, mayores de 65 años, tienen una caída anual (27). Vamos a tener algunos factores modificables y otros no modificables. A la hora de evaluar una caída tendremos que tomar en consideración la exploración física además de exámenes de laboratorio complementarios que nos puedan orientar a causas corregibles de las mismas.

Una vez evaluado, deberemos referir a los pacientes a terapia física y terapia ocupacional con el fin de mejorar el balance, fortalecimiento muscular, y, con el objetivo de corregir causas probables.

DELIRIUM

El *delirium* se describe como un síndrome caracterizado por un inicio agudo, curso fluctuante, alteración en la atención y cognición precipitado por un evento estresor en personas vulnerables (27, 28). Es una complicación seria para los adultos mayores que puede desencadenar en una cascada de complicaciones, pudiendo terminar en hospitalizaciones prolongadas, pérdida de funcionalidad, reducción de la función cognitiva e incluso la muerte.

Clínicamente los pacientes podrán tener estados hiperactivos, hipoactivos o en su defecto una condición mixta de ambas entidades mencionadas.

Es importante tener una historia, del estado cognitivo, detallada con el fin de establecer el basal del paciente y con esto poder observar los cambios que se presenten. El CAM (Método de evaluación de confusión) la herramienta más efectiva para el diagnóstico clínico de esta patología (29). La exploración física deberá ser orientada principalmente a patologías cardiorrespiratorias, neurológicas o infecciosas.

FRAGILIDAD

La fragilidad es un síndrome que se describe como un estado en el que aumenta la vulnerabilidad del individuo a desarrollar dependencia o muerte cuando es expuesto a estresores (30).

Se ha descrito como un nuevo síndrome geriátrico dada su alta prevalencia en la población adulta mayor y por el impacto que produce en la calidad de vida del paciente. Se ha categorizado como una definición fenotípica y una acumulación de déficits en donde para poder describirlo fenotípicamente el síndrome incluye pérdida de peso no intencional, fatiga, debilidad, baja actividad física y lentitud de marcha (27-29). La presencia de fragilidad está relacionada con el desarrollo de otros síndromes geriátricos (29).

DEPRESIÓN

La depresión es una patología mental común, con alta morbilidad, dependencia funcional y mortalidad (31). Los trastornos depresivos se han relacionado con el

aumento en el riesgo de obesidad, fragilidad, diabetes, deterioro cognitivo y mortalidad en la población adulta mayor. También la presencia de patologías crónicas está relacionada con el desarrollo de trastorno depresivo, por tanto, existe una relación recíproca entre estas condiciones (30).

El tratamiento de esta se ha enfocado a medidas farmacológicas, sin embargo, están relacionadas con frecuentes efectos adversos, adicción a los fármacos y altos costos. (30). Es por esto por lo que en una medida no farmacológica el ejercicio ha surgido como una estrategia terapéutica (30). En este trabajo explicaremos el mecanismo por el cual el ejercicio influye en el tratamiento de la depresión.

INCONTINENCIA URINARIA

La incontinencia fecal y urinaria son entidades comunes experimentadas por los adultos mayores en comparación a la población más joven, aun así, los adultos mayores reportan menos estas patologías (31). La incontinencia urinaria se define como una condición médica compleja en donde se da una pérdida involuntaria de orina que se puede dividir en tres subtipos principales: incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia y la mixta (27-32). Ocurre en aproximadamente en el 15% al 30% de los pacientes en la comunidad y es sub reportada por los pacientes. (25).

Ambas incontinencias son problemas comunes, por lo que en toda valoración geriátrica integral es donde debemos investigar acerca de su presencia, a causa de la afectación en la calidad de vida de los pacientes.

En el presente estudio, se abordará únicamente incontinencia urinaria.

SARCOPENIA

La sarcopenia es definida como una reducción global y progresiva en la masa muscular asociada a cambios en la fuerza muscular y en el desempeño físico. Tiene un alto impacto en eventos adversos de salud, tales como: caídas, fracturas, dependencia funcional y mortalidad (33). La etiología será multifactorial y el mantenimiento de la masa muscular dependerá de una fina balanza entre la síntesis y destrucción proteica muscular. El ejercicio físico regular, compuesto de

entrenamientos de resistencia y aeróbicos está asociado con números beneficios físicos y reduce el riesgo de desarrollar comorbilidades relacionadas a la sarcopenia. Dichos programas deberán tener una meta de mejorar la masa y la fuerza musculares para mejorar la calidad de vida y la condición física de los pacientes (33).

A continuación, se resume la muestra científica más reciente que evidencia el beneficio del ejercicio físico en los principales síndromes geriátricos.

Las caídas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en adultos mayores. Aproximadamente una de cada tres personas que viven en la comunidad y tienen 65 años o más sufrirá una caída, al menos una vez al año. Las caídas imponen una importante carga social y económica para los individuos, sus familias, los servicios comunitarios de salud y la economía (34). La prevención de caídas es por tanto un desafío urgente para la salud pública. Diferentes organismos internacionales están promoviendo la implementación de programas de prevención que se sabe disminuyen las caídas en personas mayores.

Las intervenciones de prevención de caídas se dirigen a los factores de riesgo que son modificables, y se pueden dividir en tres grupos principales (35): intervenciones únicas (los participantes reciben un tipo de intervención) (36), intervenciones múltiples (los participantes reciben la misma combinación fija de dos o más tipos de intervenciones) (37), e intervenciones multifactoriales (los participantes recibir una selección personalizada entre dos o más tipos de intervenciones). Lo anterior, según los resultados de un estudio preejecutado; la evaluación del riesgo individual de caídas (38).

Una revisión sistemática Cochrane estableció que las intervenciones con ejercicio reducen la tasa de caídas (número de caídas por persona) en personas mayores que viven en comunidades. Además, el ejercicio como intervención única tiene un efecto de prevención de caídas similar a las intervenciones multifactoriales, lo que sugieren que la implementación de ejercicios como intervención independiente puede ser una opción óptima y potencialmente rentable para prevención de caídas a nivel de la población adulta mayor. La metarregresión de este mismo estudio sugiere que los programas que contienen rutinas de equilibrio, que incluye más de 3 horas/semana, tienen mayor efecto en prevención de caídas en comparación con otros tipos de ejercicio. Uno de los principales inconvenientes encontrados en este estudio es que en los países de bajos ingresos y países de ingresos medios las muestras existentes tienen poca representación, por lo que no es del todo claro la utilización de estos programas en zonas con recursos insuficientes. Este estudio, a

diferencia de otros con muestras menores, reporto que no hay evidencia de que el ejercicio como intervención única pueda prevenir caídas en adultos mayores institucionalizados, entre supervivientes de accidente cerebrovascular o entre las personas con egresos hospitalarios recientes, pero sí en persona de la comunidad con enfermedad de Parkinson y con deterioro cognitivo (34).

Los programas de ejercicios que contienen rutinas de equilibrio redujeron la tasa de caídas en un 39%. Dichos programas de equilibrio pueden lograrse de diversas maneras: mediante ejercicios en el hogar, ejercicio en grupo y Thai Chi. En situaciones con recursos limitados es posible que sea necesario complementar los programas de ejercicio en grupo con ejercicio en casa para lograr una dosis más alta de bienestar general. Es importante tener en cuenta que los programas de ejercicio evaluados en los ensayos incluidos en este estudio fueron en su mayoría prescritos individualmente por profesionales capacitados de la salud o del ejercicio, para minimizar el riesgo de daño (incluidas caídas) durante el ejercicio. Finalmente, en esta revisión se demostró que los programas de caminata no disminuyen la tasa de caídas, por lo que caminar no debe ser prescrito como una única intervención de prevención de caídas, y es de alto riesgo caminatas rápidas en adultos mayores (34).

En congruencia con los resultados del estudio mencionado previamente Lacroix et al, han propuesto un protocolo de ejercicios de resistencia de 6 semanas en adultos mayores sin compromiso funcional, aplicado de manera supervisada y no supervisada y encontraron que ambos protocolos lograron aumentar el equilibrio un 68% (35). basándose en que al mejorar el equilibrio se disminuyen las caídas los programas de resistencia podrían ser una opción preventiva en este síndrome (35). Otro estudio, propuesto por Marques et al., en 2017, aplicó un protocolo de ejercicio de resistencia y aeróbico a 2 grupos de ancianos, y encontró que después de las 32 semanas de ambos grupos aumentaron su capacidad de equilibrio. En el ejercicio de resistencia, el grupo aumentó un 25% la capacidad de mantener el equilibrio con la postura de una pierna, en comparación con la línea de base, mientras que el

grupo aeróbico aumentó alrededor del 17% en comparación con el valor de referencia (34).

Diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis han analizado los efectos del Thai-Chi sobre el equilibrio en poblaciones de edad avanzada y todos concluyen que este tipo de ejercicio es efectivo para aumentar el equilibrio y medidas funcionales relacionadas con la calidad de vida en las personas mayores, como la flexibilidad o la fuerza y también es capaz de reducir el riesgo de caídas (34). Por otra parte, no existe evidencia suficiente que apoye complementar los ejercicios con elementos tecnológicos como Nintendo Wii, XBOX o Kinect, que mejore la tasa de caídas en el adulto mayor (34).

La revisión más grande existente que evalúa el efecto del ejercicio sobre las caídas en adultos mayores comprende 81 ensayos (19 684 participantes) comparando el ejercicio (todos los tipos) con una intervención de control (una que no se cree que reduzca las caídas). El ejercicio reduce la tasa de caídas en un 23% (OR 0,77; IC del 95%). Un riesgo ilustrativo de 850 caídas por cada 1000 personas durante un año (datos basados en datos de riesgo del grupo de control de 59 estudios), equivale a 195 (IC del 95%: 144 a 246) caídas menos en el grupo de ejercicio. El ejercicio también reduce el número de personas que experimentan una o más caídas en un 15% (RR 0,85; IC del 95% en 13 518 participantes de 63 estudios; evidencia de certeza alta). Y un riesgo de 480 caídas en 1000 personas durante un año (datos basados en datos de riesgo del grupo de control de los 63 estudios), equivale a 72 (IC del 95%: 52 a 91) menos personas que cayeron en el grupo de ejercicio (36).

Para la categoría de riesgo general, basándose en un riesgo ilustrativo de 850 caídas por 1000 personas por año en el grupo de control, hubo 195 (23%) menos caídas por 1000 personas en el grupo de ejercicio (intervalo de confianza del 95%) (36). Los análisis de subgrupos no revelaron diferencias en los resultados, indiferentemente si los ensayos incluyeron a personas más jóvenes o a poblaciones de mayor edad, basándose en un límite de 75 años. Sin embargo, si se demostró al igual que en otros estudios una mayor reducción en la tasa de caídas en ensayos,

en los que las intervenciones fueron realizadas por un profesional de la salud (36). Cabe destacar que al igual que en otros estudios previos, pero con menor número de participantes, los programas de equilibrio son los que mejor evidencia tienen. Continuando el análisis de los resultados de este mismo estudio, el ejercicio puede hacer poca o ninguna diferencia en el número de personas que experimentan una o más caídas y que requieren admisión hospitalaria; es decir, no disminuye los ingresos hospitalarios en las personas que sufren una caída, sin embargo, si reduce el número de personas que experimentan una o más caídas y que requieren atención médica (36).

Esta revisión de Cochrane ha informado y ha sido la base de muchas directrices y documentos de políticas a nivel internacional, demostrando que los Ejercicios funcionales y de equilibrio, y en menor medida, ejercicios con componentes múltiples, reducen la tasa de caídas. La importancia del ejercicio en la prevención de caídas sugiere que se debe prestar mayor atención a la implementación generalizada de un enfoque de ciclo de vida para un envejecimiento saludable, es decir, ejercicio durante toda la vida para maximizar el funcionamiento físico en la vejez, como sugiere la Organización Mundial de la Salud (36)

Otro estudio también demostró que la actividad física mejora el equilibrio y tiene una influencia positiva en la prevención de caídas. El método Pilates está diseñado para mejorar la flexibilidad general del cuerpo centrándose en mejorar la fuerza central, la postura y coordinación de la respiración a través del movimiento. Un estudio demostró que el programa Pilates produce mejoras en el equilibrio, mayores a los de un programa general de actividad física. Los programas de Pilates que incluyen equilibrio, fuerza central, fuerza de las extremidades inferiores y flexibilidad, podrían reducir el riesgo de caídas en las personas mayores, sin embargo, aún no hay evidencia convincente para asegurar esto (37). Según Izquierdo et al., la reducción de las caídas con ejercicio físico en adultos mayores que viven en la comunidad con deterioro cognitivo (es decir, cualquier etapa de la enfermedad de Alzheimer enfermedades relacionadas como demencias o deterioro cognitivo leve) no cuenta con evidencia suficiente en este momento (38).

Identificar la frecuencia, la carga y el volumen óptimos puede ayudar a optimizar las adaptaciones al entrenamiento en adultos mayores. El aumento del volumen de ejercicio, pero no el aumento de la frecuencia (tres versus dos sesiones/semana) o la intensidad del entrenamiento (50–80 % RPM), pueden influir en el efecto del entrenamiento de resistencia sobre las ganancias de masa corporal magra en adultos mayores. Se ha sugerido que dos sesiones de entrenamiento de fuerza por grupo muscular por semana son suficientes para inducir adaptaciones positivas en la masa muscular y la fuerza en adultos mayores de 60 años. Como tal, los grupos de músculos principales deben entrenarse al menos dos veces por semana para inducir mejoras en la masa corporal magra y la fuerza (39).

Hay controversia sobre si la carga del entrenamiento de resistencia (carga alta versus carga baja) modifica el efecto del entrenamiento de resistencia sobre la fuerza muscular. Las ganancias en la fuerza muscular son el resultado de aumentos en la masa muscular y adaptaciones neuronales. La hipertrofia muscular se produce debido a aumentos en el área de la sección transversal de las fibras musculares como resultado de una mayor cantidad de unidades contráctiles (sarcómeros) dentro de la fibra. Un mayor número de unidades contráctiles permite una mayor formación de puentes cruzados, y por tanto, una mayor producción de fuerza (39). Esencialmente, las adaptaciones neuronales representan un efecto de aprendizaje mediante el cual el músculo aprende a levantar una carga de manera más eficiente, lo que a su vez aumenta la fuerza. En comparación con el entrenamiento de fuerza de baja carga (30 % 1RM), se ha informado que el entrenamiento de fuerza alta (80% 1RM) induce mayores adaptaciones neuronales después de 3 y 6 semanas de entrenamiento de fuerza, y mayores aumentos en la fuerza muscular (40). Es importante destacar que, en un metaanálisis reciente, de 15 estudios con 448 participantes mayores de 68 años, se encontró que la fuerza máxima aumentaba después de ejercicios pesados, y el aumento de la fuerza tiende a ser mayor con el entrenamiento de resistencia con carga pesada (IC 95 % $p = 0,06$) (40). Sin embargo, los autores observaron que los resultados pueden haber estado sesgados hacia mostrar un efecto de mayor intensidad, por lo que se necesitan más estudios para examinar los efectos del entrenamiento de resistencia sobre los aumentos de

la fuerza muscular máxima en adultos mayores, pero queda claro que tanto el entrenamiento de resistencia con cargas ligeras como pesadas aumentan la fuerza muscular (40).

RECOMENDACIONES GENERALES DE LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO PARA PREVENCIÓN DE CAÍDAS EN ADULTOS MAYORES

1- Ejercicios de equilibrio y funcionales

Existe evidencia, de alta certeza, de que Los ejercicios funcionales y de equilibrio reducen la tasa de caídas y el número de personas que experimentan caídas, pero una baja evidencia de que este tipo de programa pueda ayudar a prevenir fracturas relacionadas con caídas. Debido a condiciones médicas, muchos adultos mayores requieren entrenamiento de equilibrio antes de que pueda realizarse ejercicio aeróbico o de resistencia. Se recomienda un mínimo de 3 sesiones semanales de 1-2 series que incluyan de 4-10 ejercicios diferentes enfatizando posturas estáticas y dinámicas. Evidencia 2B (39).

2- Ejercicios de resistencia

No hay seguridad sobre los efectos del entrenamiento de resistencia, por si solos, sobre la tasa de caídas y el número de caídas. Evidencia 2B (40).

3- Thai Chi

Existe evidencia de certeza baja de que el Thai Chi puede reducir la tasa de caídas, pero una evidencia de alta certeza de reducción de la cantidad de personas que sufren caídas. Nivel de evidencia 2B (40).

4- No existe evidencia suficiente que demuestre que individualmente los ejercicios aeróbicos tales como caminata y danza sean eficaces para prevenir las caídas en adultos mayores (38).

GENERALIDADES

El *delirium* persiste siendo una entidad pobremente reconocida y entendida.

Se ha definido a lo largo de la historia como un decline agudo en el funcionamiento cognitivo, siendo una entidad común, seria y fatal que afecta al menos un 50% de los pacientes mayores de 65 años internados, que usualmente se desarrolla luego de algún proceso agudo, cirugía u hospitalización, y que además representa altísimos costos monetarios anuales (41-43).

Es importante reconocer que el *delirium* es altamente prevenible por lo que implementar estrategias para mitigar el desarrollo de este es esencial. En la literatura se dice que al menos del 30% al 40% de los casos se puede evitar (41, 44).

Es la complicación más frecuente en los pacientes mayores de 65 años hospitalizados, y aun así a pesar de esta alta prevalencia, la entidad como tal, persiste subdiagnosticada hasta en un 60%-70% de los casos (42,43). El *delirium* en pacientes hospitalizados representa un alto riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y decline funcional (42).

Por lo general se desarrolla en el contexto de una enfermedad aguda, cirugía u hospitalización y este desarrollo de *delirium* inicia una cascada de eventos que culminan en la pérdida de la funcionalidad, aumento de morbilidad y mortalidad, institucionalización y altos costos de salud (43).

El *delirium* es usualmente la única manifestación de una condición médica seria que está afectando al paciente. Su prevalencia cambiara según el escenario a donde nos encontremos, siendo más alta en unidades de cuidado intensivo (UCI) y en escenarios que involucren patologías de manejo paliativo (42).

Por lo general la prevalencia en la comunidad es realmente baja, rondando del 1% a 2% de los casos, esto en parte se debe a que el desarrollo de síntomas de *delirium* obliga al paciente a consultar al servicio de emergencias en donde el *delirium* se encuentra en tasas de un 8% al 17% (41, 42). En residencias de adultos mayores o lugares de larga estancia, la prevalencia del *delirium* alcanza hasta un 40% de los casos (41-42).

El *delirium* usualmente se ha asociado a resultados adversos en salud, dentro de los cuales se incluye un aumento en la mortalidad. Por lo general, a los pacientes con *delirium*, en salones de medicina o de geriatría, les aumenta en 1.5 veces el riesgo de mortalidad en el transcurso del siguiente año del desarrollo del *delirium* (41). Cuando los pacientes acuden a servicios de emergencias, la presencia de *delirium* aumenta en un 70% el riesgo de muerte en el plazo de los 6 meses siguientes a la visita médica, y en unidades de cuidado intensivo aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de muerte global (41).

Es claro el compromiso cognitivo y funcional que genera el *delirium* a largo plazo, afectando al menos un 50% de los pacientes que llegan a desarrollar *delirium* posterior a una cirugía y con una duración de al menos 1 año posterior a esta. En unidades de cuidado intensivo la aparición de *delirium* aumenta a 1 año post egreso de UCI (41, 42).

En aquellos pacientes que desarrollan *delirium* en los salones quirúrgicos y médicos, la función física se altera al menos por 30 o más días luego de ser dado de alta. En pacientes adultos mayores con síndromes demenciales asociados, el delirio se ha visto que aumenta las tasas de decline cognitivo, institucionalización y mortalidad (41).

Se sabe actualmente que un solo factor puede liderar a un paciente a desarrollar *delirium*, pero usualmente la etiología de este es multifactorial. Este modelo causal multifactorial ha sido validado y aceptado internacionalmente y de esto es que nace que el tratamiento del *delirium* amerita una intervención multicomponente (41).

El desarrollo del *delirium* involucra una combinación de factores y relaciones entre pacientes vulnerables que tienen factores predisponentes y noxas o insultos que contienen factores precipitantes. Es por esto por lo que pacientes vulnerables, como los que tienen comorbilidades múltiples o demencia, ante una noxa benigna como la administración de un agente sedante hipnótico, desarrollan un cuadro de *delirium* (41).

Basándonos en esta etiología multifactorial valoraremos clínicamente que una intervención a un único factor de riesgo o desencadenante del *delirium* no bastara para resolver el cuadro y es por esto por lo que las intervenciones multicomponentes serán las más efectivas, tanto para prevención como para el tratamiento de este (41).

En la actualidad se conocen 5 fenotipos del *delirium* según sus manifestaciones clínicas. La mayoría de los cuadros de *delirium* son precedidos de una fase prodrómica usualmente caracterizada por ansiedad, irritabilidad y trastornos del sueño que evolucionara en un lapso de horas a días. Se conocen 3 presentaciones clásicas motoras del *delirium*, la hipoactiva, hiperactiva y el tipo mixto, de estos el más común corresponde al *delirium* hipoactivo en el 65% de los casos, luego el hiperactivo en el 25%, y el mixto con apenas un 10% de los casos (44).

Recientemente se han presentado dos variables adicionales para completar los 5 fenotipos que corresponden a la fase catatónica que es un extremo de la hipoactiva, y la fase excitatoria que corresponde a un extremo del *delirium* hiperactivo, usualmente relacionada a abuso de drogas simpaticomiméticas (44).

Los factores de riesgo para el desarrollo del *delirium* usualmente van a variar según el escenario en el cual se encuentre el paciente, ya sea en salones de emergencia, salones de medicina o geriátricos, salones quirúrgicos o en unidades de cuidados intensivos. Aun así, se han reconocido ciertos factores de riesgo principales que se repiten consistentemente en múltiples estudios. Los principales factores de riesgo son: demencia, deterioro cognitivo, déficit visual, déficit funcional definido como la dependencia en una o más actividades básicas de vida diaria, historia de uso de

alcohol y comorbilidades específicas como eventos cerebrovasculares previos o trastornos psiquiátricos como depresión, estos factores se han visto relacionados a un incremento del riesgo del *delirium* en cualquier población (41).

A la vez existen ciertos factores precipitantes comunes en pacientes médicos como la polifarmacia, uso de fármacos psicoactivos, restricciones físicas como amarras que confieren hasta 4.5 veces más riesgo de desarrollar *delirium*. Alteraciones en laboratorios aumentan el riesgo en cualquier población hospitalizada en un 40% a 50% de los casos.

La fisiopatología fundamental del *delirium* todavía permanece incierta, se han generado múltiples teorías donde la evidencia sugiere que interaccionan múltiples factores biológicos y esto da como resultado una alteración a larga escala de redes neuronales llevando a la confusión, disfunción cognitiva y *delirium*. Algunos de estos mecanismos que contribuyen al *delirium* son los neurotransmisores, inflamación, estresores fisiológicos, alteraciones metabólicas y factores genéticos, todos estos interfiriendo directamente con la neurotransmisión o metabolismo celular (41, 42).

Se sabe que existen múltiples neurotransmisores involucrados, sin embargo, la deficiencia colinérgica o el exceso dopaminérgico o ambos son los más relacionados al *delirium* y se correlaciona con los efectos adversos producto del uso de drogas anticolinérgicas o dopaminérgicas.

Existen múltiples hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología del *delirium*, las cuales serán mencionadas a continuación (44).

- La hipótesis del envejecimiento neuronal está basada en los cambios que acompañan al proceso de envejecimiento asociados a una disminución de la reserva fisiológica, haciendo a los pacientes envejecidos más vulnerables a estrés físico y enfermedad. El envejecimiento per se, se asocia a un número de cambios a nivel cerebral tales como decline del flujo sanguíneo cerebral, disminución de la densidad vascular, pérdida neuronal, pérdida de la señalización intracelular en sistemas de transducción y cambios a nivel de los neurotransmisores.

- La segunda hipótesis corresponde a la hipótesis de la neuro inflamación. De acuerdo con esta hipótesis, el *delirium* es la manifestación del sistema nervioso central producto del cruce de una enfermedad sistema a través de la barrera hematoencefálica. Esta teoría propone que los procesos inflamatorios periféricos inducen una activación de las células del parénquima cerebral, las cuales expresaran citoquinas inflamatorias y otros mediadores inflamatorios del sistema nervioso central (proteína c-reactiva, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-10), llevando a una disfunción neuronal y sináptica con la subsecuente alteración cognitiva y del comportamiento clásica del *delirium*. Es durante estos estados inflamatorios sistémicos que los leucocitos se adhieren a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, llevando a la disrupción de las adhesiones célula-célula y aumentando la permeabilidad endotelial, disminuyendo la perfusión y aumentando la distancia de difusión para el oxígeno, todo esto produciendo isquemia y apoptosis neuronal.
- La hipótesis del estrés oxidativo lo que nos menciona es que en modelos clínicos y experimentales se ha evidenciado que las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno juegan un rol importante en múltiples condiciones fisiológicas y patológicas que resultan en estrés oxidativo y en un daño directo a células, incluyendo lípidos, proteínas, membranas y hasta el ADN. El cerebro es particularmente susceptible a esto al tener un gran contenido lipídico, alto metabolismo oxidativo y baja capacidad antioxidante. La evidencia sugiere que el estrés oxidativo o las deficiencias antioxidantes aumentan el daño tisular cerebral llevando a decline cognitivo y daño cerebral irreversible. Esta teoría sugiere que el *delirium* es la expresión clínica de un defecto metabólico cerebral llevando a las manifestaciones cognitivas de la enfermedad. La disminución del metabolismo oxidativo nos lleva a presentar anomalías en los neurotransmisores que conducen a la disfunción cerebral y que provocan las alteraciones del comportamiento del *delirium*.
- La hipótesis neuroendocrina del *delirium*, propone que el *delirium* representa una reacción fisiológica al estrés agudo o crónico mediado por niveles

anormalmente altos de glucocorticoides, estos tienen acciones a nivel del SNC alterando la transcripción genética, señalización celular, alterando la estructura sináptica, transmisión y el funcionamiento glial. Con el tiempo, niveles elevados de glucocorticoides terminan produciendo una destrucción neuronal conocida como una respuesta aberrante al estrés.

- La hipótesis de la desregulación del ciclo circadiano sugiere que la interrupción del ciclo circadiano usualmente en las etapas del sueño y variaciones a la exposición de la luz natural pueden llevar a alteraciones estructurales de la fisiología del sueño, produciendo el *delirium*. La evidencia que proviene de la privación crónica del sueño es un estrés fisiológico que resulta en problemas cognitivos y *delirium*.

El diagnóstico de esta patología es clínico y usualmente está poco reconocido y pasado por alto. Existen algunas características claves tales como un inicio agudo y curso fluctuante de los síntomas, inatención, alteración del estado de consciencia y alteración de la cognición (desorientación, alteración de la memoria o lenguaje). Estos puntos claves pueden apoyarse de otras manifestaciones como alteración del ciclo sueño-vigilia, alteraciones perceptuales como alucinaciones o ilusiones, alteraciones psicomotoras como hipo o hiperactividad, comportamiento inapropiado o labilidad emocional.

La referencia diagnóstica del *delirium* viene de los criterios diagnósticos del DSM-5 (Manual de trastornos psiquiátricos) (41-42). Lo más importante durante la evaluación de los pacientes es establecer el basal cognitivo del paciente con el fin de diferenciarlo de un síndrome demencial, presenta un curso agudo, fluctuante, además de una historia confirmatoria por la familia del paciente.

Para la evaluación de los pacientes es recomendando utilizar instrumentos de identificación del *delirium* en donde el Método de Evaluación de Confusión (CAM), es el instrumento más utilizado internacionalmente, con una especificidad de 90% a 95% y sensibilidad del 94% a 100%, y que cuenta con alta confiabilidad entre evaluadores. Este instrumento fue creado en 1990, se ha utilizado para más de 4500 publicaciones y se encuentra traducido en más de 19 idiomas, se ha adaptado a

unidades de cuidado intensivo, salones de emergencia y residencias de larga estancia. El algoritmo de CAM se basa en la presencia de 4 puntos clave del *delirium*: curso agudo y fluctuante de síntomas, inatención, pensamiento desorganizado y alteración del estado de consciencia (41, 42, 43).

El diagnóstico definitivo debe ser realizado por un profesional entrenado en salud, experimentado, y deberá involucrar test cognitivos, exploración neurológica con el fin de identificar los puntos clave de la patología, esto además de presentar una condición orgánica múltiple de fondo que justifique el *delirium* (41, 42, 43).

Recientemente se ha tratado de investigar biomarcadores que nos orienten al diagnóstico o monitorización del *delirium*, sin embargo, no hay hoy ninguno validado para su aplicación clínica. Al presentar diferentes etiologías, se han estudiado varios biomarcadores, como inflamatorios, degenerativos, metabólicos. La inflamación sí tiene un rol importante en la patogénesis del *delirium*, es por esto por lo que algunos marcadores como interleucinas o proteína c-reactiva pueden usarse como complemento (41, 42, 43).

El abordaje de estos pacientes debe ser eficaz y temprano en vista que el *delirium* puede ser la única manifestación de una condición seria de salud que amenaza la vida del paciente. Por lo que primero, todo paciente debe de evaluarse por alteraciones fisiológicas agudas, como hipoxemia e hipoglicemias, entre otras. Segundo, recordar siempre la presentación atípica de los adultos mayores, por ejemplo, en pacientes mayores de 80 años los cuadros de síndrome coronario agudo se manifiestan más como *delirium* que como un cuadro típico de enfermedad coronaria, y por lo tanto nunca debemos tomar a la ligera comentarios de familiares en donde no observan al paciente en su condición basal. Tercero, se deben usar herramientas diagnosticas como test de laboratorios, estudios de neuroimagen todo esto basado en la historia clínica y exploración física que encontremos (41, 42).

El electroencefalograma tiene una baja sensibilidad y especificidad en el *delirium*, podremos utilizarlo en el contexto de sospecha de estatus epiléptico no convulsivo, convulsiones parciales complejas, pero nunca se utilizará de rutina.

Los estudios de neuroimagen, como tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN), tienen un bajo rendimiento en pacientes no seleccionados, se han recomendado en pacientes que presenten alteraciones focales neurológicas, historias de caídas recientes o traumas de cabeza, sospecha de encefalitis o cuadros de alteraciones de consciencia no claros. La TAC es normal en el 98% de los pacientes con *delirium* que tienen una causa identificable (41).

El tratamiento actual del *delirium* no recomienda el uso de fármacos para prevención ni tratamiento, y se basa en intervenciones de búsqueda y tratamiento de la causa, además de intervenciones multicomponentes de prevención del *delirium* con medidas no farmacológicas, que serán mencionadas en el siguiente apartado.

DELIRIUM Y EJERCICIO FÍSICO

El *delirium* está asociado a resultados adversos en salud, como el aumento de la mortalidad, caídas accidentales, decline cognitivo, dependencia funcional y altos costos de salud. Es por esto por lo que se ha propuesto las intervenciones multicomponentes (IM) como una estrategia de prevención y tratamiento de la enfermedad, dada su heterogeneidad (44).

Estas IM se componen de medidas para reducir los factores que desarrollan el *delirium* e incluyen: terapia física, estimulación cognitiva, soporte nutricional, promoción de patrones adecuados del sueño, hidratación y movilización temprana (44). Son un método efectivo en prevenir la incidencia del *delirium* hasta en un 30% a 40% de los casos, y deben ser implementadas como estándar de oro en todo paciente adulto mayor hospitalizado. Dentro de las IM más importantes se encuentran: la terapia física u ocupacional, reorientación diaria, evitar deprivaciones sensoriales, siendo estas las principales herramientas de las intervenciones multicomponentes (44).

Las IM, son medidas no farmacológicas que se encargan de prevenir y manejar el *delirium*, dentro de estas el programa HELP (programa hospitalario para adultos mayores), un programa que ha reducido el riesgo de *delirium*, previene el deterioro

funcional y reduce el riesgo de caídas al implementar estrategias que modifiquen los factores de riesgo del *delirium*, que incluye el ejercicio físico como una medida de tratamiento a la inmovilización que es un factor de riesgo directo de *delirium* (45).

Se recomienda una medida multicomponente que abarque los diferentes factores de riesgo del *delirium*, porque el *delirium* no se debe a un único factor y se han encontrado fallos y peores resultados a la hora de tratar de modificar solo un factor de la enfermedad.

En los adultos mayores, se conoce con claridad que el ejercicio y la actividad física tienen un rol importante en mantener una independencia funcional que le permite al individuo vivir solo, mejorar su capacidad funcional con mantenimiento de masa muscular, fuerza y balance, previene patologías crónicas y mantiene la calidad de vida (46). Es por esto por lo que la terapia y ejercicio físico, más la rehabilitación son el pivote de una intervención multidisciplinaria y multifactorial.

La evidencia actual en relación con los beneficios del ejercicio físico en *delirium*, han demostrado que tiene una influencia positiva y beneficios sobre este síndrome geriátrico. Esto se debe a la relación que existe entre el *delirium* y la función física, ya que la inmovilización, discapacidad y decline funcional son factores de riesgo de *delirium* además de ser consecuencias de este (47).

El ejercicio físico es parte de las estrategias útiles multicomponentes que previenen el *delirium*. Dentro de los efectos del ejercicio físico en la función cognitiva, se han encontrado múltiples beneficios, incluyendo mantener la función física, prevenir enfermedades o retrasarlas, mejor control de patologías crónicas y proteger contra el decline cognitivo y la demencia. Múltiples estudios han demostrado que el ejercicio físico puede provocar cierto grado de reversión del deterioro cognitivo asociado a la hospitalización en pacientes adultos mayores, específicamente mejorando funciones ejecutivas y fluencia verbal.

Los estudios neurobiológicos han sugerido que el ejercicio influencia el cerebro de dos formas, una supra molecular en donde estimula la angiogénesis, neurogénesis y sinaptogénesis, y a un nivel molecular produce cambios a nivel de factores de

crecimiento cerebral como el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que tiene un rol crucial en la neuroplasticidad y neuroprotección, así como en el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), involucrado en neurogénesis y angiogénesis (46).

La relación del ejercicio y la función física se da porque la última es el eje central de mantener una vida independiente y está directamente relacionada a resultados adversos en salud, encontrando complicaciones postoperatorias, dependencia funcional, institucionalización, mortalidad mayor cuando el paciente se expone a noxas en el contexto de una mala reserva funcional. Es por esto por lo que la disfunción física es un factor de riesgo para desarrollar *delirium*, es un síntoma del mismo *delirium* y una consecuencia negativa luego de presentar *delirium*.

A continuación, se resumen 3 circunstancias en las cuales el *delirium* se relaciona con la función física del paciente:

Primero, la dependencia funcional (incapacidad de completar una o más actividades básicas de vida diaria) constituye un factor de riesgo para *delirium* y es de los principales factores predisponentes, aumentando el riesgo hasta 4 veces en quienes son dependientes. Cuanta mayor dependencia presente el paciente, mayor será el riesgo de *delirium*, independientemente del resto de factores que presente el paciente. Además, se ha demostrado que los pacientes que tengan una pobre condición física o menor movilidad preoperatoria, presentarán un mayor riesgo de desarrollo de *delirium* postoperatorio (46).

Cuando se analizan factores precipitantes, la inmovilidad y el uso de restricciones físicas son de los principales factores de *delirium*. Se ha encontrado que el encamamiento y la disminución de la movilidad es un problema frecuente a nivel hospitalario, asociando reducción de la fuerza y masa muscular, decline funcional, aumento de la estancia hospitalaria, institucionalización y muerte. Hasta un 83% de los pacientes mayores, se encuentran confinados a la cama, apenas teniendo un 3% del tiempo del internamiento para caminar, levantarse y moverse de forma

independiente. Cabe resaltar que muchas veces esto se produce por indicación profesional que atiende al paciente hospitalizado de forma injustificada (46).

Segundo, el *delirium* tiene como síntomas claves las alteraciones cognitivas, alteraciones en la atención, sin embargo, paralelo a estos síntomas también tenemos un patrón objetivo motor. Múltiples estudios apuntan a que los trastornos motores del *delirium* no son solamente una consecuencia de la patología, sino también signos clínicos de la enfermedad. Y se ha evaluado la función motora y su deterioro en pacientes con y sin *delirium* observando un peor resultado en los que presentan *delirium*. También la clasificación del *delirium* obedece a la alteración motora que presenten, ya sea hipoactiva, hiperactiva o mixta. En pacientes con *delirium* hipoactivo se presenta mayor riesgo de dependencia funcional, discapacidad y mortalidad en comparación con los tipos mixto e hiperactivo (46).

Otra teoría que respalda las manifestaciones motoras del *delirium* es el alto riesgo de caídas que presentan estos pacientes, aumentando de 1.4 veces a 12.6 veces el riesgo de caerse al presentar *delirium*, también encontrándolo en un 24% a 96% de los pacientes que se caen. Esto puede ser producto de alteraciones en la atención, ya que esta es clave para el control de la marcha y la postura y se reduce la capacidad para mantener la marcha aumentando en si el riesgo de caerse (46).

Por último, cuando ocurre el *delirium* el paciente va a desarrollar un decline súbito funcional, que si bien es cierto puede mejorar, conforme tiene mejoría del *delirium*, en otros casos se mantiene y se prolonga en el tiempo dependiendo del escenario en el cual se presente el *delirium* y la condición funcional basal del paciente. Se ha visto que las consecuencias funcionales del *delirium* pueden mantenerse hasta 12 meses después de haberlo desarrollado (46 ,47).

Dada la importancia de la función física y la movilidad en el desarrollo del *delirium*, toda intervención multicomponente involucra estrategias funcionales que reduzcan la inmovilidad y promuevan el ejercicio físico en la hospitalización. Estas estrategias incluyen: movilización temprana, promoción de caminar inclusive con asistencia si el paciente lo amerita, movilizaciones en cama, uso de bicicletas estáticas y ejercicio

físico, además de reducir sujeciones, catéteres o todo equipo que promueva la inmovilización en el paciente.

Si bien es cierto, los estudios resaltan la importancia de mantener al paciente activo dentro de sus posibilidades, no existen recomendaciones específicas acerca del tipo de ejercicio, duración del ejercicio, frecuencia del ejercicio para el manejo del *delirium*.

A continuación, se mencionan los principales estudios de intervenciones multicomponentes en el manejo del *delirium*:

- Chen 2011, en salones de cirugía general, implementó la movilización temprana, deambulación y ejercicios de movimiento de rango activo al menos 3 veces por día logrando reducir la incidencia del *delirium* en un 16.7% y reduciendo el decline funcional.
- Chen 2017, en salones de cirugía, implementó ejercicio físico en cama, uso de bicicleta estacionaria, deambulación al menos 3 veces por día, logrando reducción del *delirium* en un 15.1% vs un 6.6% en quienes no se implementaron estas medidas y reduciendo la hospitalización en 2 días.
- Lundstrom 2007, en salones de cirugía general, implementó la movilización en las primeras 24 horas post cirugía, entrenamiento diario por terapeuta físico u ocupacional, entrenamiento de prevención de caídas, además de incentivar al paciente a moverse según fuera capaz, logrando reducir los días de *delirium* en 5 y disminuyendo la estancia hospitalaria en 10 días.
- Kratz 2008, en salones médicos, implementó la movilización temprana y deambulación al menos 3 veces por día, logrando una reducción del 25% de caídas, uso de restricciones físicas, 50% de reducción de medicamentos que provocaran *delirium*.
- Inouye 2001, en salones médicos, implementó el uso de ejercicios de rango activo, deambulación al menos 3 veces por día, y minimizo el uso de equipos que inmovilizaran al paciente, logrando una reducción del *delirium* en un 9.9% vs un 15% del total de episodios de *delirium* y de estancia hospitalaria.

Esta revisión confirma que el entrenamiento y ejercicio físico puede prevenir el desarrollo del *delirium* al impactar sobre uno de sus principales factores de riesgo: la inmovilización (46, 47).

Aun así, definir qué tipo de ejercicio es el más efectivo para la prevención del *delirium* permanece incierto. La recomendación más efectiva es utilizar el ejercicio físico como una medida multicomponente en el manejo y prevención del *delirium*, utilizándolo de forma complementaria otras intervenciones, debido al gran número de factores causales posibles que presenta esta patología (45).

El promover y brindar ejercicio físico a los pacientes hospitalizados es una medida lograda, sobre todo en los que tienen riesgo de *delirium*, y se ha visto que el ejercicio físico hace posible reducir la estancia hospitalaria, y probablemente relacionándose con la mejoría de la funcionalidad del paciente. Crear un hábito rutinario de ejercicios durante la hospitalización resultará en una probable reducción de la inflamación, atacando a una de las hipótesis de la fisiopatología de la enfermedad (47).

Las estrategias multicomponente que involucren el ejercicio físico, según la literatura revisada, contribuirán a la prevención del *delirium* en pacientes hospitalizados, ahora queda, todavía, para marco de investigación, definir cuál ejercicio tendrá mejor impacto en la prevención y tratamiento del *delirium* (45).

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGIA

La fragilidad se define como “un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por disminución de la fuerza, la resistencia y una función fisiológica reducida que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia o muerte” (47). Es importante destacar que la fragilidad es, conceptualmente, diferente del envejecimiento, la comorbilidad y la discapacidad, pero claramente relacionada con ellos. Por ejemplo, en un gran estudio transversal de personas frágiles, el 29,1% de las personas tenía una discapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD), y el 81,8% tenía una o más comorbilidades (48). Estos hallazgos respaldan las dificultades para producir una definición exacta de fragilidad al mostrar que la fragilidad puede presentarse junto con la discapacidad y la comorbilidad y ser potencialmente una consecuencia de esta, pero también puede ocurrir en ausencia de estas condiciones (47). Se estima una prevalencia mundial de fragilidad de entre el 12% y el 24%, según el método específico utilizado para la evaluación de la fragilidad (47).

Algunos signos y síntomas son esenciales para describir el estado de fragilidad, el más importante es el deterioro de la función física, específicamente disminución de la fuerza muscular esquelética, movilidad y las AVD. Conceptualmente, el desarrollo de la fragilidad implica disminuciones en la capacidad funcional después de un evento estresante, luego esta capacidad permanece en un nivel más bajo que la línea de base después de la recuperación, en resumen, una falta de resiliencia para volver a la capacidad funcional anterior. La disminución progresiva de la capacidad funcional instiga una cascada de deterioro funcional que resulta en fragilidad, por lo que un individuo pierde independencia y aumenta significativamente el riesgo de discapacidad, morbilidad y mortalidad (47).

Para el diagnóstico de fragilidad se ha establecido la presencia simultánea de tres o más de los siguientes criterios: fuerza de prensión baja, velocidad de marcha lenta, agotamiento, niveles bajos de actividad física y pérdida involuntaria de peso

(47). Esto se denomina como fenotipo de fragilidad física; además se define un estado de prefragilidad, cuando uno o dos criterios están presentes, identificando individuos con mayor riesgo de volverse frágiles (47). El fenotipo de fragilidad física es actualmente el estándar internacional recomendado para la identificación y evaluación de la fragilidad (49). Por otra parte, se utiliza la acumulación de déficit para determinar la presencia de fragilidad empleando el índice de fragilidad, que se calcula considerando un número (generalmente 40 o más) de déficit potenciales (síntomas, signos y enfermedades relacionados con la edad). El fenotipo de fragilidad física y el índice de fragilidad son las dos herramientas de evaluación de fragilidad más citadas en la literatura y ambas han sido validadas para su uso (49).

FISIOPATOLOGÍA DE LA FRAGILIDAD Y SU RELACIÓN CON EL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Como ya se dijo en el primer capítulo, el envejecimiento se acompaña de una pérdida de masa muscular esquelética, que a menudo culmina en sarcopenia. La sarcopenia reduce la sensibilidad a la insulina y se acompaña de desacondicionamiento y pérdida asociada de masa mitocondrial (49). La sarcopenia influye en los déficits funcionales asociados con la fragilidad, incluida la pérdida de movilidad, la disminución de la fuerza y un mayor riesgo de fracturas óseas. Por lo tanto, la disminución de la masa y la calidad del músculo esquelético probablemente contribuya al desarrollo de la fragilidad. La fragilidad y la sarcopenia están vinculados, pero son diferentes del envejecimiento musculoesquelético. Esto se evidencia por el traslape frecuente, pero poco concurrente, en la prevalencia de ambas (47). No obstante, la naturaleza interrelacionada de la fragilidad y la sarcopenia hace que sea esencial considerar las características del músculo esquelético como factores que contribuyen al fenotipo de fragilidad (47).

Se ha demostrado, bajo diferentes métodos bioquímicos, que la masa magra disminuye con el avance de la edad. Las reducciones de masa magra con la edad se asocian con una disminución de la función física y la calidad de vida (47), y pueden utilizarse como predictores de mortalidad. Varios mecanismos interconectados y relacionados con la edad contribuyen potencialmente a estos cambios en el músculo esquelético, y es aquí donde la resistencia anabólica,

disfunción mitocondrial y la inflamación que se describieron en el primer capítulo se relacionan con la fragilidad, ya que son las principales vías implicada en la fisiopatología de la fragilidad. Es decir, los cambios en el músculo asociado al envejecimiento se exacerban aún más con el sedentarismo o la presencia de otras comorbilidades.

Es probable que la inactividad física sea el factor más importante de la atrofia muscular al inducir los cambios anteriormente mencionados (50). A medida que las personas envejecen, los niveles de actividad física tienden a disminuir, pero los estudios que investigan la masa muscular y la disminución funcional con la edad rara vez han controlado las diferencias en la cantidad de actividad física entre los grupos de edad, en estos estudios los datos de los tiempos de reposo o tiempo en cama son informativos, y esto probablemente induce a una mayor carga fisiológica que la disminución de la velocidad de la marcha per se (50). Se ha demostrado que diez días de reposo en cama inducen a una pérdida de masa magra de 1 kg de las extremidades inferiores y una disminución del 16% en la fuerza extensora de la rodilla, en personas mayores (50), lo que se atribuyó a una reducción del 30% en la síntesis de proteína muscular (50). Un metaanálisis de datos transcriptómicos de estudios sobre desacondicionamiento o reposo en cama, o ambos a la vez (≥ 7 días), reveló aumentos significativos en las transcripciones involucradas en la ubiquitinación de proteínas, señalización inmune, apoptosis y regulación negativa de genes involucrados en la organización mitocondrial y la función metabólica (50).

EJERCICIO Y FRAGILIDAD

Como se explicó en el primer capítulo, existen múltiples mecanismos por el cual el ejercicio atenúa la pérdida de masa muscular e incluso mejora la misma, en este contexto y entendiendo las bases fisiológicas de su aplicación se han hecho múltiples estudios para identificar intervenciones adecuadas con ejercicio para prevenir y tratar la fragilidad. Como se describió anteriormente, la debilidad muscular, la baja actividad física y la lentitud son los componentes físicos más discriminatorios de la fragilidad, lo que sugiere que son importantes objetivos modificables para las intervenciones (51). Varios metaanálisis han examinado la

fuerza y los resultados de las pruebas de ejercicio que tienen como objetivo cambiar el estado de fragilidad o reducir la prevalencia de fragilidad (47). Aunque existe heterogeneidad entre los ensayos, los que incluyen intervenciones con ejercicios generalmente favorecen mejores resultados que las intervenciones sin ejercicios (47). Las razones de tal variación son la heterogeneidad del diseño de los estudios y las características de las poblaciones de estudio. En general, las poblaciones de los estudios son multimórbidas, muchos participantes tienen 10 o más enfermedades crónicas (47). Además, aunque varios estudios han evaluado el impacto del ejercicio en los componentes individuales de la fragilidad en adultos mayores no frágiles (velocidad al caminar y fuerza de agarre), y han observado efectos positivos, los resultados requieren una interpretación cuidadosa (52). esto porque la fragilidad es una construcción compleja, y enfocar los efectos en una dimensión de la fragilidad puede no abordar adecuadamente los impulsores subyacentes de un individuo (47).

Las recomendaciones de ejercicio contra fragilidad indican prescribir un programa de ejercicios de múlticomponente, el cual debe incluir entrenamiento de resistencia progresivo (53). La evidencia sustenta hacer ejercicio como tratamiento de primera línea para la fragilidad y para prevenir la fragilidad. Las intervenciones para fragilidad se centran predominantemente en la prevención de efectos adversos asociados con la fragilidad/declive físico (caídas, hospitalizaciones etc.), en lugar de reducir la propia fragilidad. En consecuencia, la incorporación de ejercicio, en las guías clínicas actuales, para fragilidad se basa predominantemente en el consenso (53).

Se han realizado ensayos de ejercicio a gran escala en personas mayores con el objetivo de prevenir la fragilidad, mejorar la salud y prevenir caídas. Los principales son: el estudio SPRINTT (Sarcopenia and Physical frailty in older people: multi-component treatment strategies), el proyecto Vivifrail (55), el estudio LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders) y el estudio SUPER (Staying and Eating Well Research) (53).

Publicado en 2022, el estudio SPRINTT es un ensayo clínico basado en ejercicios, realizado en 11 países europeos, el cual involucró a 1519 hombres y mujeres de la comunidad (de 70 años y más) con fragilidad física o sarcopenia (54). El programa involucró ejercicios de intensidad moderada, incluyendo los aeróbicos, entrenamiento de resistencia, flexibilidad, y entrenamiento del equilibrio. Los pacientes durante el estudio tuvieron asesoramiento nutricional (para optimizar la energía 25-30 kcal/d e ingesta de proteína 1,0-1,2 g/kg/día) (54). La frecuencia del entrenamiento fue dos veces por semana en un centro nacional designado, con participantes que también entrenan en casa hasta cuatro veces por semana. La intervención fue de 12 meses, con una fase de mantenimiento de 24 meses (58). Los Beneficios de participación durante 36 meses incluyeron reducciones en el riesgo de incidentes, de discapacidad y de movilidad (definido como una incapacidad para caminar de forma independiente 400 mtrs. en < 15 min.) en comparación solo con educación sobre el estilo de vida (54). Sin embargo, las reducciones fueron modestas, del 46,8% de discapacidad incidente en el grupo de intervención, en comparación con el 52,7% en el grupo de control (54). En general, la adherencia media al ejercicio en el centro de entrenamiento y en el domicilio fue del 67% y 74%, respectivamente (después de excluir razones de no participación). La ingesta media de energía y proteínas aumentó modestamente a 25 kcal/kg/d y 1,1 g/kg/d, respectivamente (de 23,3 kcal/kg/d a 0,98 g/kg/d), en el caso de los otros indicadores secundarios, EL rendimiento físico (evaluado por la batería de rendimiento físico (SPPB) también mejoró en los participantes del grupo de intervención, con una Puntuación SPPB de 3 a 7 (pero no 8 o 9) (54). La mayoría de los resultados secundarios (ingresos hospitalarios, mortalidad, número de caídas y fracturas) no cambia con la intervención ni varía según el sexo, con la excepción de que las mujeres experimentaron beneficios netos significativos para fuerza muscular (agarre) y masa muscular en comparación con los controles (54).

EL Vivifrail es un programa de ejercicios multicomponente, diseñado de forma individual para la prevención de caídas y fragilidad en adultos mayores (55). Se basa en el Concepto de Capacidad Intrínseca de las OMS e incluye un 'pasaporte de ejercicio' para cada participante (55). El programa de ejercicios puede ser sin

supervisión y es prescrito de acuerdo con la función física de cada individuo (limitación grave, moderada o leve), y está conformado por tres componentes: velocidad de la marcha, puntaje SPPB y evaluación del riesgo de caídas (55). En España (en tres hospitales terciarios), la participación en el programa de ejercicios Vivifrail, durante 3 meses, encontró una mejora en la capacidad funcional (según lo determinado por puntuación SPPB) con fragilidad/prefragilidad, con demencia o deterioro cognitivo leves (55). En México, se encontraron mejoras similares en mujeres mayores con baja fuerza muscular, con ganancias en fuerza muscular y velocidad de marcha.

Dentro del estudio LIFE se evaluó la prueba de marcha combinada (con objetivo de 150 min/semana), entrenamiento de resistencia, flexibilidad y equilibrio (56). Los participantes del estudio fueron 1635 adultos de 70 a 98 años con limitaciones físicas (definido como una puntuación SPPB \leq 9) (56). La frecuencia de entrenamiento fue dos veces por semana en un centro de entrenamiento, más 3 o 4 veces por semana en el hogar. En general, los beneficios de participación continua, de 2,6 años, incluyeron una reducción en la discapacidad mayor (definido como la incapacidad para completar una prueba de caminata de 400 m en menos de 15 min) de 35,5% en el grupo de control (salud educación), y de 30,1% en el grupo de intervención [HR (95%IC): 0,82, 0,69-0,98] (56). La adherencia a la intervención (porcentaje de sesiones a las que asistieron los participantes) fue del 63% (73% para el grupo de control), manteniendo el grupo de intervención en un promedio de 104 min. más de caminata y ejercicios de resistencia (56).

En resumen, cuando el ejercicio se incluye como parte de un programa de prevención o reducción de la fragilidad, generalmente se observan efectos positivos en comparación con los grupos de control de atención habitual. Específicamente, si el ejercicio es parte de un enfoque multimodal que también considera otros componentes de la fragilidad, incluidos los déficits nutricionales, la educación psicosocial o la función cognitiva; los efectos son mayores y parecen más sólidos con el tiempo. Las puntuaciones del estado de fragilidad parecen mejorar más cuando el programa está diseñado para la fragilidad, en lugar de otras condiciones

como la movilidad deficiente. Además, la adherencia suele ser baja y puede explicar, en parte, la heterogeneidad de los participantes. Aumentar la adherencia, ya sea simplificando el programa o llevándolo a cabo en un entorno supervisado, probablemente, mejorará los resultados. Sin embargo, no todas las intervenciones supervisadas mejoraron el estado de fragilidad. La mayoría de los estudios prescriben el ejercicio con medidas fisiológicas no específicas, a menudo cualitativas, incluida la calificación del esfuerzo percibido o la frecuencia cardíaca máxima prevista. Aunque este enfoque es más generalizable, a menudo sobreestima o subestima la intensidad del ejercicio, lo que dificulta comparar los resultados y determinar los posibles mecanismos fisiológicos subyacentes.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO COMO PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA FRAGILIDAD

- 1- Los estudios demuestran que el ejercicio como componente único o como parte de una intervención multimodal pueden prevenir y/o atenuar la fragilidad. Nivel de evidencia 2B (53).
- 2- La mayoría de los estudios incluyen entrenamiento de resistencia y entrenamiento aeróbico solo o combinado con el anterior. Sin embargo, la intervención multimodal (resistencia, marcha, aeróbico y equilibrio) es la más recomendada. Nivel de evidencia 2A (49).
- 3- Se recomienda entrenamiento de resistencia y potencia de 2 a 3 sesiones por semana, combinando músculos más lentos y rápidos con intensidades del 40 – 80% de 1 repetición máxima (55).
- 4- Los ejercicios con pesas o cargas de trabajo muy bajas son mucho menos efectivos para lograr ganancias de fuerza, por lo que se recomienda objetivar de manera adecuada el esfuerzo realizado por la persona a la hora de hacer los ejercicios y de esta manera garantizar una adecuada aplicación del programa de ejercicio (51).

DEPRESIÓN Y EJERCICIO

Los trastornos depresivos en los adultos mayores se caracterizan por una considerable complejidad diagnóstica y un alto riesgo relacionado con discapacidad, y con un impacto potencialmente severo en la calidad de vida. La vejez puede ser una época de gran fragilidad emocional, en parte debido a los cambios neurobiológicos durante el envejecimiento cerebral, hay pérdidas importantes que afectan las emociones, la condición física y el estatus social de los adultos mayores (57). La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente entre las personas de edad avanzada, con entre el 8% y el 16% de todos los adultos mayores que viven en la comunidad presentando síntomas depresivos clínicamente significativos (57).

Entre las razones por las que el ejercicio podría mejorar la depresión está la creencia de que puede actuar como una distracción de pensamientos negativos, y que un importante aspecto del ejercicio podría implicar la adquisición de una nueva habilidad (58). Además, el contacto social podría formar parte de este mecanismo, dado que el apoyo social débil es ampliamente conocido por ser un fuerte predictor de depresión entre personas adultos mayores que viven en la comunidad (58). La actividad física puede tener efectos fisiológicos, efectos lógicos, como cambios en niveles de endorfinas, así como del cortisol, que puede mejorar el estado de ánimo. Estudios sugieren que el ejercicio estimula el crecimiento de nuevas neuronas, así como la liberación de proteínas, como factor neurotrófico derivado del cerebro, que mejora la supervivencia de las neuronas (58).

La incertidumbre, todavía, rodea la efectividad del ejercicio para depresión debido principalmente a consideraciones operacionales y metodológicas de los estudios que se han realizado. Cabe destacar que, hasta ahora, los adultos mayores han estado poco representados en ensayos clínicos en los que se prueban medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas para los trastornos depresivos (58),

además de esto otro inconveniente importante en los estudios es la poca adherencia al tratamiento y el abandono de las sesiones (58).

Un estudio demostró que una mejora en la sintomatología depresiva no es significativamente diferente después de 1 mes de terapia, hubo una diferencia significativa al final de los 3 y 6 meses. el estudio mostró que el ejercicio, especialmente intervenciones mixtas aeróbicas y anaeróbicas de moderada intensidad, tuvo un efecto significativo sobre la depresión para grupos con formatos supervisados y no supervisados y personas que no presentan otras comorbilidades clínicas (57). Los autores sugirieron que los beneficios del ejercicio se han subestimado anteriormente debido a sesgo en las publicaciones y que el ejercicio debe considerarse como componente rutinario en el tratamiento de la depresión en adultos mayores. En otro metaanálisis se concluyó que los efectos positivos del ejercicio en personas mayores deprimidas, no difirieron según la edad o el tipo de intervención y que el ejercicio es, por tanto, una opción de tratamiento eficaz para adultos mayores (59). Este estudio examinó el momento y el perfil de la respuesta clínica en una muestra de pacientes ancianos con depresión mayor. En comparación con personas que reciben sólo antidepresivos estándar tratamiento, aquellos que fueron tratados adicionalmente con ejercicio, mostraron mayores mejoras en la dimensión de los síntomas afectivos, especialmente en las primeras 4 semanas de tratamiento y después de 12 semanas. El estudio reclutó una muestra representativa de personas mayores deprimidas, de atención primaria, que tienden a caracterizarse por una respuesta subóptima al antidepresivo y síntomas residuales frecuentes (60).

Lavretsky y colaboradores demostraron que las personas mayores deprimidas, que no habían remitido después del tratamiento con escitalopram, fueron posteriormente aleatorizadas para recibir reuniones adicionales de Thai-chi o educación para la salud, aquellos que asistieron a este ejercicio de intensidad ligera mostraron tasas de remisión más altas y mayores mejoras en los síntomas de apatía, aunque no de ansiedad (58). En otro estudio de adultos mayores, los médicos de atención primaria compararon el ejercicio de baja y alta intensidad con el tratamiento

convencional de la depresión. El ejercicio se asoció con mayores mejoras en la calidad del sueño y la gravedad general de la depresión (58). Dentro de las principales características de los estudios encontrados están: que el protocolo de ejercicio físico más común adoptado es ejercicio aeróbico de intensidad moderada, con una duración de 60 min por sesión, 3 veces por semana, durante 24 semanas, y que los ejercicios de resistencia no siempre se describen en los protocolos de ejercicio físico. Un estudio reciente informó que las funciones ejecutivas presentaron una mejora significativa después de 21 semanas consecutivas de natación y aquaeróbicos o un programa de entrenamiento de estiramiento (61). Otro estudio reciente informó que el ejercicio moderado a intenso (uso del 60% del VO₂max) fue eficaz para combatir los síntomas depresivos (61).

Huang y colaboradores utilizaron protocolos combinados de aeróbicos y de resistencia, y pusieron a sus participantes a participar en 3 sesiones de 50 min. cada uno durante 12 semanas (6). Los autores decidieron utilizar la intensidad moderada, que fue determinada por índices de esfuerzo percibido de entre 12 y 14 en la Escala Borg. Los participantes que fueron incluidos en una rutina de ejercicios de calentamiento hicieron varios ejercicios cardiovasculares diferentes, como caminar saludando o aplaudiendo con las manos, ejercicios de fuerza muscular para brazos y piernas, y ejercicios de enfriamiento. Durante las sesiones se tocó música para estimular a los participantes. El protocolo de ejercicio físico siguió las recomendaciones del Colegio Americano de Deportes. Finalmente, después de 12 semanas de intervención, hubo reducciones significativas en los síntomas depresivo (62).

El ejercicio físico no sólo mejora el estado de ánimo, sino también produce cambios fisiológicos positivos. Se ha demostrado que la administración exógena de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-I tiene propiedades antidepresivas en ratones (61). Además, el IGF-I produce un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en ratones, el BDNF es una neurotrófina y un importante mediador para las respuestas positivas en el cerebro ante el ejercicio, y también un regulador inmediato ascendente de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) que

tiene un papel crucial en la patogénesis, sintomatología, y tratamiento de la conducta depresiva. Cuando en la corteza prefrontal e hipocampo se inhibe la regulación positiva de la vía ERK mediada por el receptor TrkB (receptor de BDNF), se conduce al desarrollo de depresión (63). El ejercicio físico también mejora la expresión del coactivador 1 alfa del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α), que conduce a una mayor expresión de fibronectina tipo III con la consiguiente producción y secreción de irisina, la cual modula y estimula la expresión de BDNF (64). Además, el ejercicio físico juega un papel clave en los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos, que están modulados por BDNF, y, en consecuencia, por la vía de la irisina, contribuyendo a mejorar la neurogénesis (64).

Se han identificado anomalías regionales de la materia gris en adultos con depresión aguda en relación con sujetos de control no psiquiátricos de la misma edad en numerosos estudios meta analíticos (68). Las anomalías regionales más fiables identificadas, mediante estudios estructurales de resonancia magnética, incluyen el hipocampo bilateral, la corteza cingulada anterior, regiones dentro del prefrontal corteza, cuerpo estriado y amígdala.

El hipocampo juega un papel importante en la regulación del estrés, ya que ejerce un control inhibitor sobre actividad del eje HPA, y también participa más ampliamente en el procesamiento cognitivo y afectivo través de sus conexiones generalizadas con otras regiones límbicas y prefrontales (65). Se ha demostrado consistentemente que el volumen del hipocampo es aproximadamente un 5% menor en pacientes con depresión. Un metaanálisis (N= 1728 deprimidos; N=7199 sujetos de control) (68) confirmó que la depresión se asoció con volúmenes más pequeños del hipocampo, con reducciones mayores para aquellos con una edad temprana de inicio (< 21 años). Dado que la depresión de aparición temprana aumenta el riesgo de episodios depresivos recurrentes, es posible que las reducciones volumétricas en el hipocampo pueden persistir incluso después de la remisión y puede aumentar la vulnerabilidad a más reducciones volumétricas durante episodios posteriores (67).

La variabilidad en la gravedad de la depresión, la edad de inicio del primer episodio depresivo, la enfermedad de Alzheimer o los factores del estilo de vida (actividad física) pueden influir en las reducciones volumétricas del hipocampo en individuos deprimidos. No obstante, las reducciones en el volumen del hipocampo son una prueba sólida como marcador estructural observado en la depresión (69). En adultos mayores, cognitiva y psiquiátricamente sanos, se ha encontrado que una rutina de ejercicios cardiorespiratorios se asocia con mayores volúmenes del hipocampo. (69). Varias intervenciones aleatorias de ejercicio han detectado aumentos en el volumen del hipocampo u otros marcadores de la morfología del hipocampo en adultos mayores (68). Por ejemplo, Erickson et al. demostraron que 12 meses de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (caminar a paso ligero) 3 veces/semana (N= 60) resultó en un aumento de ~2 % en el volumen del hipocampo (69). También se observó especificidad regional de estos efectos, de modo que los aumentos volumétricos fueron específicos del hipocampo anterior con poco efecto en la región posterior. Otros estudios han demostrado que el volumen del hipocampo vuelve a línea de base después de 6 semanas de inactividad. Estos hallazgos indican que mantener la actividad aeróbica es importante, es conveniente retener los cambios volumétricos inducidos por el ejercicio (65).

Los metaanálisis de adultos deprimidos han identificado reducciones volumétricas no solo en el hipocampo, sino también de la corteza prefrontal (PFC), cuerpo estriado (CE), e integridad microestructural reducida de la sustancia blanca en el rostro del cuerpo calloso y segmentos parietales inferiores del sistema límbico, en comparación con adultos sanos. Evidencia experimental, de ensayos aleatorios, también apoya que el ejercicio induce aumentos en el hipocampo y PFC. Sin embargo, no todas las regiones implicadas en la depresión parecen verse afectadas positivamente por actividad física (por ejemplo, el cuerpo estriado) (66). Algunas de las regiones que muestran reducciones volumétricas consistentes en depresión también muestran plasticidad estructural en respuesta al ejercicio. Estas regiones incluyen el hipocampo, corteza cingular y el PFC. Se cree, por resultados en estudios de volumetrías térmicas, que parcialmente, a través de estas vías es que el ejercicio ejerce sus efectos antidepresivos. Mecanismos específicos por los

cuales el ejercicio conduce a cambios volumétricos regionales aún son inciertos, pero podrían incluir un número de efectos posteriores del ejercicio sobre la proliferación celular, la creación de nueva vasculatura, expresión de neurotransmisores y cambios en la actividad del eje HPA (65). El ejercicio y la medicación antidepresiva no sólo desencadenan cambios neuromoleculares similares, sino que también tienen efectos regionales superpuestos en la estructura del cerebro (65). Esta superposición apoya la posibilidad de que en los aumentos volumétricos en estas regiones media la relación que tiene el ejercicio en la depresión. El ejercicio también puede influir en la conectividad de la materia blanca (65). Se han demostrado asociaciones entre la rodilla y el cuerpo del cuerpo calloso, que sugieren que el ejercicio puede mejorar ampliamente los déficits en la comunicación interhemisférica (65).

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO COMO TRATAMIENTO PARA DEPRESIÓN:

- 1- Los ejercicios aeróbicos y de resistencia como alternativa única han producido resultados clínicamente significativos en mejoría de síntomas depresivos con tasas que oscilan entre el 25% y 88% (65).
- 2- El ejercicio aeróbico en dosis constantes es un tratamiento eficaz para el trastorno depresivo mayor de gravedad leve a moderada en comparación con placebo. Nivel de evidencia 1B (67).
- 3- La literatura muestra que los ejercicios tanto aeróbicos como de resistencia son al menos tan eficaces como los antidepresivos para el tratamiento de la depresión, con menor tasa de recaída siendo mayor el efecto conforme mayor es la carga o el volumen de trabajo. Nivel de evidencia 1B (65).
- 4- La recomendación general para ejercicio de resistencia es de 2 a 3 veces por semana, comenzando con 1 a 2 series y progresando a 3 series de 8 a 12 repeticiones. Los ejercicios de resistencia deben apuntar a los principales grupos de músculos de la parte superior e inferior del cuerpo, involucrados en la función y la movilidad. se debe comenzar con 30%-40% de 1 repetición máxima y avanzar hasta cargas más pesadas de 70%–80% de 1 repetición

máxima (15-18 en la escala de Borg), con 1-3 min. de descanso entre series. Los ejercicios aeróbicos recomendados incluyen caminata, natación, ciclismo y baile, en sesiones de 20 a 60 minutos 3 a 7 veces por semana, con una intensidad de 12-14 en la escala de Borg (55%-70% de la frecuencia cardíaca de reserva o capacidad máxima de ejercicio) (65).

Entre los síndromes geriátricos, la incontinencia urinaria (IU) es uno de los más prevalentes, y es un problema de salud generalizado entre adultos mayores. La IU influye sustancialmente en la calidad de vida de las personas, particularmente en su estado de salud físico, social y psicológico, así como en su morbilidad y mortalidad. A medida que la población de edad avanzada crece, el número de adultos mayores con IU está aumentando junto con el costo de la atención médica (71).

La prevalencia de la IU aumenta con la edad y es muy frecuente en personas mayores y en personas con deterioro cognitivo, y aumenta llegando a casi el 50% en los residentes de hogares de ancianos (72). La incontinencia aumenta significativamente la probabilidad de institucionalización y presenta una carga sanitaria y económica comparable con enfermedades importantes comunes como la artritis y la neumonía (72). En cuanto a estadísticas, la incontinencia urinaria es más frecuente en mujeres de edad avanzada, con una prevalencia de 17% a 24% en mujeres mayores de 65 años, aumentando a aproximadamente 75% en mujeres mayores de 75 años (73). Los tipos más frecuentes incluyen la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) y la incontinencia urinaria de urgencia (IUU), aunque existen otros tipos menos comunes (73). La actividad física (AF) es uno de esos factores de riesgo potencialmente modificables. Para la salud pública, dada la alta carga social de estos trastornos, identificar factores de riesgos potencialmente modificables es crucial. En consecuencia, es importante comprender la relación entre la actividad física y la incontinencia urinaria, así como otros trastornos relacionados con el piso pélvico (74).

La incontinencia urinaria durante el ejercicio es común y es mayor en actividades que implican saltos y rebotes repetitivos (74). El hecho de que las mujeres de todas las edades experimenten con frecuencia pérdidas menores, mientras hacen ejercicio, no responde a la pregunta de si la actividad física está asociada con un mayor riesgo de sufrir IU más grave en la vida cotidiana. De hecho, la asociación puede ir en la dirección opuesta. Una mayor actividad física podría, al aumentar la

fuerza general, involucrar regularmente a los músculos pélvicos, musculatura del suelo; y en consecuencia, al disminuir el peso disminuir la IU. Consistente con esto, varios estudios han demostrado que la actividad de ocio actual se asocia con una menor probabilidad de IUE, mientras que la falta de ejercicio aumenta estas probabilidades. La actividad física de leve a moderada también disminuye el riesgo de desarrollar IU (74).

EJERCICIOS DEL PISO PÉLVICO

En el tratamiento no quirúrgico de la IU, el entrenamiento de los músculos del suelo pélvico (PFMT) ha sido considerado durante mucho tiempo un pilar de la terapia. La literatura que respalda el éxito del PFMT es variada, en gran medida debido a la heterogeneidad en los grupos de pacientes, los tipos de EMSP utilizados, y las métricas utilizadas. A pesar de esta variabilidad, una revisión Cochrane realizada para evaluar el efecto del PFMT demostró mejoras significativas en micción y calidad de vida (73). Aunque existe claramente un beneficio para el PFMT, la efectividad de la capacitación y el cumplimiento de los regímenes es fundamental para el éxito. Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados según su capacidad para participar en programas de capacitación. Esta consideración es particularmente importante en la población geriátrica, donde el deterioro cognitivo puede hacer que la adherencia al tratamiento sea un desafío. Sin embargo, existe evidencia que respalda el tratamiento en el pacientes ancianos motivados (73). Las recomendaciones actuales son que el EMSP se ofrezca como terapia de primera línea en el tratamiento de IU (grado A) y que debe realizarse bajo la dirección de un médico. A pesar de que no existe un método estandarizado para realizar PFMT, un programa sugerido consiste en realizar de 8 a 12 contracciones de 6 a 8 segundos de duración, 5 veces al día. El investigador sugiere que cada serie concluya con una serie de 5 a 10 contracciones rápidas. Además, en pacientes con urgencia predominantemente como síntoma, se dan instrucciones para realizar varias contracciones rápidas del suelo pélvico, llamados movimientos rápidos, en el momento de urgencia para suprimir el reflejo de la micción (73).

En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad a 362 mujeres mayores con incontinencia urinaria, la reducción porcentual media de los episodios de incontinencia al año fue del 70% en individuos que recibieron terapia grupal, en comparación con el 74% de la terapia individual. La diferencia entre grupos cayó por debajo del margen de no inferioridad del 10%, lo que respalda la no inferioridad del EMSP grupal como una alternativa viable (75).

El objetivo de la fisioterapia se basa en reeducar al reflejo perineal antes del esfuerzo, promoviendo la conciencia y correcta contracción de PFM, así como la activación y coordinación de los músculos abdominales. El PFMT ha sido recomendado porque promueve fuerza, resistencia y propiocepción. Sin embargo, la popularidad de nuevos enfoques como los ejercicios hipopresivos (HE), ha aumentado debido a los reportados beneficios como fuerza y resistencia PFM, postural control, activación de los músculos profundos del tronco y ventilación. Capacidad (76), esta técnica se relaciona con una disminución en presión intraabdominal en las regiones torácica, abdominal y perineal, y puede desempeñar un papel importante en la activación de las fibras musculares estriadas del PFM y los músculos profundos del tronco (76). Después de realizar un programa de entrenamiento basado en HE de 8 semanas, en mujeres, se pudo observar una disminución de los síntomas asociados, y mostraron una mejor contractilidad de la PFM y disminución de la gravedad y los síntomas (76). Cada vez hay más evidencia de que la contracción de la PFM puede optimizarse mediante la co-contracción de los músculos abdominales y otros regionales (como el transversario y recto abdominal y el diafragma). Estos músculos son a menudo descuidados durante el PFMT, a pesar de su importancia para la activación óptima del suelo pélvico. Ejercicios de Pilates que se centran en la estabilidad pélvica, la movilidad, y la alineación corporal dan como resultado mejoras significativas en la fuerza de la PFM porque la mayoría de los ejercicios de Pilates se realizan en conjunción con la contracción de los músculos abdominales centrales y el diafragma (75). Estos ejercicios son cruciales porque la continencia urinaria, el mantenimiento de la presión intraabdominal y la mecánica respiratoria están interconectados (8). Una revisión Cochrane concluyó que no había pruebas suficientes disponibles para confirmar los efectos de terapias

alternativas, como el ejercicio Pilates, para el tratamiento de la IU (77). Las técnicas de respiración, relajación y control muscular como el yoga se cree que contribuyen al fortalecimiento de los PFM. El levantamiento del suelo pélvico que se produce durante la exhalación se cree que aumenta la fuerza y el tono de los PFM (77). Una revisión de Cochrane informó que el yoga podría funcionar como una alternativa o como complemento del PFMT (77). Un estudio investigó los efectos preliminares y la viabilidad del uso de Pilates y yoga en comparación con PFMT convencional para mejorar la IU en mujeres mayores que viven en comunidades (78). Las tres intervenciones demostraron un efecto estadísticamente significativo en las puntuaciones del ICIQ-SF desde el inicio hasta el final, principalmente entre las semanas 4 y 12. Sin embargo, el análisis entre grupos de las puntuaciones del ICIQ-SF y la prueba de almohadilla de 1 hora reveló un efecto no significativo del yoga y Pilates en comparación con el PFMT. El Yoga fue significativamente más efectivo que Pilates en mejorar la continencia medida con el ICIQ-SF, pero no en la fuga de orina medida con la prueba de almohadilla de 1 h. La falta de significancia entre los grupos podría haberse debido al tamaño relativamente pequeño del grupo en estudio (78). La eficacia de estas intervenciones se debe estudiar más a fondo en un futuro ensayo controlado, aleatorizado, con el poder estadístico adecuado.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO COMO TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA INCONTINENCIA URINARIA

- 1- Los ejercicios del piso pélvico son terapia de primera línea en el tratamiento de IU (1B). No existe un método estandarizado para la realización de los mismos, se sugiere realizar de 8 a 12 contracciones de 6 a 8 segundos de duración 5 veces al día. Se sugiere que cada serie concluya con una serie de 5 a 10 contracciones rápidas (73).
- 2- No existe evidencia significativa para el uso de pilates como método alternativo para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Nivel de evidencia 2B (74).
- 3- Existe evidencia de grado intermedio que apoyo el uso del yoga como un complemento o una alternativa los PFMT para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Nivel de evidencia 2B (76).

GENERALIDADES

La sarcopenia se ha definido como una enfermedad progresiva y generalizada del musculo esquelético, que se encuentra asociada a resultados adversos en salud (79). El termino sarcopenia proviene de una frase griega “pobreza de la carne” y fue descrito en 1989 (81).

El cuidado óptimo de la salud en pacientes con sarcopenia es esencial ya que está patología conlleva altas cargas sociales, personas y gastos económicos por los pacientes que la padecen (79).

A lo largo de la vida la masa y fuerza muscular varían, incrementándose durante la juventud y adultez temprana, manteniéndose durante la edad media y luego observamos un descenso de esta conforme entramos a la edad mayor. En la adultez temprana (hasta los 40 años) alcanzamos los máximos niveles, luego más allá de los 50 años perdemos 1% a 2% por año, y con relación a la fuerza se pierde entre 1,5% a 5% por año (79, 81, 84).

En términos de salud, la sarcopenia incrementa el riesgo en caídas y fracturas, disminuye la capacidad de realizar actividades de vida diaria, se asocia con diversas patologías entre ellas cardiovasculares, pulmonares y deterioro cognitivo, también produce trastornos de la movilidad, pérdida de independencia y contribuye a una baja calidad de vida, todo esto lleva a una mayor mortalidad para el paciente. La presencia de sarcopenia confiere un riesgo incrementado de hospitalización y con esto un alto costo de atención durante está (79).

La inactividad física es el predictor más fuerte de discapacidad en la población adulta mayor (85). En la actualidad, diversos grupos de investigación han sido pioneros en poder optimizar la definición de sarcopenia y en el presente se utiliza la definición propuesta por el EWGSOP (Grupo Europeo de trabajo en sarcopenia en

las personas mayores). En el año 2018 elaboraron una nueva definición universal y dictaron los criterios diagnósticos de esta patología, haciendo más fácil el diagnóstico en la práctica clínica (79, 82).

En la actualización, de los criterios de diagnóstico de esta patología, del 2018, toma una importante consideración la baja fuerza muscular como el parámetro primario de la sarcopenia, ya que la fuerza muscular es el parámetro más confiable de la función del músculo. Actualmente al evaluar un paciente con una baja fuerza muscular, el diagnóstico de sarcopenia es probable.

El segundo concepto importante será la presencia de baja cantidad o calidad muscular, esto asociado a una baja fuerza muscular, lo que nos diagnostica y confirma la sarcopenia.

El tercer concepto será la función o desempeño físicos del paciente. Cuando estos tres conceptos se unen nos otorga el diagnóstico de una sarcopenia severa.

Entonces, la definición operativa de sarcopenia consiste en una baja masa muscular, baja calidad y cantidad muscular y un desempeño físico pobre.

La prevalencia de la sarcopenia se ha reportado en un 10% a 29% de adultos que viven en la comunidad, 30% a 50% de los que se encuentran en hogares de larga estancia y entre 23% a 24% de los pacientes hospitalizados (83, 87). Es por esto por lo que la prevención y tratamiento de la sarcopenia es importante para mantener una función física y mejorar los resultados de salud en adultos mayores, y reducir costos (87).

En relación con la fisiopatología de la enfermedad, se sabe que con el envejecimiento se ve interrumpida la homeostasis del músculo esquelético, esto da como resultado un desbalance entre los procesos catabólicos y anabólicos en la producción proteica. Se producen también, cambios celulares en los músculos sarcopenicos, en donde se presenta una disminución del tamaño y número de las fibras musculares tipo II, además de una infiltración grasa intra e intermuscular. Otro punto clave será el descenso en el número de las células satélites, las cuales tienen

como función principal el reemplazo y reparación de las fibras musculares dañadas. Cuando nos exponemos a un musculo con sarcopenia, la función de las células satélites se va a ver reducida por alteraciones en los factores sistémicos que regulan su actividad y diferenciación, como lo son la miogenina y el factor de crecimiento beta (TGF-B). La miogenina a su vez es un factor de transcripción que induce la miogenesis en varios tipos celulares (83, 87).

Otros factores adicionales que nos lleven a la pérdida muscular en la sarcopenia son: inactividad física, nutrición inapropiada, disfunción de la unión neuromuscular, disminución de las unidades motoras, inflamación, resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo (83, 87). La denervación de las fibras musculares individuales produce una reducción sustancial de fibras tipo II y se reemplazan por fibras tipo I y tejido adiposo (83, 87).

Existen múltiples herramientas validadas con el fin de encontrar a los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar sarcopenia, la EWGSOP2 recomienda el uso del cuestionario SARC-F, donde se da un auto reporte por parte del paciente. Cuenta de 5 ítems que están basados en la percepción del paciente de su limitación en fuerza, caminar, levantarse de una silla, subir escaleras o presencia de caídas. Tiene una baja a moderada sensibilidad y una muy alta especificidad para predecir baja fuerza muscular, y por lo general SARC-F va a detectar casos de sarcopenia severos (81, 83). Para la medición de los parámetros de sarcopenia nos enfocamos en los 3 componentes principales, la fuerza muscular, la calidad y cantidad muscular y el desempeño físico.

Con relación a la fuerza muscular, la fuerza de presión por medio de un dinamómetro es una medida simple y de bajo costo. Es un potente predictor de pobres resultados en los pacientes tales como aumento de estancia hospitalaria, limitación funcional mayor, pobre calidad de vida y mayor mortalidad. La fuerza de presión correlaciona de forma moderada con la fuerza de otros compartimentos corporales, y esto es útil cuando contamos con dificultades de medición en miembros superiores o inferiores. Puede usarse de forma rutinaria en la práctica

hospitalaria. Se establece de corte o medida de referencia una fuerza de prensión menor de 27kg. en hombres y 16kg. en mujeres (81, 83, 84).

Otro método de medición de la fuerza muscular consiste en la prueba de levantarse de la silla, puede dar una aproximación de la fuerza de las piernas sobre todo del grupo muscular del cuádriceps. Se solicita y mide el tiempo que le toma al paciente levantarse 5 veces de la silla sin el uso de sus brazos, y se mide por 30 segundos, de acuerdo con esto se califica. El punto de corte es un tiempo mayor a 15 segundos, lo que sugiere sarcopenia.

La cantidad de musculo o masa se puede estimar por una variedad de técnicas, y muchos de estos métodos son ajustados por la talla o el índice de masa corporal. La cantidad de musculo puede ser reportado como el total de masa muscular esquelética (MME) o como masa muscular esquelética apendicular (MMA) principalmente, también puede medirse la masa de un compartimento específico.

Se pueden utilizar técnicas como resonancia magnética o TAC, ambas son consideradas técnicas de estándar de oro, pero no son comúnmente utilizadas debido a su alto costo, poca portabilidad y requerimiento de personal entrenado para su uso. A la vez, no se han definido los cortes de medición adecuados para estos métodos de imagen (81, 83).

Un método ampliamente utilizado es la absorciometría con rayos X de doble energía, el cual es un método no invasivo y muchos investigadores y clínicos lo prefieren como método favorito para la medición de masa, pero se ha demostrado que no da resultados consistentes. Al cuantificar la masa muscular, el nivel absoluto de MMA o MME debe ser ajustado al tamaño corporal, ya que se sabe que la masa muscular correlaciona con el tamaño corporal. Se pueden utilizar las siguientes fórmulas para ajustar el MMA o MME a la hora de cuantificar la masa muscular: $MMA/talla^2$ o $MMA/peso$ o MMA/IMC (81, 83). Como puntos de corte la EWGSOP2, en el 2018, dicto un MMA menor de 20kg. en hombres y menor a 15kg. en mujeres. Un $MMA/talla^2$ menor a $7kg/m^2$ en hombre y $6kg/m^2$ en mujeres (84).

El análisis de la bioimpedancia eléctrica se ha explorado como otra medida para estimar la masa muscular esquelética total o apendicular. El equipo realmente no mide directamente la masa muscular, pero nos da un estimado de la masa basado en la conductividad eléctrica corporal. El equipo es poco costoso y es portable. Hoy en día se necesitan más estudios para validar el uso de la bioimpedancia eléctrica para poblaciones específicas (81, 83).

La antropometría, en algunas ocasiones, refleja el estado nutricional del paciente, sin embargo, no es una medida adecuada de la masa muscular. La circunferencia de la pantorrilla se ha utilizado para predecir la funcionalidad y supervivencia en adultos mayores, tomando como valor de corte 31cm. Se podría utilizar solamente en los escenarios donde no contemos con los demás métodos mencionados (81).

El desempeño físico se ha definido como una medición objetiva de la función de todo el cuerpo relacionada a la locomoción, involucrando músculos y función central y periférica del sistema nervioso, dentro de lo cual se incluye el balance. Para esta medición contamos con la batería corta de desempeño físico, la velocidad de la marcha y el test de “levántese y ande” (81).

La velocidad de la marcha es una prueba rápida, segura y confiable en relación con la sarcopenia, además de que es ampliamente usada. Predice resultados adversos de salud. Usualmente se mide el tiempo de duración en cubrir una distancia de 4m y la EWGSOP2 tiene de corte el valor de 0.8M/S, un tiempo menor de esto nos indicara sarcopenia severa.

La batería corta de desempeño físico es una valoración sumamente útil, incluye la velocidad de marcha, test de balance y test de levantarse de una silla, el puntaje máximo es 12 y un valor menor o igual a 8 nos indica pobre desempeño físico. El test de “levántese y ande” evalúa la función física, se les solicita a los pacientes el levantarse de una silla, caminar una distancia de 3 metros y girar y volver hacia la silla y sentarse nuevamente. También nos encontramos ante la caminata de 400 metros, está evalúa la capacidad aeróbica del paciente y su habilidad para caminar.

Se necesita que los pacientes completen 20 vueltas de 20 metros cada una realizando cada vuelta lo más rápido posible.

La EWGSOP2 recomienda que se utilice la velocidad de la marcha como prueba de evaluación del desempeño físico. A la hora de evaluar un paciente, la EWGSOP2 recomienda una vía fácil y segura, que comprende 4 etapas. La primera sería encontrar los casos donde se sospeche sarcopenia y aplicar un SARC-F. La segunda, se evalúa al paciente por medio de la fuerza de prensión y la prueba de levantarse de la silla para poder valorar al paciente que previamente sospechamos sarcopenia. En la tercera etapa confirmamos el diagnóstico por medio de la evaluación de la cantidad de músculo mediante absorciometría, bioimpedancia, tac o resonancia magnética, y por último, al confirmar la sarcopenia, evaluamos la severidad mediante el desempeño físico por medio de pruebas como velocidad de la marcha y batería corta de desempeño físico para poder catalogar la severidad de la enfermedad.

El tratamiento de la patología se basa, principalmente, en el entendimiento de su fisiopatología y mediante la inclusión de medidas farmacológicas y no farmacológicas. Se debe de tomar en consideración que el principal factor de riesgo consiste en la falta de ejercicio, agravándose por un decline en las fibras y fuerza musculares que inicia a partir de los 50 años.

Se deberá de evaluar al paciente en búsqueda de déficit hormonales dentro de los cuales se incluyen hormona de crecimiento, hormonas sexuales, tiroideas, factor de crecimiento similar a la insulina, para descartar su déficit, como causales de la pérdida de masa y fuerza muscular (83).

A la fecha no existe una intervención farmacológica efectiva en el tratamiento de la sarcopenia, y las intervenciones no farmacológicas son las más apropiadas para el manejo de está. El ejercicio ha demostrado por múltiples estudios y metaanálisis que produce un efecto fisiológico y beneficioso de salud en prevenir o retrasar el desarrollo de sarcopenia (87).

Es ampliamente reconocido y aceptado que el ejercicio físico, en especial el ejercicio de resistencia es efectivo mejorando la función muscular y la funcionalidad en los adultos mayores (84). El ejercicio habitual se ha confirmado como beneficioso para prevenir la sarcopenia, independientemente del tipo e intensidad del ejercicio (84).

En la actualidad las guías de práctica clínica recomiendan el ejercicio de resistencia como la primera estrategia en el tratamiento de la sarcopenia (82). El ejercicio de resistencia puede ser referido comúnmente como ejercicio de peso, de fuerza o de resistencia como tal, y se define como el ejercicio mediante el cual los músculos sostienen o trabajan en contra de una fuerza aplicada o peso. Este ejercicio puede involucrar el uso de máquinas de resistencia, pesas, peso corporal o bandas de resistencia.

Esta recomendación del uso de ejercicio de resistencia como tratamiento de sarcopenia viene de una robusta evidencia en la cual se evidencia que, durante una condición controlada y supervisada, estos programas pueden mejorar la fuerza y masa muscular además del desempeño físico en la población adulta mayor (82). El entrenamiento físico involucra una actividad repetida y sistemática de un ejercicio en un periodo de tiempo definido con el fin de mejorar una habilidad física tal como la fuerza muscular.

Existen 3 principios del entrenamiento físico dentro de los cuales se encuentran la especificidad, la sobrecarga y la progresión (82).

La especificidad se refiere a la respuesta al entrenamiento físico agudo y las adaptaciones al entrenamiento crónico que están entrelazadas entre sí, y por lo tanto un ejercicio prescrito tiene una meta en particular según un resultado deseado (82). La sobrecarga se refiere a la necesidad del ejercicio de aplicar un estrés mayor que el habitual en una parte del cuerpo en específico para permitir la adaptación al ejercicio y conforme este avanza surge la necesidad de ir incrementando este estrés para continuar esta adaptación en ascenso. La progresión y las decisiones de

cuándo y cómo progresar en el entrenamiento van a estar dictadas por el individuo y según su tolerancia al ejercicio físico (82). A continuación, se valorará la prescripción del ejercicio físico en sarcopenia.

La frecuencia del entrenamiento es variable, usualmente los programas de ejercicio de resistencia en los adultos mayores involucran de 1 a 3 sesiones por semana, hoy en día todavía existe desconocimiento del tiempo óptimo de entrenamiento que permita incrementar la fuerza muscular (82). Se ha observado, a la hora de valorar el aumento en la fuerza muscular, que las sesiones de entrenamiento de resistencia que ofrecen 2 sesiones semanales brindan un beneficio clínico mayor comparado con las que solo entrena una vez por semana. Se obtendrán beneficios sustanciosos de dos sesiones por semana de entrenamiento y los prescriptores de ejercicio deberán tener claro que un número mayor a esto no necesariamente inducirá un mejor resultado, se prefiere calidad sobre cantidad.

Se recomienda, a la vez, agregar ejercicio funcional de resistencia en el hogar. Con el fin de agregar beneficio extra, se aconseja cambiar el comportamiento del paciente hacia hábitos positivos que permitan mejorar la adherencia al ejercicio. Es importante reconocer que nuestra población necesita un mayor tiempo de recuperación entre las sesiones de ejercicio, por lo que este es otro motivo que respalda el uso de 2 sesiones semanales.

En pacientes con sarcopenia severa, se han visto resultados positivos con el uso de hasta 1 sesión por semana, y en esta población se considera apropiado iniciar sesiones 1 vez por semana hasta permitir la adaptación del paciente al ejercicio y progresar a dos sesiones por semana (82). La selección del ejercicio es importante. En los adultos mayores con sarcopenia se recomienda el uso de ejercicio de resistencia de todo el cuerpo, involucrando los grupos musculares mayores. Los ejercicios que apuntan como meta los miembros inferiores son la base de los programas de ejercicio de resistencia, esto es debido a que son los grupos musculares claves para el desarrollo de actividades de vida diaria, incluyéndose caminar, levantarse de una silla y subir escaleras. Se deberán priorizar ejercicios que involucren cuádriceps, gastrocnemios, glúteos, pantorrillas y músculos del pie

(82). Los ejercicios que involucran el tronco superior son relevantes para realizar actividades básicas e instrumentales de vida diaria como vestirse, cocinar y permitir su autocuidado, se deberá enfatizar en ejercicios que mejoren la fuerza de prensión, espalda, pecho, hombros y brazos (82). Para los pacientes con sarcopenia, la recomendación de selección de ejercicio deberá ser individualizada según las necesidades y limitaciones que presente el paciente.

La consideración principal a la hora de prescribir y realizar ejercicio físico será priorizar que se realicen mediante una técnica correcta más que apuntar a la sobrecarga con múltiples ejercicios al inicio de la prescripción de este. Conforme se va desarrollando el programa, claramente se deberá ir incrementando el número de ejercicios que se realicen.

La intensidad del ejercicio se define típicamente en dos, la relativa, que será dictada según la capacidad de fuerza del paciente, y la absoluta, que será en función del total del peso o resistencia utilizada. La intensidad del ejercicio de resistencia se ha prescrito en base a las repeticiones continuas.

Las cargas o intensidad relativa son presentadas típicamente como un porcentaje de una repetición máxima, 1%RM (la cantidad máxima de peso que se puede levantar en una sola repetición), o como una repetición máxima (la mayor cantidad de peso que se puede levantar en un número definido de repeticiones). Sin embargo, estos dos métodos en la población adulta mayor pueden tener algunas complicaciones, en vista que los pacientes necesitaran tener habilidades específicas y estar familiarizados con el ejercicio. Por lo que otro método conocido como “calificaciones según el esfuerzo percibido” es una buena opción para esta población (82).

Mucha intensidad de ejercicio físico de resistencia podrá inducir un aumento en la fuerza muscular, sin embargo, la intensidad óptima para pacientes adultos mayores y con sarcopenia está pendiente de definir. Se ha visto en estudios múltiples que intensidades moderadas y hasta intensidades bajas de ejercicio pueden inducir beneficios sustanciales. Se recomienda entonces que más que una prescripción

estandarizada, lo aconsejable es que el ejercicio se realice con cierto grado de esfuerzo, y alguna literatura recomienda como guía que los músculos se endurezcan, se pongan calientes o inclusive temblorosos posterior al primer set de repeticiones. Es importante recordar que nuestra población adulta mayor es más susceptible a la fatiga, y a la incomodidad que la actividad física genera, por lo que se deberá ir llevando una adaptación y aumento de intensidad lento a la hora de prescribir ejercicio de resistencia (82).

Durante el inicio y etapas tempranas del programa de resistencia, la intensidad prescrita deberá ser baja, ya que estas sesiones son orientadas a familiarizar al individuo con el ejercicio y verificar que se realicen mediante una técnica correcta (82).

La recomendación actual en relación con la intensidad de ejercicio en pacientes adultos mayores con sarcopenia es la siguiente: en condiciones de sarcopenia severa o en pacientes desacondicionados se han visto beneficios programas de resistencia de baja intensidad (30%-60% 1RM) o utilizando solo peso corporal. En pacientes con una mayor fuerza y funcionalidad, la intensidad deberá ser mayor para promover la adaptación, y se recomienda moderada intensidad (50%-70% 1RM). Sobre la evolución del programa, la intensidad deberá progresar para asegurarnos ganancias en la fuerza muscular y se recomienda una intensidad moderada-alta (70%-85% de 1RM) (82).

El volumen del ejercicio se refiere a la cantidad de ejercicio completado durante una sesión de entrenamiento, y está representado por el número de sets y de repeticiones de cada ejercicio realizado. Existe una relación inversa entre la intensidad y número de repeticiones, ante una alta intensidad deberán realizarse pocas repeticiones y viceversa. Se ha comparado al inicio de los programas de ejercicio el incremento en la fuerza muscular y se han visto resultados similares cuando se realiza 1 o 3 sets. Con un solo set de ejercicio se ha visto incrementar la función muscular y el desempeño físico, pero las ganancias en términos de fuerza muscular son mayores cuando se realizan 2 a 3 sets.

En relación con las repeticiones, se recomiendan entre 6 a 12 repeticiones por set (82). Los periodos de descanso se refieren al tiempo de recuperación que se da entre sets y entre ejercicios distintos y está determinado por variables como la selección del ejercicio, intensidad y volumen de este. Se recomienda 60 a 180 segundos entre sets y de 3 a 5 minutos entre ejercicios en la población adulta mayor. Durante el inicio de los programas de ejercicio, los periodos de descanso van a estar dictados por la tolerancia del paciente al ejercicio. Se recomienda entre sesiones dar un mínimo de 48 horas de descanso (82).

El colegio americano de medicina del deporte recomienda que se realicen ejercicios poliarticulares sobre el mono articular, y se recomienda primero ejercitar grupos musculares grandes antes de ejercicios en músculos específicos. Se recomienda que los ejercicios prioritarios se realicen al comienzo de la sesión (82). La duración del programa de ejercicio de resistencia es un determinante importante de resultados a largo plazo. Se ha documentado que para que un programa sea efectivo para prevenir caídas se necesitan al menos 50 horas de ejercicios progresivos de balance y fuerza. Por el momento se desconoce cuál es el tiempo ideal en el contexto de sarcopenia, pero la información actual orienta a un tiempo de 8 a 12 semanas como tiempo ideal. Programas de menor duración no muestran resultados tan positivos, esto se debe a que el paciente no se relaciona con el ejercicio y no crea un apego al mismo (82, 85).

En una revisión sistemática por Bao y colegas, en el 2019, documentaron que el ejercicio físico de cualquier tipo (resistencia, aeróbico, balance, entrenamiento de vibración de cuerpo entero) realizados de forma significativa mejora la fuerza muscular y el desempeño físico en los pacientes adultos mayores. A la vez recomiendan la combinación de ejercicio y una suplementación nutricional para una mejoría más significativa de la masa y fuerza muscular. Se valoro el uso de ejercicio de resistencia y ejercicio aeróbico, y observaron que el ejercicio aeróbico mejora las adaptaciones cardiovasculares, aumentando el pico de consumo de oxígeno, mientras que el ejercicio de resistencia mejoro las adaptaciones neuromusculares aumentando la fuerza muscular, el balance y la coordinación muscular (84).

Un metaanálisis realizado por Zhao y colegas en el 2022, investigó el efecto del entrenamiento de resistencia en adultos mayores con sarcopenia, documentando que el ejercicio de resistencia mostró un alto grado de heterogeneidad en los efectos de fuerza de prensión y velocidad de la marcha. También, el ejercicio de resistencia mejora significativamente la fuerza de prensión y velocidad de marcha en individuos con sarcopenia. Estos efectos se deben a que el ejercicio de resistencia estimula la proliferación de células satélites musculares, mejorando la síntesis proteica, la fuerza y calidad muscular, y a la vez la adaptabilidad neuromuscular, y previene o retrasa el desarrollo de sarcopenia. A su vez encontraron en términos de duración, que un programa de resistencia de más de 12 semanas tiene un efecto notable en mejorar la fuerza de prensión en pacientes mayores sarcopenicos. Dictan de recomendación un entrenamiento de resistencia de 12 semanas, tres sesiones semanales de 40 a 60 minutos por sesión (85).

Una revisión sistemática y metaanálisis por Lu y colegas, en 2021, valida que el ejercicio de resistencia es el método de ejercicio más eficaz para prevenir y retrasar la progresión de sarcopenia en poblaciones adultas mayores. Observaron que en pacientes sarcopenicos adultos mayores, el ejercicio de resistencia tuvo efectos positivos en la extensión de rodilla, en test de rendimientos físicos como velocidad de la marcha o test de “levántese y ande” y levantarse de la silla.

RECOMENDACIONES GENERALES DE PRESCRIPCIÓN DE EJERCICIO EN SARCOPENIA

- 1- El ejercicio de resistencia es la base del ejercicio físico como tratamiento de la sarcopenia, siendo efectivo en mejorar la función muscular y la funcionalidad de los adultos mayores, por lo que se recomienda su uso en esta patología como parte del tratamiento (2A) (84).
- 2- La frecuencia de entrenamiento óptima, en los programas de ejercicios, ronda entre 1 y 3 sesiones semanales, lo ideal 2. El beneficio en aumento de fuerza muscular es mayor cuando se ejercita al menos 2 veces por semana. Se deberá tomar en consideración la severidad de la sarcopenia y según esto ir aumentando gradualmente la frecuencia de los ejercicios (1B) (82).

- 3- La recomendación de selección de tipo de ejercicio deberá ser individualizada en cada paciente, sobre todo atendiendo la necesidad del individuo, en el caso de miembros inferiores se trabajarán estos grupos musculares con el fin de mejorar actividades de vida diaria, mientras tanto en grupos musculares de miembros superiores se recomienda el trabajo para realización de actividades instrumentales de vida diaria (82).
- 4- La intensidad del ejercicio en pacientes adultos mayores sarcopenicos va a depender de la severidad de esta, iniciándose con un 30%-60% de 1RM en sarcopenia severa y llegando a la meta de 70%-85% de 1RM con la evolución del ejercicio (IB) (82).
- 5- Con relación al volumen del ejercicio, se han visto incrementos en la fuerza muscular y resultados similares con la realización de 1 a 3 sets, teniendo mayores ganancias musculares cuando se realizan 3 sets de al menos 6 a 12 repeticiones en cada uno (IB) (82).
- 6- Es de vital importancia los periodos de descanso, sobre todo en esta población, en vista que los efectos de la fatiga pueden percibirse de mayor forma. Se recomienda entre 60 a 180 segundos entre sets y 3 a 5 minutos entre ejercicios diferentes. Se recomienda dar 48 horas entre sesiones de ejercicio (IB) (82).

CONCLUSIONES

- Debido al envejecimiento poblacional, se ha identificado que el ejercicio físico prescrito por profesionales capacitados en un programa dirigido con objetivos disminuye la morbimortalidad de los síndromes de caídas, los trastornos depresivos, sarcopenia y fragilidad. Además, se ha identificado algún beneficio en la prevención incontinencia urinaria y delirium.
- Mediante la atenuación de las vías de envejecimiento del sistema osteomuscular, principalmente a través de la disminución del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, mecanismos epigenéticos sobre el ADN y modificación de las vías neuro humorales que regulan el funcionamiento muscular, el ejercicio físico está demostrando que a través del aumento de la fuerza, masa y calidad muscular mejora la calidad de vida del paciente adulto mayor.
- Se ha encontrado un mayor nivel de evidencia sobre que el ejercicio físico disminuye las caídas, depresión, sarcopenia y fragilidad. Siendo estos de primera línea en el manejo de estos síndromes, incluso con el mismo nivel de evidencia que el tratamiento farmacológico.
- Se recomiendan programas específicos de ejercicio físico para cada uno de los síndromes geriátricos, siendo los ejercicios de resistencia y aeróbicos de primera indicación para el manejo de la depresión, sarcopenia y fragilidad. Los ejercicios de equilibrio y entrenamiento de la marcha son útiles en el manejo del síndrome de caídas y la incontinencia urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Patel H, Alkhwam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol* 2017; 9(2): 134-138. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v9/i2/134>.
- 2- OMS, Actividad física. Fact Sheets. 26 noviembre 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/newsroom/factsheets/detail/physical-activity>.
- 3- Renzini, A.; Riera, C.S.; Minic, I.; D'Ercole, C.; Lozanoska-Ochser, B.; Cedola, A.; Gigli, G.; Moresi, V.; Madaro, L. Metabolic Remodeling in Skeletal Muscle Atrophy as a Therapeutic Target. *Metabolites*. 2021; 11(número): 517. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/metabo11080517>
- 4- El Assar, M.; Álvarez-Bustos, A.; Sosa, P.; Angulo, J.; Rodríguez-Mañas, L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 8713. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23158713>
- 5- Cannataro, R.; Carbone, L.; Petro, J.L.; Cione, E.; Vargas, S.; Angulo, H.; Forero, D.A.; Odriozola-Martínez, A.; Kreider, R.B.; Bonilla, D.A. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and Mirnas. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 9724.
- 6- Gaster, M.; Poulsen, P.; Handberg, A.; Schrøder, H.D.; Beck-Nielsen, H. Direct Evidence of Fiber Type-Dependent GLUT-4. Expression in Human Skeletal Muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 278: E910–E916.
- 7- Liu, H.W.; Chang, Y.C.; Chan, Y.C.; Hu, S.H.; Liu, M.Y.; Chang, S.J. Dysregulations of Mitochondrial Quality Control and Autophagic Flux at an Early Age Lead to Progression of Sarcopenia in SAMP8 Mice. *Biogerontology*. 2020; 21: 367–380.
- 8- Luo, J.; Mills, K.; le Cessie, S.; Noordam, R.; van Heemst, D. Ageing, Age-Related Diseases and Oxidative Stress: What to Do Next? *Ageing Res. Rev.* 2020; 57: 100982.
- 9- Bose, C.; Alves, I.; Singh, P.; Palade, P.T.; Carvalho, E.; Børsheim, E.; Jun, S.R.; Cheema, A.; Boerma, M.; Awasthi, S.; et al. Sulforaphane Prevents Age-Associated Cardiac and Muscular Dysfunction through NRF2 Signaling. *Aging Cell* 2020; 19: e13261.

- 10- Cannataro, R.; Carbone, L.; Petro, J.L.; Cione, E.; Vargas, S.; Angulo, H.; Forero, D.A.; Odriozola-Martínez, A.; Kreider, R.B.; Bonilla, D.A. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and Mirnas. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 9724.
- 11- Rocco, E.; Grimaldi, M.C.; Maino, A.; Cappannoli, L.; Pedicino, D.; Liuzzo, G.; Biasucci, L.M. Advances and Challenges in Biomarkers Use for Coronary Microvascular Dysfunction: From Bench to Clinical Practice. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 2055.
- 12- Casas-Herrero, Á.; Sáez de Asteasu, M.L.; Antón-Rodrigo, I.; Sánchez-Sánchez, J.L.; Montero-Odasso, M.; Marín-Epelde, I.; Ramón-Espinoza, F.; Zambom-Ferraresi, F.; Petidier-Torregrosa, R.; Elexpuru-Estomba, J.; et al. Effects of Vivifrail Multicomponent Intervention on Functional Capacity: A Multicentre, Randomized Controlled Trial. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13: 884–893.
- 13- Alcazar, J.; Losa-Reyna, J.; Rodriguez-Lopez, C.; Navarro-Cruz, R.; Alfaro-Acha, A.; Ara, I.; García-García, F.J.; Alegre, L.M.; Guadalupe-Grau, A. Effects of Concurrent Exercise Training on Muscle Dysfunction and Systemic Oxidative Stress in Older People with COPD. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2019; 29: 1591–1603.
- 14- Bouzid, M.A.; Filaire, E.; Matran, R.; Robin, S.; Fabre, C. Lifelong Voluntary Exercise Modulates Age-Related Changes in Oxidative Stress. *Int. J. Sports Med.* 2018; 39: 21–28.
- 15- Ooshmand-Moghadam, B.; Eskandari, M.; Golestani, F.; Rezae, S.; Mahmoudi, N.; Gaeini, A.A. The Effect of 12-Week Resistance Exercise Training on Serum Levels of Cellular Aging Process Parameters in Elderly Men. *Exp. Gerontol.* 2020; 141: 111090.
- 16- Yan, X.; Shen, Z.; Yu, D.; Zhao, C.; Zou, H.; Ma, B.; Dong, W.; Chen, W.; Huang, D.; Yu, Z. NRF2 Contributes to the Benefits of Exercise Interventions on Age-Related Skeletal Muscle Disorder via Regulating Drp1 Stability and Mitochondrial Fission. *Free Radic. Biol. Med.* 2022; 178: 59–75.
- 17- Abd El-Kader, S.M.; Al-Shreef, F.M. Inflammatory Cytokines and Immune System Modulation by Aerobic versus Resisted Exercise Training for Elderly. *Afr. Health Sci.* 2018; 18: 120–131.
- 18- Ziegler, A.K.; Jensen, S.M.; Schjerling, P.; Mackey, A.L.; Andersen, J.L.; Kjaer, M. The Effect of Resistance Exercise upon Age-Related Systemic and Local Skeletal Muscle Inflammation. *Exp. Gerontol.* 2019; 121: 19–32.

- 19- Mancinelli, R.; Checcaglini, F.; Coscia, F.; Gigliotti, P.; Fulle, S.; Fanò-Illic, G. Biological Aspects of Selected Myokines in Skeletal Muscle: Focus on Aging. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 8520.
- 20- Planella-Farrugia, C.; Comas, F.; Sabater-Masdeu, M.; Moreno, M.; Moreno-Navarrete, J.M.; Rovira, O.; Ricart, W.; Fernández-Real, J.M. Circulating Irisin and Myostatin as Markers of Muscle Strength and Physical Condition in Elderly Subjects. *Front. Physiol.* 2019; 10: 871.
- 21- Widmann, M. Nieb, Andreas M. Munz, Barbara. Physical Exercise and Epigenetic Modifications in Skeletal Muscle. *Sports Medicine.* 2019; 49: 509–523. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01070-4>.
- 22- Citation: Li, J.; Wang, Z.; Li, C.; Song, Y.; Wang, Y.; Bo, H.; Zhang, Y. Impact of Exercise and Aging on Mitochondrial Homeostasis in Skeletal Muscle: Roles of ROS and Epigenetics. *Cells.* 2022; 11: 2086. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells11132086>.
- 23- Kanzleiter T, Jähnert M, Schulze G, Selbig J, Hallahan N, Schwenk RW, et al. Exercise training alters DNA methylation patterns in genes related to muscle growth and differentiation in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308(10): E 912–20.
- 24- Hong S, Zhou W, Fang B, Lu W, Loro E, Damle M, et al. Dissociation of muscle insulin sensitivity from exercise endurance in mice by HDAC3 depletion. *Nat Med.* 2017; 23: 223–34.
- 25- Masuzawa R, Konno R, Ohsawa I, Watanabe A, Kawano F. Muscle type-specific RNA polymerase II recruitment during PGC-1 gene transcription after acute exercise in adult rats. *J Appl Physio.* (2018) Disponible en: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00202.2018>.
- 26- Senn N and Monod S (2015). Development of a Comprehensive Approach for the Early Diagnosis of Geriatric Syndromes in General Practice. *Front. Med.* 2015; 2: 78. Disponible en: [doi:10.3389/fmed.2015.00078](https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00078)
- 27- Carlson C, Merel SE, Yukawa M. Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist. *Med Clin North Am.* 2015; 99(2) :263-79. Disponible en: [doi: 10.1016/j.mcna.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.11.003). Epub 2015 Jan 10. PMID: 25700583.
- 28- Gupta, Dinesh & Kaur, Gursimran & Jain, Akriti. Geriatric syndromes. 2016. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/328772991>

29- Closs, V. E., Ziegelmann, P. K., Gomes, I., & Schwanke, C. H. A. Frailty and geriatric syndromes in elderly assisted in primary health care. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. 2016; 38(1).

30- Alexopoulos GS. Mechanisms and Treatment of Late-Life Depression. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2021; 19(3): 340-354. Disponible en: doi: 10.1176/appi.focus.19304. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34690604; PMCID: PMC8475935.

31- Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26(9): 885-895. Disponible en: doi: 10.1111/cns.13385. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32491278; PMCID: PMC7415205.

32- Smith EM, Shah AA. Screening for Geriatric Syndromes: Falls, Urinary/Fecal Incontinence, and Osteoporosis. *Clin Geriatr Med*. 2018; 34(1): 55-67. Disponible en: doi: 10.1016/j.cger.2017.08.002. Epub 2017 Oct 14. PMID: 29129217.

33- Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(5): 896-904. Disponible en: doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03942.x. Epub 2012 May 9. PMID: 22568483.

34- Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, Cumming RG, Herbert RD, Close JCT, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017; 51(24): 1750-1758. Disponible en: doi: 10.1136/bjsports-2016-096547. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27707740.

35- Thomas E, Battaglia G, Patti A, Brusa J, Leonardi V, Palma A, Bellafiore M. Physical activity programs for balance and fall prevention in elderly: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(27): e16218. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000016218. PMID: 31277132; PMCID: PMC6635278.

36- Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, Tiedemann A, Michaleff ZA, Howard K, Clemson L, Hopewell S, Lamb SE. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1(1): CD012424. Disponible en: doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2. PMID: 30703272; PMCID: PMC6360922.

37- Patti A, Zangla D, Sahin FN, Cataldi S, Lavanco G, Palma A, Fischietti F. Physical exercise and prevention of falls. Effects of a Pilates training method compared with a general physical activity program: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(13): e25289. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000025289. PMID: 33787615; PMCID: PMC8021317.

- 38- Dautzenberg L, Beglinger S, Tsokani S, Zevgiti S, Raijmann RCMA, Rodondi N, Scholten RJPM, Rutjes AWS, Di Nisio M, Emmelot-Vonk M, Tricco AC, Straus SE, Thomas S, Bretagne L, Knol W, Mavridis D, Koek HL. Interventions for preventing falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2021; 69(10): 2973-2984.
- 39- Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H, Aubertin-Leheudre M, Bernabei R, Cadore EL, et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging.* 2021; 25(7): 824-853.
- 40- Devries MC, Giangregorio L. Using the specificity and overload principles to prevent sarcopenia, falls and fractures with exercise. *Bone.* 2023; 166: 116573.
- 41- Nouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014; 383(9920): 911-22.
- 42- Hshieh, T. T., Inouye, S. K., & Oh, E. S. Delirium in the elderly. *Clinics in geriatric medicine.* 2020; 36(2): 183-199.
- 43- Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2017; 318(12): 1161-1174.
- 44- Maldonado JR. Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018; 33(11): 1428-1457.
- 45- Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature. *Age Ageing.* 2015; 44(2): 196-204.
- 46- Haley MN, Casey P, Kane RY, Dārziņš P, Lawler K. Delirium management: Let's get physical? A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing.* 2019; 38(4): 231-241.
- 47- Taylor JA, Greenhaff PL, Bartlett DB, Jackson TA, Duggal NA, Lord JM. Multisystem physiological perspective of human frailty and its modulation by physical activity. *Physiol Rev.* 2023; 103(2): 1137-1191.
- 48 Wong CH, Weiss D, Sourial N, Karunanathan S, Quail JM, Wolfson C, Bergman H. Frailty and its association with disability and comorbidity in a community-dwelling sample of seniors in Montreal: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res.* 2010; 22: 54–62.

- 49- Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, Fried Lp., et al.. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23: 771–787.
- 50- Deane CS, Willis CRG, Phillips BE, Atherton PJ, Harries LW, Ames RM, Szewczyk NJ, Etheridge T. Transcriptomic meta-analysis of disuse muscle atrophy vs. resistance exercise-induced hypertrophy in young and older humans. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021; 12: 629–645.
- 51- Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009; 64:675–681.
- 52- Macdonald SH, Travers J, Shé ÉN, Bailey J, Romero-Ortuno R, Keyes M, O’Shea D, Cooney MT. Primary care interventions to address physical frailty among community-dwelling adults aged 60 years or older: a meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15.
- 53- Dent, E. Daly, Hoogendi, M. Scott, D. Exercise to Prevent and Manage Frailty and Fragility Fractures. *Current Osteoporosis. Reports*. 2023; 21: 205–215. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00777-8>
- 54- Bernabei R, Landi F, Calvani R, Cesari M, Del Signore S, Anker SD, et al. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults: randomised controlled trial (SPRINTT project). *BMJ (Clinical research ed)*. 2022; 377.
- 55- Izquierdo M Z-FF, Sáez de Asteasu ML, et al. VIVIFRAIL: a multi-component physical training program to prevent weakness and falls in people over 70 years. *British Journal of SportsMedicine Blog*. 2021. Disponible en: <https://blogs.bmj.com/bjbm/2021/03/06/vivifrail-a-multi-component-physical-training-program-to-prevent-weakness-and-falls-in-people-over-70-years/AJ>.
- 56- Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(23): 2387–96.
- 57- Hidalgo JL, Sotos JR; DEP-EXERCISE Group. Effectiveness of Physical Exercise in Older Adults With Mild to Moderate Depression. *Ann Fam Med*. 2021; 19(4): 302-309.
- 58- Murri MB, Ekkekakis P, Menchetti M, Neviani F, Trevisani F, Tedeschi S, Latessa PM, Nerozzi E, Ermini G, Zocchi D, Squatrito S, Toni G, Cabassi A, Neri M,

Zanetidou S, Amore M. Physical exercise for late-life depression: Effects on symptom dimensions and time course. *J Affect Disord.* 2018; 1(230): 65-70.

59- de Oliveira LDSSCB, Souza EC, Rodrigues RAS, Fett CA, Piva AB. The effects of physical activity on anxiety, depression, and quality of life in elderly people living in the community. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019; 41(1): 36-42.

60- Vancampfort, D., Hallgren, M., Firth, J., Rosenbaum, S., Schuch, F.B., Mugisha, J., Probst, M., Van Damme, T., Carvalho, A.F., Stubbs, B. Physical activity and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2017; 225: 438–448.

61-De Sousa RAL, Rocha-Dias I, de Oliveira LRS, Improtta-Caria AC, Monteiro-Junior RS, Cassilhas RC. Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: a systematic review. *Mol Biol Rep.* 2021; 48(4): 3853-3862.

62- Huang TT, Liu CB, Tsai YH et al. Physical fitness exercise versus cognitive behavior therapy on reducing the depressive symptoms among community-dwelling elderly adults: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud.* 2015; 52: 1542–1552. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2015.05.013>

63- Wang JQ, Mao L. The ERK pathway: molecular mechanisms and treatment of depression. *Mol Neurobiol.* 2019; 56: 6197–6205. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1524-3>

64- Sousa RALD, Improtta-Caria AC, de Souza BSF. Exercise-linked irisin: consequences on mental and cardiovascular health in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2021; 22:1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22042199>

65- Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017; 49: 2-10.

66- Zhang H, Li L, Wu M, et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A metaanalysis of whole-brain studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2016 1(60): 43–50.

67- Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular psychiatry.* 2015; 6: 30.

68- Maass A, Duzel S, Goerke M, et al. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Molecular psychiatry.* 2015; 20(5): 585–93.

69- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011; 108(7): 3017–22.

70- Zhang Y, Jiang X. The effects of physical activity and exercise therapy on frail elderly depression: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(34): e34908. Disponible en: doi: 10.1097/MD.00000000000034908. PMID: 37653827; PMCID: PMC10470792.

71- Kim KJ, Shin J, Choi J, Park JM, Park HK, Lee J, Han SH. Association of Geriatric Syndromes with Urinary Incontinence according to Sex and Urinary-Incontinence-Related Quality of Life in Older Inpatients: A Cross-Sectional Study of an Acute Care Hospital. *Korean J Fam Med*. 2019; 40(4): 235-240.

72- Riemsma R, Hagen S, Kirschner-Hermanns R, Norton C, Wijk H, Andersson KE, Chapple C, Spinks J, Wagg A, Hutt E, Misso K, Deshpande S, Kleijnen J, Milsom I. Can incontinence be cured? A systematic review of cure rates. *BMC Med*. 2017; 15(1): 63.

73- Parker WP, Griebeling TL. Nonsurgical Treatment of Urinary Incontinence in Elderly Women. *Clin Geriatr Med*. 2015; 31(4): 471-85.

74- Nygaard IE, Shaw JM. Physical activity and the pelvic floor. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(2): 164-171.

75- Dumoulin C, Morin M, Danieli C, Cacciari L, Mayrand MH, Tousignant M, Abrahamowicz M; Urinary Incontinence and Aging Study Group. Group-Based vs Individual Pelvic Floor Muscle Training to Treat Urinary Incontinence in Older Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(10): 1284-1293.

76- Molina-Torres G, Moreno-Muñoz M, Rebullido TR, Castellote-Caballero Y, Bergamin M, Gobbo S, Hita-Contreras F, Cruz-Diaz D. The effects of an 8-week hypopressive exercise training program on urinary incontinence and pelvic floor muscle activation: A randomized controlled trial. *Neurourol Urodyn*. 2023; 42(2): 500-509.

77- Kannan P, Hsu WH, Suen WT, Chan LM, Assor A, Ho CM. Yoga and Pilates compared to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in elderly women: A randomised controlled pilot trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022; 46: 101502.

78- C.S. Gomes, F.R. Pedriali, M.R. Urbano, E.H. Moreira, M.A. Averbek, S.H. M. Almeida, The effects of Pilates method on pelvic floor muscle strength in patients with post-prostatectomy urinary incontinence: a randomized clinical trial, *Neurourol Urodyn*. 2018; 37(1): 346–353. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/nau.23300>.

79- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(4): 601.

80- Hurst C, Robinson SM, Witham MD, Dodds RM, Granic A, Buckland C, De Biase S, Finnegan S, Rochester L, Skelton DA, Sayer AA. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery. *Age Ageing*. 2022; 51(2): afac003.

81- Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci*. 2022; 37(18): e146.

82- Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, Chen Z. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis*. 2020; 11(4): 863-873.

83- Zhao H, Cheng R, Song G, Teng J, Shen S, Fu X, Yan Y, Liu C. The Effect of Resistance Training on the Rehabilitation of Elderly Patients with Sarcopenia: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(23): 15491.

84- Landi F, Marzetti E, Martone AM, Bernabei R, Onder G. Exercise as a remedy for sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jan; 17(1): 25-31.

85- Landi F, Cesari M, Calvani R, Cherubini A, Di Bari M, Bejuit R, Mshid J, Andrieu S, Sinclair AJ, Sieber CC, et al. SPRINTT Consortium. The "Sarcopenia and Physical fRaily IN older people: multi-component Treatment strategies" (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods. *Aging Clin Exp Res*. 2017; 29(1): 89-100.

86- Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, Cominetti MR, Gomez-Cabrera MC, Viña J. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise. *Free Radic Biol Med*. 2019; 132: 42-49.

87- Lu L, Mao L, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y, Chen N. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021; 21(1): 708.