



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

**SISTEMA DE ESTUDIO DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**EVIDENCIA ACTUAL DEL MANEJO DE LA
OSTEOSARCOPENIA EN EL ADULTO MAYOR**

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

**SUSTENTANTE
PAOLA FERRANDINO JIMÉNEZ**

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

San José, Costa Rica, 2025

DEDICATORIA

A mi apoyo incondicional: mis padres.

A mi compañero de vida: mi esposo.

A mi gran amor: mi hija.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradecer a mi familia que ha estado presente en cada proceso de mi vida. A mis padres que siempre han creído en mí, quienes me brindaron las herramientas y los valores para ser la persona que soy el día de hoy. Por apoyarme siempre, por darme todo en esta vida.

A mi esposo, quien ha sido una parte vital en mi proceso de formación como geriatra, me ha apoyado en los buenos y malos momentos y ha estado para mí con consejos y palabras de aliento cada vez que lo he necesitado. Por permitirme compartir este logro juntos y ser un motor en mi vida.

A mi hija, porque es quien me ha dado las fuerzas y la energía para querer ser mejor cada día, para levantarme y dar lo mejor de mí, por ser la razón por la cual agradezco todos los días.

A mis amigas: Aida y Meylin, que hicieron de este proceso algo más llevadero, quienes me brindaron su amistad sincera y a quienes les tengo una enorme admiración. Por haber encontrado en ustedes dos grandes colegas, pero, sobre todo, dos amigas.

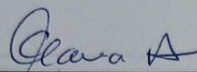
A mis profesores del posgrado que han sido inspiración para querer mejorar día con día, que me han enseñado tanto, quienes me han demostrado que debemos seguir luchando por poner la especialidad de geriatra en alto y ser entes de referencia en temas del adulto mayor.

Por último, agradezco a Dios por permitirme estudiar esta carrera y poder graduarme de una especialidad que amo, de la cual me siento orgullosa y daré siempre mi mayor esfuerzo en beneficio de los adultos mayores.

CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR

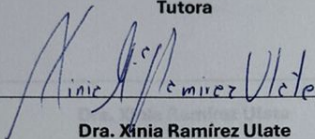
Carta de Aprobación del Comité Asesor

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriátría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado en Geriátría y Gerontología.



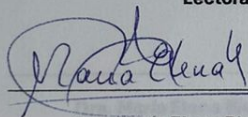
Dra. María Victoria Arguedas Astúa
Especialista en Geriátría y Gerontología

Tutora



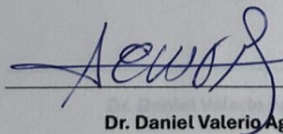
Dra. Xinia Ramírez Ulate
Especialista en Geriátría y Gerontología

Lectora



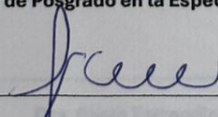
Dra. María Elena Rivas Gutiérrez
Especialista en Endocrinología

Lectora



Dr. Daniel Valerio Aguilar
Especialista en Geriátría y Gerontología

Director del Programa de Posgrado en la Especialidad en Geriátría y Gerontología



Dra. Paola Ferrandino Jiménez
Licenciada en Medicina y Cirugía

Sustentante

CARTA DE CERTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 24 de abril, 2025

Comité de la Especialidad en Geriátrica y Gerontología

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Proyecto Final de Graduación: "Evidencia actual del manejo de la osteosarcopenia en el adulto mayor", elaborado por la Dra. Paola Ferrandino Jiménez, carné B99347, para optar por el grado académico de Especialista en Geriátrica y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2446

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR.....	iv
CARTA DE CERTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN FILOLÓGICA.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	x
RESUMEN.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
ABREVIATURAS.....	xiv
OBJETIVOS.....	1
Objetivo general.....	2
Objetivos específicos.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	3
CAPÍTULO 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO CON EL ENVEJECIMIENTO Y OSTEOSARCOPENIA.....	5
1.1 CAMBIOS ÓSEOS CON LA EDAD.....	5
1.1.1 Pérdida de masa ósea.....	7
1.1.2 Pérdida de calidad ósea.....	8
1.2 CAMBIOS MUSCULARES CON LA EDAD.....	9
1.2.1 Fuerza muscular.....	9
1.2.2 Tamaño muscular.....	10
1.2.3 Calidad muscular y alteraciones en fibras musculares individuales	10
1.3 OSTEOSARCOPENIA.....	10
1.4 EPIDEMIOLOGÍA.....	11
1.5 FACTORES DE RIESGO.....	13
1.5.1 Edad, sexo y etnia.....	13

1.5.2	Factores genéticos	14
1.5.3	Consumo de alcohol	14
1.5.4	Consumo de tabaco	15
1.5.5	Dieta.....	16
1.5.6	Sedentarismo	18
1.6	FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS Y SARCOPENIA.....	19
1.7	FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEOSARCOPENIA	26
1.7.1	Mecanismos musculares y óseos.....	26
1.7.2	Genética y epigenética	27
1.7.3	Metabolismo	28
1.7.4	Regeneración y agotamiento de las células madre.....	33
1.7.5	Relación cruzada entre músculo y hueso	35
1.8	DIAGNÓSTICO	38
1.8.1	Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis	38
1.8.2	Diagnóstico de sarcopenia	39
1.8.3	Diagnóstico de osteosarcopenia	43
CAPITULO 2. EVIDENCIA ACTUAL DEL MANEJO NO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOSARCOPENIA EN ADULTOS MAYORES.....		45
2.1	ACTIVIDAD FÍSICA Y EJERCICIO	45
2.2	ENTRENAMIENTO DE RESISTENCIA AERÓBICA.....	46
2.3	ENTRENAMIENTO DE RESISTENCIA PROGRESIVA O DE FUERZA.....	48
2.4	ENTRENAMIENTO MULTICOMPONENTE.....	54
2.5	EJERCICIO DE BALANCE O EQUILIBRIO	55
2.6	PROTEÍNAS.....	56
2.7	VITAMINA D	67
2.8	CALCIO	71
2.9	MAGNESIO.....	73
2.10	OMEGA 3	75
2.11	CREATINA.....	79
2.12	BETA-HIDROXI-METILBUTIRATO (HMB).....	86
2.13	CESE DE FUMADO Y CONSUMO DE ALCOHOL	87
CAPÍTULO 3. EVIDENCIA ACTUAL DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOSARCOPENIA EN ADULTOS MAYORES.....		92
3.1	BIFOSFONATOS.....	92

3.1.1	Alendronato.....	93
3.1.2	Ibandronato.....	96
3.1.3	Risendronato.....	97
3.1.4	Ácido zolendrónico.....	99
3.2	DENOSUMAB.....	101
3.3	TERIPARATIDA.....	103
3.4	HORMONA DEL CRECIMIENTO Y FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA.....	105
3.5	GRELINA Y ANÁLOGOS.....	107
3.6	TESTOSTERONA.....	110
3.7	MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ANDRÓGENOS (SARM).....	113
3.8	ANTICUERPOS ANTIMIOSTATINA.....	115
3.9	RAPAMICINA Y REGULACIÓN DEL MTOR.....	116
3.10	ANTI TNF-A E IL-6.....	117
3.11	IECAS Y ARA II.....	118
3.12	TALIDOMIDA.....	120
3.13	AINES.....	121
	CONCLUSIONES.....	124
	RECOMENDACIONES.....	126
	BIBLIOGRAFÍA.....	129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Factores de riesgo para osteosarcopenia	18
Tabla 2.	Cuestionario SARC-F para detección de sarcopenia	42
Tabla 3.	Criterios diagnósticos de osteosarcopenia	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1.	Diferencias geográficas en la prevalencia global de la osteosarcopenia	11
Ilustración 2.	Mecanismos de envejecimiento y desarrollo de osteosarcopenia	37

RESUMEN

La osteosarcopenia, caracterizada por la coexistencia de osteoporosis y sarcopenia, es una condición patológica que incrementa el riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad. Dentro de los factores de riesgo se encuentran la edad avanzada, el sexo femenino, algunos factores genéticos, el consumo de alcohol y tabaco, la dieta y el sedentarismo. Este trabajo explora un enfoque integral para su manejo, enfatizando las intervenciones basadas en ejercicio, nutrición y medidas farmacológicas.

El ejercicio es la piedra angular del manejo no farmacológico. El entrenamiento de fuerza se asocia con mejoras significativas en la masa y fuerza muscular, así como en la densidad mineral ósea, mientras que el ejercicio funcional y el entrenamiento de equilibrio promueven la movilidad y reducen el riesgo de caídas. Estas actividades deben ser personalizadas y supervisadas, adaptándose a las capacidades físicas de cada paciente.

La nutrición desempeña un rol esencial en la preservación de la salud ósea y muscular. Una ingesta adecuada de proteínas, junto con un consumo óptimo de vitamina D y calcio, es clave para favorecer la síntesis muscular y la remodelación ósea. Además, nutrientes como los ácidos grasos omega-3 han mostrado beneficios en la reducción de la inflamación crónica y el mantenimiento de la masa muscular. La combinación de estrategias nutricionales y ejercicio físico potencia los efectos de ambas, mejorando los resultados en términos funcionales y metabólicos.

Las medidas farmacológicas complementan estas estrategias no farmacológicas, enfocándose en preservar la densidad ósea, promover la formación de hueso y optimizar el metabolismo del calcio y la vitamina D. Estas intervenciones deben ser individualizadas y seleccionadas considerando las necesidades específicas del paciente, así como su perfil de comorbilidades.

Este trabajo tiene como objetivo analizar la evidencia actual del manejo de la osteosarcopenia en el adulto mayor, destacando las intervenciones que contribuyen a mejorar la densidad ósea, la masa y fuerza muscular, así como la calidad de vida. A través de un abordaje integral y basado en evidencia, se busca proporcionar herramientas que permitan mitigar los efectos de esta condición y promover un envejecimiento saludable y funcional en esta población.

ABSTRACT

Osteosarcopenia, characterized by the coexistence of osteoporosis and sarcopenia, is a condition in older adults that increases the risk of falls, fractures, disability and mortality. Risk factors include advanced age, female sex, some genetic factors, alcohol and tobacco consumption, diet and sedentary lifestyle. This study explores a comprehensive approach to its management, emphasizing interventions based on exercise, nutrition and pharmacological measures.

Exercise is the cornerstone of non-pharmacological management. Strength training is associated with significant improvements in muscle mass and strength, as well as bone mineral density, while functional exercise and balance training promote mobility and reduce the risk of falls. These activities should be personalized and supervised, adapted to the physical capabilities of each patient.

Nutrition plays an essential role in the preservation of bone and muscle health. Adequate protein intake, along with optimal vitamin D and calcium intake, is key to promoting muscle synthesis and bone remodeling. In addition, nutrients such as omega-3 fatty acids have shown benefits in reducing chronic inflammation and maintaining muscle mass. The combination of nutritional strategies and physical exercise enhances the effects of both, improving functional and metabolic outcomes.

Pharmacological treatment complements these non-pharmacological strategies, focusing on preserving bone density, promoting bone formation and optimizing calcium and vitamin D metabolism. These interventions should be individualized and selected considering the specific needs of the patient, as well as his or her comorbidity profile.

The aim of this study is to analyze the current evidence on the management of osteosarcopenia in the elderly, highlighting the interventions that contribute to improving bone density, muscle mass and strength, as well as quality of life, but also to provide tools to mitigate the effects of this condition and promote healthy and functional aging in this population.

ABREVIATURAS

AAL: Ácido α -linolénico

AAE: Aminoácidos esenciales

AEP: Ácido eicosapentaenoico

ADH: Ácido docosahexaenoico

ADP: Ácido docosapentaenoico

AGPI: Ácidos grasos poli insaturados

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AP: Ácido Palmítico

ARA: Antagonistas de los receptores de angiotensina

Ca: Calcio

CP: Circunferencia de Pantorrilla

CR: Creatina

DMO: Densitometría Ósea

DXA: Absorciometría Dual de Rayos X

ER: Ejercicio de Resistencia

GH: Hormona del crecimiento

HMB: B-hidroxi-metilbutirato

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

IMEA: Índice muscular esquelético apendicular

IMM: Índice de masa muscular

Mg: Magnesio

MNA: Mini Nutritional Assessment

OP: Osteoporosis

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPG: Osteoprotegerina

PCR: Proteína C Reactiva

PTH: Hormona Paratiroidea

RANKL: Ligando de Receptor Activador del Ligando del Factor Nuclear Kappa B

RM: Repetición Máxima

SARM: Moduladores selectivos de los receptores de andrógenos

SP: Sarcopenia

SPM: Síntesis de proteína muscular



TBMA: Tejido blando magro apendicular

TGF- β : Factor de Crecimiento Transformante beta

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

UI: Unidades internacionales

AUTORIZACIÓN DE DIGITALIZACIÓN

 UNIVERSIDAD DE COSTA RICA	SEP Sistema de Estudios de Posgrado
Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.	
Yo, <u>Paola Ferrandino Jiménez</u> , con cédula de identidad <u>114670195</u> , en mi condición de autor del TFG titulado <u>Evidencia actual del manejo de la osteosarcopenia en el adulto mayor</u>	
Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI <input checked="" type="checkbox"/> NO * <input type="checkbox"/>	
*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).	
Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.	
Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.	
INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:	
Nombre Completo: <u>Paola Ferrandino Jiménez</u>	
Número de Carné: <u>B99347</u> Número de cédula: <u>Paola Ferrandino Jiménez</u>	
Correo Electrónico: <u>paola.ferrandino@ucr.ac.cr</u>	
Fecha: <u>21/05/25</u> Número de teléfono: <u>72020411</u>	
Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): <u>María Victoria Arguedas Astúa</u>	
 FIRMA ESTUDIANTE	
<small>Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.</small>	

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar la evidencia actual sobre el manejo de la osteosarcopenia en adultos mayores, así como su impacto en la funcionalidad, reducción del riesgo de complicaciones asociadas y mejora de la calidad de vida.

Objetivos específicos

- Describir los cambios fisiológicos del sistema musculoesquelético con el envejecimiento y su relación con la osteosarcopenia, enfocándose en los procesos de pérdida de masa ósea y muscular.
- Evaluar la evidencia sobre el impacto de las estrategias no farmacológicas como la actividad física, la nutrición y la suplementación, en la prevención y manejo de la osteosarcopenia en adultos mayores.
- Revisar la evidencia científica sobre las intervenciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la osteosarcopenia.

JUSTIFICACIÓN

La osteosarcopenia es una condición geriátrica emergente que combina dos patologías críticas y prevalentes en la población adulta mayor: la osteopenia/osteoporosis y la sarcopenia. Estas enfermedades, por sí solas, están asociadas con una significativa pérdida de calidad de vida y funcionalidad, incrementando el riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad. Sin embargo, cuando estas condiciones coexisten, como ocurre en la osteosarcopenia, los efectos adversos son aún más devastadores, y el manejo integral de esta patología se convierte en un desafío complejo para los profesionales de la salud, especialmente en el contexto de la geriatría (Kirk et al., 2020).

La prevalencia de la osteosarcopenia está en aumento debido al envejecimiento de la población mundial y emerge como un factor clave que acelera el deterioro funcional y la pérdida de autonomía en los individuos mayores, siendo una de las principales causas de incapacidad y dependencia en esta población (Kirk et al., 2020).

El tratamiento de la osteosarcopenia plantea un desafío multifacético, que involucra tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas. El manejo farmacológico se enfoca en prevenir la pérdida ósea, promover la formación de hueso y mejorar la función muscular, mientras que las estrategias no farmacológicas son cruciales para mantener la fuerza muscular y la función motora (Nielsen et al., 2018).

La osteosarcopenia no solo afecta la calidad de vida de los adultos mayores, sino que también representa un desafío económico y social significativo, dado que los costos derivados de caídas, fracturas y hospitalizaciones aumentan considerablemente en esta población. Además, debido a la fragilidad inherente a los adultos mayores que padecen osteosarcopenia, las estrategias de intervención deben ser personalizadas y adaptadas a las características individuales de cada paciente, lo que requiere una evaluación detallada y un enfoque multidisciplinario. (Nielsen et al., 2018).

Este trabajo final de graduación busca proporcionar una comprensión profunda de la osteosarcopenia en los adultos mayores, evaluar las opciones de manejo disponibles, y describir como esto puede contribuir a mejorar la calidad de vida, reducir la discapacidad y mitigar los efectos devastadores de esta condición, lo cual es crucial para optimizar el cuidado geriátrico en un contexto de envejecimiento poblacional.

CAPÍTULO 1.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO CON EL ENVEJECIMIENTO Y OSTEOSARCOPENIA

La pérdida de masa ósea y muscular asociada a la edad representa una amenaza para la independencia en la vejez. La osteoporosis representa un importante problema de salud pública por su relación con las fracturas por fragilidad, principalmente de cadera, columna vertebral y antebrazo distal. La sarcopenia, la pérdida de masa y función muscular relacionada con la edad, puede agravar el riesgo de fractura al aumentar el riesgo de caídas. En el contexto del envejecimiento muscular, es importante recordar que no es sólo la disminución de la masa muscular lo que contribuye al deterioro de la función muscular. Existen otros factores subyacentes a la calidad muscular, como la composición muscular, la capacidad aeróbica y el metabolismo, la infiltración grasa, la resistencia a la insulina, la fibrosis y la activación neural. (Curtis et al., 2015)

Los factores genéticos, de desarrollo, endocrinos y de estilo de vida como la actividad física, el tabaquismo y una dieta inadecuada, tienen un efecto sobre la masa muscular y ósea en la edad madura. También se incluyen factores como las comorbilidades o el uso de medicación. El término “Inflammaging” es un campo de investigación emergente relevante para trabajos futuros, incluidas las intervenciones diseñadas para retrasar o revertir la pérdida de masa ósea y muscular con la edad. (Curtis et al., 2015)

1.1 Cambios óseos con la edad

A medida que un individuo envejece, se producen distintos cambios en el hueso trabecular, el hueso cortical y la médula ósea. El inicio y factores desencadenantes de la pérdida ósea relacionada con la edad no están bien definidos, pero los estudios

densitométricos muestran una disminución lenta y progresiva de la densitometría ósea (DMO) a partir de la tercera década de aproximadamente el 0,5% anual. Con el envejecimiento, disminuye la osteoblastogénesis, lo que se traduce en un menor número de precursores de osteoblastos y un aumento de la adiposidad de la médula ósea. La médula ósea de una persona joven está prácticamente desprovista de adipocitos. Sin embargo, en los adultos mayores, los depósitos adiposos pueden ocupar hasta el 90% de la cavidad de la médula ósea. (Halter et al., 2017)

Además de los cambios celulares, hay dos cambios importantes en las hormonas calcio-trópicas que repercuten en el envejecimiento. Los niveles de vitamina D disminuyen con la edad y reducen la absorción de calcio. Los cambios en la piel reducen la cantidad de 7-dehidrocolesterol, el precursor del colecalfiferol (vitamina D3), así como su tasa de conversión. Además, el deterioro de la función renal reduce la producción y la actividad de la 1- α -hidroxilasa, la enzima responsable de la activación de la vitamina D3. En consecuencia, se produce un balance negativo de calcio, que activa el sensor receptor de calcio de las glándulas paratiroides. (Halter et al., 2017)

La hormona paratiroidea (por sus siglas en inglés, PTH) se segrega como respuesta fisiológica, estimulando la actividad de los osteoclastos, que mantienen los niveles normales de calcio sérico a expensas de la mineralización ósea. La teoría del hiperparatiroidismo secundario fue por algún tiempo la explicación clásica de la pérdida ósea relacionada con la edad. Sin embargo, no todas las personas con niveles bajos de vitamina D presentan hiperparatiroidismo secundario, por lo tanto, es sólo uno de los elementos de un síndrome que provoca osteoporosis en los adultos mayores. (Halter et al., 2017)

Este mecanismo se ha asociado recientemente a otros importantes factores de riesgo de fracturas, que son la sarcopenia y las caídas. La vitamina D y la PTH parecen modular la función neuromuscular, sobre todo en los ancianos frágiles. Los niveles séricos de vitamina D inferiores a 35 nmol/L aumentan el riesgo de caídas en un 30%, lo que predispone en gran medida a fracturas. Los pacientes con niveles séricos entre

35 y 80 nmol/L, que se consideraban normales en el pasado, siguen teniendo riesgo de caídas, lo que sugiere que el objetivo terapéutico debería ser obtener niveles séricos superiores a 75 nmol/L. (Chandra & Rajawat, 2021)

En resumen, la pérdida ósea relacionada con la edad es el resultado de cambios a nivel celular, como la disminución de la osteoblastogénesis, el acortamiento de la vida útil de los osteoblastos y osteocitos, el aumento de la adipogénesis y la lipotoxicidad, así como de cambios hormonales, como la disminución de los niveles y la actividad de las hormonas esteroideas sexuales y la vitamina D, y el aumento de los niveles y la actividad de la PTH. Datos en humanos respaldan estos hallazgos, aunque se requieren más estudios para explicar completamente la fisiopatología y ofrecer enfoques terapéuticos específicos. (Chandra & Rajawat, 2021).

1.1.1 Pérdida de masa ósea

La reducción de la masa ósea en la vejez en un individuo en comparación con otro, puede producirse si la masa ósea que se alcanza en un individuo es inferior a la de otro, o si la tasa de pérdida ósea con el envejecimiento se acelera en un individuo en comparación con otro, incluso si el pico de masa ósea alcanzada es la misma en ambos. También podrían darse ambos mecanismos. (Goltzman, 2019)

Las mediciones reales de la masa ósea, mediante la determinación de la DMO por absorciometría dual de rayos X (DXA), han demostrado que la edad a la que se alcanza el pico de masa ósea puede variar entre regiones del esqueleto y entre hombres y mujeres, por ejemplo, este se produce antes en la cadera que en la columna vertebral en ambos sexos, pero se alcanza antes en los hombres que en las mujeres en la columna vertebral y antes en las mujeres en la cadera. En las mujeres, la pérdida ósea se acelera notablemente en el periodo peri menopáusico y luego continúa a un ritmo más lento, mientras que en los hombres se produce un ritmo más lento y persistente de pérdida ósea con el envejecimiento. (Goltzman, 2019)

1.1.2 Pérdida de calidad ósea

La reducción de la resistencia ósea puede producirse cuando disminuye la cantidad o la calidad del hueso, lo que aumenta el riesgo de fractura en presencia de una carga mecánica determinada (por ejemplo, una caída) y culmina en osteoporosis. La calidad ósea comprende el tamaño, la geometría, la microarquitectura y la arquitectura molecular del hueso. (Chandra & Rajawat, 2021)

En los más jóvenes, la porosidad cortical debida a una mayor actividad de resorción osteoclástica en los canales de Havers es menor en las mujeres que en los hombres; pero el número y el grosor trabecular son mayores en los hombres jóvenes que en las mujeres jóvenes. Con el envejecimiento, la porosidad cortical aumenta más en las mujeres que en los hombres, el grosor trabecular disminuye más con la edad en los hombres que en las mujeres y la expansión del hueso en la superficie externa (perióstica) aumenta más en los hombres que en las mujeres, de modo que la superficie ósea total es mayor en los hombres que en mujeres. (Chandra & Rajawat, 2021)

El aumento previsto de la relación carga mecánica-fuerza en el radio, una estimación del riesgo de fractura del antebrazo fue mayor en las mujeres que en los hombres. También se pudo demostrar que las mujeres de edad avanzada con osteoporosis tenían corticales más delgadas y porosas que las mujeres posmenopáusicas normales. También se ha observado que las proporciones entre minerales y matriz aumentan en los huesos trabeculares con el envejecimiento, y que las proporciones entre carbonatos y fosfatos y la reticulación del colágeno en la matriz aumentan con el envejecimiento tanto en los huesos trabeculares como en los corticales. (Chandra & Rajawat, 2021)

1.2 Cambios musculares con la edad

1.2.1 Fuerza muscular

La fuerza muscular esquelética es una de las capacidades fisiológicas fundamentales que contribuyen a la capacidad funcional. La fuerza muscular por sí sola es un fuerte predictor de limitación de la movilidad, velocidad lenta de la marcha, riesgo de caídas, de hospitalización y alta tasa de mortalidad. Por ejemplo, los adultos mayores con baja fuerza muscular tienen un riesgo 2,6 veces mayor de sufrir una limitación grave de la movilidad, un riesgo 4,3 veces mayor de caminar despacio y un riesgo de mortalidad 2,1 veces mayor que los adultos mayores con una fuerza muscular alta. (Frontera, 2017)

El envejecimiento se asocia a una reducción significativa de la fuerza muscular, definida como la capacidad de generar una fuerza máxima a una velocidad determinada. Estudios transversales han demostrado que tanto los hombres como las mujeres mayores tienen menos fuerza en múltiples grupos musculares de las extremidades superiores e inferiores en comparación con los más jóvenes. Además, los estudios longitudinales han demostrado que esta reducción de la fuerza muscular es aproximadamente del 1% al 1,5% al año y es más notable en las extremidades inferiores (extensores y flexores de la rodilla) de hombres y mujeres. (Frontera, 2017)

Otro dato relevante, y más significativo desde un punto de vista funcional, es la reducción de la potencia muscular o el producto de la fuerza por la velocidad. Se ha estimado que esta reducción es de aproximadamente el 2,9% anual y es muy importante ya que la realización satisfactoria de muchas actividades de la vida diaria depende más de la generación de un cierto nivel de fuerza con rapidez, que de niveles máximos de fuerza los cuales usualmente no se requieren durante las actividades de vida diaria. (Frontera, 2017)

1.2.2 Tamaño muscular

El músculo esquelético representa aproximadamente el 40% del peso corporal y contiene entre el 50% y el 70% de todas las proteínas del cuerpo. Por lo tanto, la atrofia muscular es un determinante importante de la disfunción muscular en las personas mayores. Se sabe que tanto la disminución del número de fibras musculares (principalmente las que expresan la isoforma de cadena pesada de miosina de tipo II) como la reducción del tamaño de las fibras musculares contribuyen a la atrofia muscular en adultos mayores. La sarcopenia afecta a los músculos de las extremidades superiores e inferiores, así como al grupo de músculos paraespinales. Cabe señalar que estos cambios en la masa muscular observados en los estudios de imagen van acompañados de un aumento de la grasa y de cambios en la densidad muscular que se correlacionan bien con los cambios en la función muscular. (Frontera, 2017)

1.2.3 Calidad muscular y alteraciones en fibras musculares individuales

El concepto de calidad muscular se ha desarrollado para indicar alteraciones en la función muscular que son independientes de los cambios en la masa o el tamaño muscular. A nivel macroscópico, estos cambios se reflejan en reducciones de la densidad muscular medidas con estudios de resonancia magnética y en aumentos de la grasa intermuscular. A nivel de cada fibra, las personas mayores tienen una fuerza específica más baja o una fuerza ajustada a las diferencias de tamaño de las fibras musculares (índice fisiológico de la calidad muscular). (Frontera, 2017)

1.3 Osteosarcopenia

La osteosarcopenia es un fenotipo producto de la combinación de sarcopenia y baja densidad mineral ósea (osteopenia/osteoporosis). Este fenotipo se encuentra asociado a un mayor riesgo de caídas, fracturas, dependencia y coste sanitario que sus

componentes por separado. Dada sus características, se puede considerar como un nuevo síndrome geriátrico. (Cedeño-Veloz et al., 2019)

Este término fue descrito por primera vez por Duque y sus colegas para describir un subconjunto de personas mayores afectadas por osteoporosis (OP) y sarcopenia (SP). Como consecuencia del envejecimiento de la población, donde aumentará el número de personas mayores (≥ 60 años) de aproximadamente 841 millones en 2013 a 2.000 millones en 2050, la prevalencia de la osteosarcopenia aumentará inevitablemente. (Kirk et al., 2020)

1.4 Epidemiología

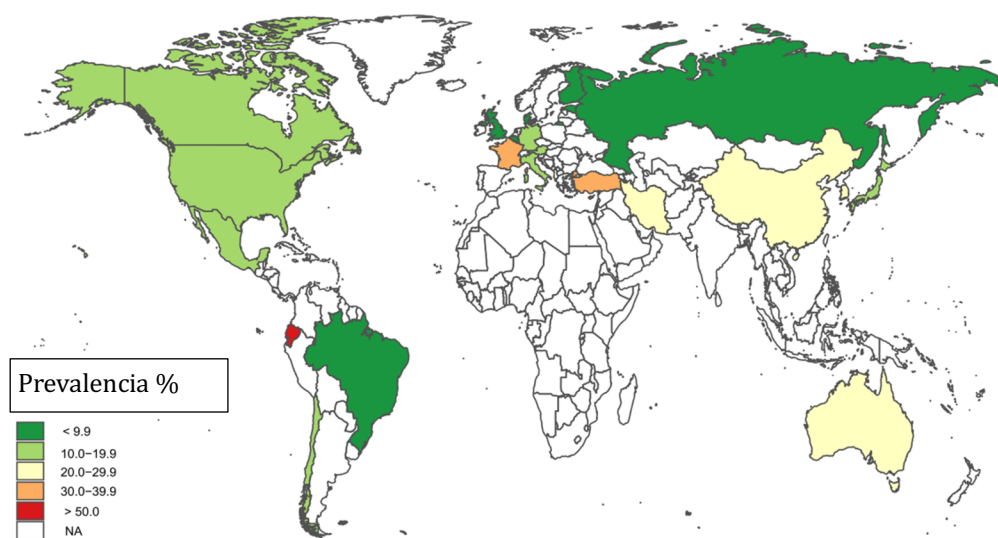
Aunque la prevalencia de la osteosarcopenia es uno de los temas de estudio en la actualidad, sigue habiendo más información sobre la prevalencia de la osteoporosis y de la sarcopenia. Respecto a la osteosarcopenia, su prevalencia varía según los criterios elegidos para el diagnóstico de sarcopenia y la población de estudio. En un reciente metaanálisis, esta prevalencia variaba entre el 5-37%, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Es más frecuente en sujetos con fragilidad, comorbilidad, edad ≥ 80 años, y con historia de caídas. (Cedeño-Veloz et al., 2019; Nielsen et al., 2018)

Entre la población residente en la comunidad, la prevalencia de la osteosarcopenia aumenta con la edad [hombres: 14,3% (60-64 años) a 59,4% (≥ 75 años); mujeres: 20,3% (60-64 años) a 48,3% (≥ 75 años), $P < 0,05$] y es mayor en las mujeres (25,5-82,6%) que en los hombres (16,4-32,0%). Las personas mayores con una fractura por traumatismo mínimo ($\sim 46\%$) o posterior a una fractura de cadera (17,1-96,3%) presentan las mayores tasas de prevalencia de osteosarcopenia. Esta variación en las estimaciones de prevalencia para poblaciones similares refleja una clasificación errónea significativa debida a las diferencias en las definiciones de sarcopenia. (Kirk et al., 2020)

Por otro lado, un estudio realizado en China, basado en 63 artículos y 63 369 sujetos estimó una prevalencia mundial de osteosarcopenia del 18,5% (IC del 95%: 16,7-20,3%; $P < 0,001$; $I^2 = 98,7\%$) a partir de un metaanálisis basado en un modelo de efectos aleatorios. También se estimó la prevalencia estratificada de la osteosarcopenia en función de la edad, sexo, tamaño de la muestra, definición de osteosarcopenia, la región y otros factores. A nivel mundial, la prevalencia de la osteosarcopenia aumentó con la edad avanzada, oscilando entre el 17,8% (IC del 95%: 15,9-19,7) en personas menores de 80 años y el 24,8% (IC del 95%: 17,0-32,7) en mayores de 80 años. Además, la prevalencia de osteosarcopenia difería entre hombres (15,3%, IC 95%: 13,2-17,4) y mujeres (19,4%, IC 95%: 16,9-21,9), y era mayor en los hospitales (24,7%, IC 95%: 21,0-28,3) que en las comunidades (12,9%, IC 95%: 10,7-15,0). (Chen et al., 2024)

En el previo estudio, geográficamente la osteosarcopenia fue más prevalente en Oceanía (22,9%, IC 95%: 13,2-32,6) y menos prevalente en Europa (10,9%, IC 95%: 8,2-13,6). La prevalencia de osteosarcopenia también varió según el año del estudio, su definición y la calidad de la investigación (Chen et al., 2024).

Ilustración 1. Diferencias geográficas en la prevalencia global de la osteosarcopenia



Fuente: Tomado Chen et al., 2024.

Un informe de más de 300 mujeres italianas con fracturas de cadera reveló que el 58% también eran sarcopénicas. Otro estudio de Inglaterra indicó que, en las mujeres posmenopáusicas, la prevalencia de sarcopenia era del 25% para las que tenían osteopenia y del 50% para las que tenían osteoporosis. En un estudio transversal realizado en Australia en el año 2015 con 680 personas mayores residentes en la comunidad con antecedentes de caídas, casi el 40% eran osteosarcopénicas. También en 2015, un estudio de ancianos chinos mayores de 65 años que vivían en la comunidad halló una prevalencia de osteosarcopenia en el 10,4 % de los hombres y el 15,1 % de las mujeres con una edad más avanzada (más de 80 años), fragilidad y un mayor nivel de comorbilidad asociados de forma independiente con la probabilidad de ser osteosarcopénico. (Clynes et al., 2021)

1.5 Factores de riesgo

1.5.1 Edad, sexo y etnia

La edad avanzada y el sexo femenino están asociados al desarrollo tanto de osteoporosis como de sarcopenia. Se ha estimado que, en las mujeres estadounidenses mayores de 85 años, el 70% sufren de osteoporosis en la cadera, la columna lumbar o el antebrazo y otro 27% son osteopénicas, mientras que la mayoría de las mujeres menores de 50 años tienen una DMO normal. Otros estudios han demostrado que, en las mujeres caucásicas de 50 años, el riesgo restante de fractura por fragilidad a lo largo de la vida es del 17,5% para la fractura de cadera, del 15,6% para la fractura vertebral y del 16% para la fractura distal del antebrazo. El riesgo correspondiente para hombres es del 6%, 5% y 2,5%. (Clynes et al., 2021)

Existen diferencias significativas en la incidencia de sarcopenia entre hombres y mujeres. Investigaciones han revelado que el 9,58% de los hombres y el 19,2% de las mujeres presentan riesgo de sarcopenia. Además, la sarcopenia en mujeres se asocia

con mayor frecuencia a factores como la menopausia y la caída de estrógenos, que contribuyen a la pérdida de masa muscular. (Martin et al., 2024)

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en factores como la edad y el sexo, algunos sugieren que la etnia podría influir en la prevalencia y características de la sarcopenia. Por ejemplo, se han observado diferencias en la masa muscular y fuerza entre poblaciones asiáticas y caucásicas, posiblemente debido a factores genéticos, dietéticos y culturales. Sin embargo, la investigación en este ámbito es limitada y se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas. (Martin et al., 2024)

1.5.2 Factores genéticos

Los factores genéticos son importantes para alcanzar un pico de masa ósea. Datos recientes del Reino Unido sugieren que la fuerza muscular y, por tanto, la sarcopenia, también están parcialmente reguladas por factores genéticos. Algunos estudios han demostrado que los polimorfismos del receptor de la vitamina D están asociados tanto a la sarcopenia como a la osteoporosis. (Clynes et al., 2021)

También se ha observado que polimorfismos en los genes que codifican los receptores de estrógenos y andrógenos están relacionados con la pérdida simultánea de masa ósea y muscular. Algunas investigaciones han identificado polimorfismos en genes como *GLYAT*, *METTL21C*, miostatina y α -actinina 3, los cuales están implicados en la pérdida de masa ósea y muscular. (Clynes et al., 2021)

1.5.3 Consumo de alcohol

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos perjudiciales para la salud ósea. Además de su efecto tóxico directo sobre la función osteoblástica, tiene otros efectos adversos sobre la función gonadal, el metabolismo proteico, el metabolismo del

calcio, la actividad física y el riesgo de caídas. Un metaanálisis realizado por Kanis y colegas demostró que beber más de 2 unidades de alcohol (aproximadamente 20 ml o 16 gr) al día se asocia a un mayor riesgo de fractura. No se observó un aumento significativo del riesgo con ingesta de 2 unidades diarias o menos. Por encima de este umbral, el consumo de alcohol se asoció con un mayor riesgo de cualquier fractura (cociente de riesgo [CR] = 1,23; IC del 95%, 1,06-1,43), cualquier fractura osteoporótica (CR = 1,38; IC del 95%, 1,19-1,65) o fractura de cadera (CR = 1,68; IC del 95%, 1,19-2,36). Las pruebas que relacionan el consumo de alcohol con la masa muscular son limitadas, pero un estudio realizado en Francia con 608 hombres mayores residentes de la comunidad demostró que el consumo excesivo de alcohol (>210 g/semana) se asoció a una masa muscular baja. (Clynes et al., 2021)

1.5.4 Consumo de tabaco

Al igual que el alcohol, el consumo de tabaco tiene un efecto perjudicial sobre la salud ósea y muscular. Un metaanálisis de Law y Hackshaw demostró que la salud ósea de las fumadoras era peor que la de las no fumadoras. La diferencia estimada en la densidad ósea entre fumadoras y no fumadoras, independientemente de la edad, fue de 0,01 DE (IC del 95%: 0,10 a 0,11 DE) o alrededor del 0,1% (- 1% a 1%) de la densidad ósea media. La diferencia estimada por aumento de edad de 10 años fue de 0,04 DE (- 0,06 a 0,14 DE). En las mujeres posmenopáusicas, la densidad ósea era menor en las fumadoras que en las no fumadoras, y la diferencia aumentaba linealmente con la edad (P = 0,001). Por cada 10 años de aumento en la edad, la densidad ósea de las fumadoras caía por debajo de la de las no fumadoras en 0,14 DE (0,07 a 0,21 DE), equivalente a aproximadamente el 2% (1% a 3%) de la densidad ósea media en el momento de la menopausia. (Clynes et al., 2021)

El mecanismo por el que fumar influye en la DMO y en el riesgo de fractura es multifactorial y es probable que incluya una mayor probabilidad de menopausia precoz, en promedio 9 meses antes, un metabolismo mejorado de los estrógenos exógenos y un

peso corporal reducido. Tanto el tabaquismo como el consumo de alcohol son factores de riesgo de fractura bien establecidos y, por lo tanto, se incluyen en la herramienta de evaluación del riesgo de fractura FRAX. (Clynes et al., 2021)

Existe menos evidencia que relacione el tabaquismo con la pérdida de masa muscular, pero un metaanálisis reciente demostró que el tabaquismo se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar sarcopenia. La relación entre el consumo de cigarrillos y la sarcopenia puede deberse a que el tabaquismo se asocia a niveles bajos de actividad física y a un índice de masa corporal (IMC) bajo. (Clynes et al., 2021)

1.5.5 Dieta

Existen pruebas que sugieren que una dieta balanceada es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de una buena salud ósea y muscular. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D se ha relacionado con la masa ósea y muscular (Clynes et al., 2021).

Se detectaron pruebas débiles que apoyaban una reducción del riesgo de fractura al tomar calcio solo [(RR) 0,90; IC 95%: 0,80; 1,00]. Por el contrario, un metaanálisis realizado por Bischoff-Ferrari y sus colegas halló un riesgo potencialmente mayor de fractura de cadera en las personas que tomaban suplementos de calcio, aunque se incluyó un número relativamente bajo de participantes. Un análisis realizado por Tang y sus colegas demostró que cuando se combinaban los suplementos de calcio y vitamina D, el RR de cualquier fractura era de 0,87 (IC del 95%: 0,77; 0,97), en comparación con 0,90 (IC del 95%: 0,80; 1,00) para el calcio solo. Además, un metaanálisis realizado por Bolland y sus colegas demostró que la combinación de calcio con suplementos de vitamina D reducía el riesgo de todas las fracturas (RR 0,89; IC 95%: 0,86; 0,99) y de fracturas vertebrales (RR 0,86; IC 95%: 0,74; 1,00), pero no de fracturas de antebrazo o cadera. En general, estos datos sugieren que una combinación de suplementos de vitamina D y calcio ofrece una modesta reducción del riesgo de fractura y es más eficaz que los suplementos de calcio por sí solos. (Clynes et al., 2021)

Existen pruebas que sugieren que los suplementos de vitamina D tienen un efecto pequeño, pero significativo en el aumento de la fuerza muscular, pero no de la masa muscular ni de la potencia. La suplementación con vitamina D tiene un efecto pequeño, pero significativamente positivo sobre la fuerza muscular global, con una diferencia de medias estandarizada (DME) de 0,17 (IC del 95%: 0,03 a 0,31; p 0,02). En cuanto al tipo individual de fuerza, los resultados no muestran un efecto significativo de la suplementación con vitamina D sobre la fuerza de prensión (DME 0,01; IC del 95%: -0,06 a 0,07; p 0,87), pero sí un efecto positivo significativo sobre la fuerza muscular de las extremidades inferiores (DME 0,19; IC del 95%: 0,05 a 0,34; p 0,01). Además, estudios experimentales han demostrado cambios tanto histológicos como electrofisiológicos en el músculo en casos graves de deficiencia de vitamina D. (Clynes et al., 2021)

La ingesta de proteínas alimentarias también puede ser importante para mantener la masa ósea y muscular. Por ejemplo, se ha demostrado en participantes del Estudio de Salud de la Mujer de Shanghai (un estudio de cohorte de aproximadamente 75.000 mujeres chinas de entre 40 y 70 años, reclutadas entre el 1 de marzo de 1997 y el 23 de mayo de 2000) que un consumo elevado de soja se asocia a un menor riesgo de fractura. Durante un seguimiento medio de 4 años y medio, se identificaron 1770 fracturas. Tras ajustar por edad, principales factores de riesgo de osteoporosis, nivel socioeconómico y otros factores dietéticos, los riesgos relativos (IC del 95%) de fractura fueron 1,00, 0,72 (0,62-0,83), 0,69 (0,59-0,80), 0,64 (0,55-0,76) y 0,63 (0,53-0,76) en los quintiles de ingesta de proteína de soja (p. = 0,001 para la tendencia). La asociación inversa fue más pronunciada entre las mujeres en la menopausia temprana. Los riesgos relativos multivariados (IC del 95%) de fractura comparando los quintiles extremos de ingesta de proteína de soja fueron 0,52 (0,38-0,70) para las mujeres dentro de los 10 años de la menopausia frente a 0,71 (0,56-0,89) para las mujeres posmenopáusicas tardías (Zhang et al., 2005), se documentó que en personas mayores en ayunas se reduce la síntesis de proteínas musculares (12 % en los sujetos de mediana edad y mayores en

comparación con los sujetos jóvenes (jóvenes: $0,043 \pm 0,002$ %; mediana edad: $0,038 \pm 0,003$ %; mayores: $0,038 \pm 0,003$ %). (Clynes et al., 2021)

En otro estudio realizado entre 148 pacientes geriátricos hospitalizados, los individuos osteosarcopénicos presentaban un mayor riesgo de desnutrición (puntuaciones Mini Nutritional Assessment (MNA): $8,50 \pm 2,52$ puntos, $p < 0,001$) en comparación con osteoporosis o sarcopenia solas (Kirk et al., 2020).

1.5.6 Sedentarismo

Los niveles de actividad física tienen un gran impacto en la salud ósea y muscular. Los estudios han demostrado que la actividad física previene la pérdida ósea; el tipo de ejercicio más eficaz para la DMO del cuello femoral parecen ser los ejercicios de fuerza elevada sin carga de peso, como el entrenamiento de fuerza de resistencia progresiva para las extremidades inferiores, mientras que la intervención más eficaz para la DMO de la columna vertebral fueron los programas de ejercicios combinados. Los estudios revelaron diferencias significativas entre los grupos de ejercicio y control, a favor del ejercicio para el cambio porcentual en la DMO en la columna vertebral (DM 0,85; IC del 95%: 0,62 a 1,07) y trocánter (DM 1,03; IC del 95%: 0,56 a 1,49). El riesgo de fractura en los grupos de ejercicio no fue significativamente diferente al de los controles (OR 0,61; IC del 95%: 0,23 a 1,64) y no hubo diferencias significativas entre los grupos de ejercicio y control para el cambio porcentual en la DMO en el cuello femoral (DM -0,08; IC del 95%: -1,08 a 0,92) o la cadera total (DM 0,41; IC del 95%: -0,64 a 1,45). (Clynes et al., 2021)

Por el contrario, la inmovilización prolongada se asocia a una reducción de la DMO y a un mayor riesgo de fractura. Existen varios ensayos que han demostrado que el ejercicio en personas mayores mejora la masa muscular y el rendimiento físico (Clynes et al., 2021).

En un estudio poblacional reciente australiano, de 2.353 personas mayores residentes en la comunidad, se observó que el IMC (hombres: 0,84; IC del 95%: 0,81-0,88; mujeres: 0,77; IC del 95%: 0,74-0,80) y la actividad física basada en entrenamiento de fuerza y resistencia [0,64; IC del 95%: 0,46-0,88 (sexos combinados)] se asociaban inversamente con la osteosarcopenia, mientras que una mayor masa grasa aumentaba el riesgo (hombres: 1,46; IC del 95%: 1,11-1,92; mujeres: 2,25; IC del 95%: 1,71-2,95). (Kirk et al., 2020)

Tabla 1. Factores de riesgo para osteosarcopenia

Factor de Riesgo
Edad
Género femenino
Factores genéticos
Bajo peso
Obesidad
Sedentarismo
Fumado
Consumo de alcohol
Uso de glucocorticoides
Baja ingesta de calcio y proteínas
Niveles bajos de vitamina D
Hipogonadismo en hombres
Menopausia

Fuente: Modificado de Clynes et al., 2021.

1.6 Fisiopatología de la osteoporosis y sarcopenia

Para explicar la fisiopatología de la osteosarcopenia, primeramente, se mencionará el mecanismo fisiopatológico que desencadena la sarcopenia y la osteoporosis. Algunos de los factores identificados contribuyentes para el desarrollo de

sarcopenia son los bajos niveles de actividad física (que contribuye a la disminución de la masa muscular), la disminución de la ingesta calórica, el aumento progresivo de la fibrosis, los cambios en el metabolismo muscular, el estado inflamatorio crónico, el estrés oxidativo y la degeneración de la unión neuromuscular. (Papadopoulou, 2020)

Los bajos niveles de actividad física se encuentran entre los principales factores de riesgo de la sarcopenia, junto con el declive de las fibras musculares que comienza en la mediana edad. Además, los cambios hormonales que se producen con la edad en la hormona del crecimiento (por sus siglas en inglés, GH), la testosterona, la hormona tiroidea y el factor de crecimiento similar a la insulina (por sus siglas en inglés, IGF-1) provocan una pérdida de masa muscular y de fuerza muscular, junto con señales catabólicas del factor de necrosis tumoral- α (por sus siglas en inglés, TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), que están en desequilibrio con las señales anabólicas. Además, la ingesta inadecuada de nutrientes y la baja síntesis de proteínas son comunes en los adultos mayores, lo que se ha propuesto como factor de la baja fuerza muscular en personas con sarcopenia. Otra causa de sarcopenia que se ha propuesto es el fallo de activación de las células satélite en el músculo. (Papadopoulou, 2020)

La sarcopenia está asociada a cambios en la biología del músculo esquelético. Estos mecanismos pueden resumirse en metabólicos, celulares, vasculares e inflamatorios. Los cambios metabólicos se han asociado a la quinasa de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), que es un regulador clave del crecimiento celular y un sensor importante del estado nutricional. En el músculo normal, la activación de mTOR controla la síntesis de proteínas en el músculo en respuesta al ejercicio y la nutrición, un proceso que es disfuncional en la sarcopenia. (Phu et al., 2015)

Desde el punto de vista de los mecanismos celulares, la causa principal de la sarcopenia es la pérdida del número de fibras musculares y la atrofia de estas, especialmente de las fibras de tipo II. Además, la proteína miofibrilar se reduce debido a la falta de capacidad de las células satélite para responder a factores de crecimiento y citoquinas, que son necesarios para estimular su producción de estas proteínas,

afectando así al número de células satélite y fibras musculares activas. Además, la infiltración de grasa en el músculo es un tercer mecanismo celular de la sarcopenia que se ha explorado recientemente. La fisiopatología de este fenómeno se explica por cambios en el patrón de diferenciación de las células satélite con diferenciación predominante en adipocitos. El efecto de esta infiltración de grasa incluye la liberación de adipoquinas tóxicas y ácidos grasos que también afectan a la diferenciación y función de las células de su entorno, proceso conocido como lipotoxicidad. (Phu et al., 2015)

En cuanto a los mecanismos vasculares de la sarcopenia, existe una reducción de la densidad capilar que se asocia a una baja perfusión muscular, un aumento del estrés oxidativo y una disfunción mitocondrial. Estos cambios se asocian a niveles reducidos de expresión del coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, un factor implicado en la formación de fibras de tipo I que activa genes mitocondriales, y de la proteína de unión a ácidos grasos musculares, implicada en la utilización de ácidos grasos para la producción de energía en las mitocondrias. Por último, la sarcopenia también está asociada a los cambios inflamatorios observados en las personas mayores frágiles. Estos cambios se asocian a niveles elevados de PCR, IL-6 y TNF- α . (Phu et al., 2015)

Desde el punto de vista histológico, se ha comprobado que la sarcopenia afecta a las fibras musculares de tipo II con el efecto de disminuir su cantidad, su tamaño y el número de sus mitocondrias. También se ha observado que la reducción de la ingesta de proteínas y los bajos niveles de vitamina D se correlacionan con la disminución de la fuerza muscular. Es probable que el declive hormonal asociado al envejecimiento también influya en la pérdida de masa muscular, con una reducción de las cantidades de testosterona y estrógenos en hombres y mujeres, respectivamente. (Papadopoulou, 2020)

La inflamación crónica es un factor que contribuye a casi todas las enfermedades conocidas. El envejecimiento se caracteriza por un aumento de los marcadores inflamatorios y sus factores relacionados. La inflamación relacionada con el

envejecimiento en ausencia de infección se caracteriza por ser de bajo grado, crónica y sistémica, lo que da lugar a respuestas que contribuyen a la degeneración de los tejidos. Se espera que la inflamación relacionada con el envejecimiento sea el resultado de una respuesta inmunitaria disminuida o de la exposición a lo largo de la vida a estímulos antigénicos, lo que da lugar al desarrollo de especies reactivas de oxígeno y daños tisulares a través de la liberación de citocinas mediadas por el sistema inmunitario innato y adquirido. En la acción, la inflamación relacionada con la edad va seguida de una disminución relacionada con la edad del número de células T y B, junto con un aumento de las células asesinas naturales, y del TNF- α , la IL-6, la interleucina-1 (IL-1) y la proteína C reactiva (PCR). Posteriormente, se ha propuesto que dichas citocinas contribuyen a la predisposición a la sarcopenia al activar el sistema ubiquitina-proteosoma. (Papadopoulou, 2020)

Se sabe que esta activación alterada de la vía de señalización celular promueve el estado inflamatorio con independencia del daño tisular o la exposición antigénica, lo que conduce a una de las bases patogenéticas que subyacen a la sarcopenia. Este estado también conduce a la resistencia anabólica, que es uno de los principales determinantes de la sarcopenia, lo que sugiere que la síntesis de proteínas del músculo esquelético en respuesta a estímulos fisiológicos en la población de edad avanzada está por debajo del nivel de mantenimiento muscular. (Papadopoulou, 2020)

Además, la miostatina, una proteína producida a partir de los miocitos y liberada por estos afecta a la función de las células musculares para inhibir la miogénesis mediante la inducción de la formación del complejo de proteínas alteradoras de la transcripción (los principales transductores de señales para los receptores de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), de importancia fundamental para el ajuste del desarrollo y el crecimiento celulares). La miostatina también suprime los efectos del coactivador 1- α , un coactivador transcripcional que mejora la biogénesis mitocondrial e inhibe la actividad transcripcional de FoxO (una familia de proteínas cruciales en la regulación de la expresión de genes que desempeñan un papel en el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celular; así como en la

longevidad). Existe una correlación entre el aumento de la miostatina y la reducción de la masa muscular en estudios con animales y humanos, lo que la convierte en un posible mediador de la sarcopenia y en una diana terapéutica. (Papadopoulou, 2020)

También hay pruebas que relacionan los ritmos circadianos moleculares con el mantenimiento del músculo esquelético. El reloj circadiano desempeña un papel fundamental en muchas funciones fisiológicas del músculo esquelético y, es importante comprender mejor los procesos biofisiológicos básicos que subyacen a esas complejas interacciones. La importancia de la expresión circadiana para la estructura, función y metabolismo del músculo esquelético se hace evidente al estudiar el fenotipo muscular en modelos de alteración del reloj molecular. La pérdida del gen *Bmal1* (brain and muscle Arnt-like protein 1), que conduce a la sarcopenia y a múltiples trastornos musculares patológicos, corrobora esta afirmación, con resultados como la disminución de la densidad mitocondrial y la alteración de la respiración mitocondrial, cambios en el tipo de fibra, alteración de la estructura sarcomérica y función restringida. (Papadopoulou, 2020)

En cuanto a la osteoporosis, el esqueleto proporciona soporte estructural al organismo y almacena dos minerales esenciales, el calcio y el fósforo. La masa ósea individual alcanza un máximo entre los 25 y los 30 años y comienza a disminuir alrededor de los 40. El esqueleto está formado por una matriz mineralizada con una fracción celular que incluye osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. Los osteoblastos proceden de las células mesenquimales de la médula y forman hueso nuevo e inician la resorción ósea, que son los primeros pasos en la sustitución del hueso viejo o dañado. Los osteoclastos participan en la resorción ósea y derivan de progenitores hematopoyéticos. Tanto los osteocitos como los osteoblastos liberan el ligando de receptor activador del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL), que es esencial para la osteoclastogénesis. Además de RANKL, los osteoblastos producen osteoprotegerina (OPG), un inhibidor de la osteoclastogénesis. (Anam & Insogna, 2021)

La OPG es un receptor soluble del RANKL que se une a este ligando e impide la interacción del RANKL con su receptor afín, el receptor activador del factor nuclear kappa B. El RANKL es el principal estimulador de la formación de osteoclastos. Los osteoblastos y los osteoclastos desempeñan funciones críticas en la remodelación. Se cree que los osteocitos son la principal célula reguladora de la remodelación, ya que producen RANKL y un inhibidor crítico de la formación ósea, la esclerostina. (Anam & Insogna, 2021)

La remodelación ósea se ve afectada por hormonas sistémicas, como la PTH, la 1,25-dihidroxitamina D, la calcitonina, GH, los glucocorticoides, las hormonas gonadales, las hormonas tiroideas y las citocinas. Además, los cambios en la fuerza mecánica activan la remodelación ósea para mejorar la resistencia del esqueleto y reparar el hueso que ha sufrido micro daños. En el esqueleto de un adulto joven, la cantidad de hueso nuevo formado por los osteoblastos es igual a la cantidad reabsorbida por los osteoclastos. Sin embargo, la pérdida ósea se produce cuando este ciclo se desacopla, dando lugar a más resorción que formación de hueso. (Anam & Insogna, 2021)

El ciclo de remodelación ósea se desacopla con la menopausia y el avance de la edad, dando lugar a una mayor resorción ósea que formación de hueso. Durante la transición menopáusica, los niveles séricos de estradiol disminuyen entre un 85% y un 90%, y los de estrona entre un 65% y un 75%, en relación con los valores premenopáusicos. Con la disminución de los niveles de estrógenos durante la menopausia, la tasa de remodelación ósea aumenta entre 2 y 4 veces. El aumento de la resorción ósea conduce a una fase de pérdida ósea acelerada y de salida de calcio de origen esquelético al líquido extracelular. Estos cambios conducen a un balance negativo del calcio corporal total, lo que agrava aún más las pérdidas esqueléticas. En la menopausia, las mujeres sufren una rápida pérdida de hueso trabecular que suele prolongarse de 5 a 8 años tras el cese de la menstruación. Inicialmente, se pierde entre el 20% y el 30% del hueso trabecular y entre el 5% y el 10% del hueso cortical. Durante la segunda fase de la pérdida ósea, que se produce entre 8 y 10 años después de la

menopausia, el hueso trabecular y el cortical se pierden en la misma proporción. La pérdida ósea provoca un deterioro de la microarquitectura del esqueleto y aumenta el riesgo de fracturas. (Anam & Insogna, 2021)

Más adelante en la menopausia, la pérdida ósea relacionada con la edad y los cambios que la acompañan en las propiedades materiales del hueso agravan aún más la pérdida ósea relacionada con la deficiencia de estrógenos. El aumento del número y la actividad de los osteoclastos interrumpe la conectividad trabecular y aumenta la porosidad cortical. Las cavidades de resorción causadas por el remodelado óseo acelerado permanecen sin rellenar porque la formación de hueso nuevo no sigue el ritmo de la resorción ósea. La reducción de la densidad y la calidad óseas aumenta el riesgo de fractura. (Anam & Insogna, 2021)

Muchos otros trastornos hormonales y sistémicos pueden provocar una pérdida ósea acelerada, independientemente de la edad y del estado de los estrógenos. Estas causas secundarias de osteoporosis incluyen la deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, hipertiroidismo, anorexia nerviosa, enfermedades inflamatorias (como artritis reumatoide), trastornos gastrointestinales (enfermedad hepática crónica, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal), discrasias de células plasmáticas (mieloma múltiple), enfermedad renal crónica, pérdida renal de calcio y fármacos (esteroides, antiepilépticos, acetato de medroxiprogesterona de depósito, uso crónico de heparina, vitamina A, diuréticos de asa e inhibidores selectivos de la captación de receptores de serotonina). El consumo excesivo de alcohol y el hipogonadismo son causas secundarias de pérdida ósea en hombres. (Anam & Insogna, 2021)

1.7 Fisiopatología de la osteosarcopenia

1.7.1 Mecanismos musculares y óseos

El músculo es un componente esencial del sistema locomotor humano, ya que se une al esqueleto y permite el movimiento. Además, constituye una fuente primaria de estímulos mecánicos, generando la tensión necesaria para preservar la salud ósea. Diversos estudios han demostrado que, durante la adolescencia, la masa muscular aumenta a un ritmo más acelerado que la masa ósea, lo que sugiere que la contracción muscular actúa como un estímulo para el incremento de la densidad mineral ósea. Asimismo, el desarrollo de la masa magra (muscular) contribuye a la protección contra la pérdida ósea y reduce el riesgo de fracturas vertebrales. Por otro lado, la actividad física favorece el crecimiento del tejido muscular y óseo, mientras que la falta de ejercicio induce la atrofia de ambos. (Kirk et al., 2019)

En un seguimiento de 4 años de adultos mayores japoneses se observó que la prevalencia de sarcopenia era alta en aquellos con osteoporosis y viceversa. En la misma población, los individuos sarcopénicos tendían a tener una menor densidad ósea, y los que padecían osteoporosis mostraban una menor masa muscular y capacidad funcional. Curiosamente, la presencia de osteoporosis predecía el riesgo futuro de sarcopenia (OR, 2,99; IC del 95%, 1,46-6,12; $p < 0,01$), aunque no se observó la relación opuesta durante este periodo de 4 años (2,11; 0,59-7,59; $p = 0,25$). Este hallazgo subraya la necesidad de realizar ensayos longitudinales adicionales para investigar si una enfermedad predice la otra (Kirk et al., 2019).

En respuesta a las tensiones ambientales, como la carga y la descarga, tanto el músculo como el tejido óseo ajustan su densidad y resistencia para adaptarse a las condiciones del entorno. Debido a esta dinámica biomecánica, la inactividad física, combinada con el envejecimiento, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de osteoporosis y sarcopenia, lo que, en consecuencia, puede derivar en osteosarcopenia. Las investigaciones más recientes en este ámbito se han enfocado en

el análisis de las interacciones entre factores genéticos, metabólicos y endocrinos que afectan la funcionalidad del músculo y del hueso, con el objetivo de identificar elementos de riesgo comunes asociados a la osteosarcopenia. (Kirk et al., 2019)

1.7.2 Genética y epigenética

Las investigaciones sobre la etiología genética compartida de la osteoporosis y la sarcopenia muestran que aproximadamente el 60%-70% de los factores de riesgo que subyacen a estas enfermedades son hereditarios, compartiendo ambos tejidos determinantes genéticos que ejercen efectos pleiotrópicos. Esto se debe a que las células osteogénicas y miogénicas se diferencian a partir del mismo precursor mesenquimal. De hecho, los gemelos monocigóticos jóvenes muestran una correlación genética del 30%-45% entre la masa magra muscular y la masa ósea tanto distal como proximal. Además, un reciente análisis de variantes genéticas de más de 10.000 individuos pediátricos descubrió efectos pleiotrópicos del factor de transcripción 1 de unión a elementos reguladores de esteroides, que regula el metabolismo de las grasas, se expresa en osteoblastos y mioblastos y se asocia con la masa magra y la densidad mineral ósea. Otros polimorfismos genéticos se han relacionado con la osteosarcopenia, como los genes *GLYAT*, metiltransferasa 21C, miostatina, α -actinina 3, coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferación y factor potenciador de los miocitos 2C. (Kirk et al., 2019)

Gracias al estudio de organismos modelo, se han atribuido a la senescencia celular alteraciones epigenéticas (incluida la pérdida de heterocromatina y proteínas histónicas centrales), inestabilidad del genoma, metilación del ADN y expresión alterada del ARN. Los factores epigenéticos, que representan un vínculo entre los aspectos genéticos individuales y las influencias del entorno, están implicados en la biología muscular y ósea. El metabolismo óseo y muscular está controlado por mecanismos epigenéticos en los que intervienen las histonas desacetilasas y los microARN. Algunos microARN desempeñan un papel clave en la regulación de la señalización Wnt en la diferenciación de las células madre mesenquimales en miocitos,

osteoblastos y adipocitos. La mayoría de las pruebas actuales sobre el papel de los mecanismos epigenéticos en el desarrollo y el mantenimiento de los músculos y los huesos se han generado investigando estos tejidos por separado. Se está investigando intensamente si los mecanismos epigenéticos están implicados en la patogénesis de la osteosarcopenia o si pudieran convertirse en biomarcadores sólidos de este síndrome. (Kirk et al., 2019)

1.7.3 Metabolismo

En estado postprandial, la síntesis proteica prevalece sobre la degradación, mientras que en períodos de restricción energética ocurre lo contrario. De manera similar, el recambio óseo está determinado por la interacción entre los osteoblastos, responsables de la formación ósea, y los osteoclastos, encargados de la resorción. Con el avance de la edad, el metabolismo de ambos tejidos experimenta un deterioro progresivo, y en situaciones de inactividad, desuso o traumatismo, la proteólisis y la pérdida de matriz ósea se intensifican aún más. Cuando este desequilibrio persiste y alcanza un umbral crítico, se produce una disminución simultánea de la densidad ósea, la masa muscular, la fuerza y la funcionalidad, lo que da lugar a la osteosarcopenia. (Kirk et al., 2019)

El envejecimiento de la población ha coincidido con un incremento en la prevalencia de obesidad, lo que ha resultado en un número creciente de personas mayores con una elevada masa grasa. En los casos en que la osteosarcopenia se manifiesta conjuntamente con la obesidad, se genera una condición denominada «obesidad osteosarcopénica», la cual representa un riesgo significativo para diversos desenlaces adversos en la salud. Independientemente de la presencia de obesidad, la infiltración de tejido adiposo en el músculo y la médula ósea se reconoce actualmente como un marcador distintivo del envejecimiento. Este proceso deteriora las células, los nervios y los capilares circundantes mediante la secreción de ácidos grasos y adipoquinas, lo que

afecta negativamente la comunicación intercelular en estos órganos y, como consecuencia, incrementa el riesgo de fracturas óseas. (Kirk et al., 2019)

Otras condiciones patológicas, como la diabetes y el hipertiroidismo, agravan la pérdida de masa muscular y ósea. En los estados diabéticos, se acentúa el deterioro de la señalización anabólica. En el músculo envejecido, esto se presenta como atrofia de fibras de tipo II, resistencia a la insulina, lipotoxicidad, disminución de la síntesis de glucógeno y disfunción mitocondrial. La diabetes también es una causa secundaria de osteoporosis y aumenta el riesgo de fractura en pacientes osteopénicos (OR de 0.67, IC 95%: 0.64-0.68). Entre las causas se incluyen la hiperglucemia crónica, los productos finales de glicación avanzada y el estrés oxidativo, que pueden disminuir la formación ósea. (Kirk et al., 2019; Paintin et al., 2018)

Además, se sabe que los productos finales de glicación avanzada suprimen la diferenciación de los genes miogénicos e inducen apoptosis, y otros han demostrado que la inhibición de la osteoglicina afecta a la proliferación de mioblastos, lo que sugiere un mecanismo compartido a través de las interacciones músculo-hueso. Recientemente, la administración de IGF-1 atenuó los efectos perjudiciales de los productos finales de glicación avanzada en las células mioblásticas, lo que tal vez represente una estrategia de tratamiento de una sola unidad músculo-hueso. (Kirk et al., 2019)

El hipertiroidismo se asocia con un modelado óseo acelerado y una densidad ósea reducida con una puntuación Z media (\pm error estándar de la media [SEM]) de $20,94 \pm 0,09$ en la columna vertebral y de $20,90 \pm 0,09$ en el cuello femoral en pacientes no tratados. En pacientes tratados, las cifras correspondientes son $20,52 \pm 0,09$ en la columna vertebral y $20,22 \pm 0,06$ en la cadera. También se asocia a un mayor riesgo de fractura, con un aumento de este riesgo en torno al momento del diagnóstico (cociente de tasas de incidencia [CTI] entre 1,26 y 2,29). El tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo se asoció con una disminución del riesgo de fractura tras el diagnóstico (CTI: 0,66; intervalo de confianza del 95 % [IC]: 0,55-0,78). Un estudio de cohorte prospectivo realizó un seguimiento de mujeres mayores de 65 años durante 4 años para

evaluar la incidencia y el riesgo de fracturas ($\beta = 686$]). Un nivel de TSH $<0,1$ mU/L resultó en un riesgo 4,5 veces mayor de fractura vertebral y un aumento de 3,6 veces de fractura de cadera. El riesgo de fractura fue mucho menos pronunciado con niveles de TSH relativamente más altos, de 0,1 a 0,5 mU/L (rango normal: 0,5 a 5,5 mU/L). (Gorka et al., 2013)

Los pacientes hipertiroideos también presentan debilidad muscular y ciclos de calcio alterados, lo que puede explicar la mayor fatigabilidad observada en ratones hipertiroideos. También se ha demostrado que los niveles elevados de PTH se asocian a un rendimiento físico y un equilibrio deficientes en las personas mayores, lo que puede aumentar el riesgo de caídas y está asociado a la osteosarcopenia. El tratamiento con glucocorticoides para trastornos autoinmunitarios también es frecuente en pacientes de edad avanzada, pero disminuye las tasas de remodelado óseo y de síntesis de proteínas musculares a través de la vía de la ubiquitina/proteasoma. Otros factores de riesgo de osteosarcopenia son la malnutrición y la hiperlipidemia, así como los perfiles hormonales anormales, que aumentan o disminuyen con la edad. (Kirk et al., 2019; Paintin et al., 2018)

Diversos factores influyen en el metabolismo del tejido muscular y óseo, entre ellos las deficiencias de proteínas, calcio y vitamina D, las cuales impactan negativamente la calidad estructural y funcional de estos tejidos. Se ha observado, en estudios tanto transversales como longitudinales, que una ingesta insuficiente de proteínas se asocia con una reducción de la masa muscular y ósea magra. En cuanto al calcio, el tejido óseo representa su principal depósito en el organismo, almacenando aproximadamente un 99% en forma de hidroxapatita. Por ello, su consumo adecuado continúa siendo una estrategia ampliamente recomendada para la prevención de la osteoporosis. No obstante, el papel del calcio en la preservación de la masa ósea y la disminución del riesgo de fracturas sigue siendo un tema de debate, ya que la evidencia científica presenta resultados contradictorios. Adicionalmente, el calcio desempeña un papel fundamental en el ciclo de puentes cruzados dentro del músculo, y se ha observado que una alteración en su cinética contribuye a la disminución de la

excitabilidad muscular en la sarcopenia. Sin embargo, aún se desconoce si una ingesta insuficiente de calcio influye directamente en la función neuromuscular a través de este mecanismo. (Kirk et al., 2019)

El papel de la vitamina D en la preservación ósea está bien establecido, y está surgiendo la relación entre un estado bajo de vitamina D y el desgaste muscular y el deterioro del funcionamiento neuromuscular. Los pacientes con niveles insuficientes de vitamina D muestran una masa muscular y ósea baja, y los adultos mayores con osteoporosis muestran atrofia de fibras de tipo II, mientras que la administración de suplementos de este nutriente está relacionada con mejoras de la masa corporal magra, la fuerza y la función en adultos mayores sarcopénicos. (Paintin et al., 2018)

La vitamina D afecta al diámetro y al número de células musculares de tipo II, en particular las de tipo IIA, que inducen una velocidad de contracción muscular rápida y son cruciales para las actividades anaeróbicas de intensidad máxima y corta duración, como la aceleración y desaceleración, el salto y el cambio de dirección. Las fibras de tipo II son importantes, no sólo para los atletas jóvenes, sino también para las personas mayores, por su capacidad para reducir, por ejemplo, el riesgo de caídas. Utilizando biopsias musculares en pacientes con deficiencia de vitamina D, Ceglia y sus colegas han demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada a anomalías musculares caracterizadas por atrofia de las fibras de tipo II, infiltración muscular con células grasas y gránulos de glucógeno, agrandamiento de los espacios interfibrilares y aumento de la fibrosis. (Kirk et al., 2021)

Las investigaciones in vivo han centrado su atención en el receptor de la vitamina D, presente en el tejido muscular y óseo, como un posible mecanismo implicado en la atrofia de ambos tejidos. Un estudio reciente ha documentado una reducción significativa de la masa y la función muscular tras la supresión de dicho receptor en los miocitos. Asimismo, una investigación previa en roedores demostró que la deficiencia de vitamina D provoca desgaste muscular y disminución de los marcadores genéticos asociados a la musculatura, lo que sugiere un papel clave de esta vitamina en la

miogénesis y podría explicar los hallazgos anteriores. Por otro lado, el magnesio es un nutriente cuya relevancia en la salud musculoesquelética ha recibido menor atención, a pesar de su participación en la regulación de las enzimas que intervienen en el metabolismo del calcio, un elemento esencial en la remodelación ósea y en el correcto funcionamiento de la unión neuromuscular. (Kirk et al., 2019)

El mayor estudio prospectivo realizado hasta la fecha sugiere un efecto protector del magnesio en las fracturas osteoporóticas; sin embargo, su papel en la osteosarcopenia requiere más investigación. Este estudio se realizó en hombres y mujeres estadounidenses que participaron en la Iniciativa para la Osteoartritis, durante un período de seguimiento de 8 años. La ingesta dietética de Mg (incluida la derivada de la suplementación) se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos al inicio del estudio y se categorizó mediante quintiles específicos por sexo (Q); las fracturas osteoporóticas se evaluaron mediante los antecedentes auto informados. En este estudio se incluyeron 3765 participantes (1577 hombres; 2071 mujeres) con una edad media de 60-6 (DE 9-1) años. Durante el seguimiento, 560 individuos (198 hombres y 368 mujeres) desarrollaron una nueva fractura. Tomando como referencia a aquellos con una menor ingesta de Mg (Q1), los hombres (cociente de riesgos [CRI] 0-47; IC del 95 %: 0-21, 1-00; P = 0-05) y las mujeres (CRI 0-38; IC del 95 %: 0-17, 0-82; P = 0-01) en el quintil más alto notificaron un riesgo significativamente menor de fractura. Las mujeres que cumplían la ingesta recomendada de Mg presentaban un riesgo un 27 % menor de sufrir fracturas en el futuro. (Veronese et al., 2017)

Se ha descrito que los esteroides sexuales, como los estrógenos y la testosterona, desempeñan una función anabólica fundamental en las células musculoesqueléticas. La disminución de los niveles de estas hormonas debido al envejecimiento se ha relacionado con una reducción de la cantidad y calidad del tejido óseo y muscular en ambos sexos, aunque este efecto es particularmente pronunciado en mujeres posmenopáusicas. Asimismo, diversas investigaciones realizadas en modelos animales y humanos han demostrado que concentraciones reducidas de la hormona del

crecimiento (GH) y su derivado, el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), se asocian con un deterioro de la remodelación ósea y del recambio proteico muscular. (Fagundes Belchior et al., 2020; Kirk et al., 2020)

El exceso de glucocorticoides puede inducir la pérdida de masa muscular mediante la inhibición de la síntesis proteica y puede provocar osteoporosis al reducir la diferenciación osteoblástica e inducir la apoptosis osteoblástica y de osteocitos. La diabetes de tipo II se ha relacionado con la resistencia a la insulina, la acumulación de lípidos y la disfunción mitocondrial, lo que conduce a la pérdida de masa muscular, y la hiperglucemia se ha asociado con una baja calidad ósea y una disminución de la función osteoblástica a través de los efectos negativos de los productos finales de glicación avanzada. (Fagundes Belchior et al., 2020)

Los factores de crecimiento liberados por los miotubos, como el IGF-1 y el factor de crecimiento fibroblástico, desempeñan un papel importante en el anabolismo muscular y óseo. En el hueso, las osteocinas liberadas tanto por los osteoblastos como por los osteocitos ejercen efectos sobre el músculo y otros tejidos (por ejemplo, el hígado y el páncreas). Así, factores secretados como la prostaglandina 2, la esclerotina, la proteína 3 monocito-hemostática y la osteocalcina se han relacionado con la diferenciación miogénica. Además, mediante estímulos mecánicos, estas células producen factores de crecimiento como IGF-1, factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento de hepatocitos, que se han relacionado con la formación de músculo y hueso. (Fagundes Belchior et al., 2020)

1.7.4 Regeneración y agotamiento de las células madre

Las células madre mesenquimales constituyen un elemento clave en la regeneración del tejido muscular y óseo; sin embargo, su plasticidad intrínseca se ve comprometida con el proceso de senescencia. En efecto, la cantidad de células satélite disminuye en las miofibras de tipo II del músculo envejecido, y las tasas de proliferación

celular se ralentizan en comparación con el tejido muscular joven. El análisis de los cambios asociados a la edad en la miogénesis, mediante microscopía electrónica, ha revelado una reducción en el número de mionúcleos en individuos mayores. Asimismo, se ha determinado que las células satélites envejecidas presentan una movilidad atenuada a través de la lámina basal donde residen, lo que afecta el inicio de la miogénesis, debido al engrosamiento de la matriz extracelular relacionado con el envejecimiento. En este contexto, las células madre satélite se consideran un rasgo distintivo de la sarcopenia, ya que su disfunción compromete el proceso de regeneración de las miofibras. (Kirk et al., 2019)

La formación ósea está determinada por la cantidad y la actividad de los osteoblastos durante el proceso de remodelación ósea. Los osteoblastos se originan a partir de células madre osteoprogenitoras, localizadas en la médula ósea. Con el avance de la edad, la proliferación de estas células madre se ve comprometida, mientras que su diferenciación favorecida conduce a un aumento en la adipogénesis dentro de la médula ósea. Estudios en modelos animales han evidenciado que las células estromales de roedores envejecidos presentan una disminución en la osteogénesis en comparación con individuos más jóvenes. De manera similar, investigaciones sobre células madre derivadas del tejido adiposo han mostrado que la diferenciación osteoblástica es menos eficiente en mujeres mayores respecto a las más jóvenes. Como se ha descrito, la senescencia y el agotamiento de las células madre constituyen procesos interrelacionados con la sarcopenia y la osteoporosis, y por ende, con la osteosarcopenia. Entre los mecanismos propuestos que subyacen a este deterioro celular se encuentran el acortamiento de los telómeros, el incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno y la reducción en la regulación transcripcional. (Kirk et al., 2019)

1.7.5 Relación cruzada entre músculo y hueso

Históricamente, la relación entre el músculo y el hueso se ha interpretado principalmente desde una perspectiva mecánica. Sin embargo, diversas investigaciones han revelado que el aumento de masa ósea en regiones distales que no soportan peso, en conjunto con el incremento de la masa muscular en respuesta al ejercicio, sugiere la existencia de una interacción endocrina. Esta hipótesis se ve reforzada por estudios que han documentado una aceleración en el proceso de curación de fracturas óseas mediante la colocación de tejido muscular sobre la lesión circundante. A partir de estos hallazgos, así como de otros avances en el campo, se ha establecido que el músculo y el tejido óseo funcionan como órganos endocrinos capaces de secretar múltiples factores de crecimiento y moléculas con efectos anabólicos y catabólicos, que pueden influir de manera recíproca en ambos tejidos. En este contexto, el papel de las miocinas, osteocinas y adipoquinas en la interacción músculo-hueso ha adquirido un interés creciente en la comprensión de la patogénesis de la osteosarcopenia. (Hirschfeld et al., 2017)

El sistema musculoesquelético interactúa a través de señales autocrinas, paracrinas y endocrinas, y se han identificado múltiples vías de comunicación en la unidad músculo-hueso. El hueso recibe señales anabólicas del músculo y viceversa. Varias mioquinas, reguladas por la contracción muscular, intervienen en la formación y resorción óseas. Por ejemplo, la miostatina, miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante, inhibe el crecimiento muscular mediante la inhibición de la proliferación de mioblastos. En modelos animales y humanos, la ausencia o deficiencia de miostatina aumenta la masa y la función muscular, mientras que la administración de miostatina induce la atrofia muscular a través de una regulación a la baja de la expresión génica. La deficiencia del gen de la miostatina también aumenta la diferenciación osteogénica de las células estromales, mejorando la reparación y densidad óseas. Además, la administración sistémica de un receptor señuelo de la miostatina aumenta la masa muscular y ósea. (Kirk et al., 2019)

Otros factores de crecimiento secretados por los miotubos, en particular el IGF-1 y el factor de crecimiento de fibroblastos-2, son anabólicos no sólo para el músculo, sino también para el hueso. Los modelos in vivo e in vitro indican que el IGF-1 y el factor de crecimiento de fibroblastos-2, localizados en el periostio, estimulan la osteoblastogénesis y la remodelación ósea. Además, la IL-6 aumenta la resorción ósea durante la inflamación crónica de bajo grado liberada por las células inmunitarias y los hepatocitos. Otras mioquinas, como la osteoglicina, la irisina, la osteonectina y la interleucina 15, intervienen en la comunicación cruzada músculo-hueso. (Kirk et al., 2019)

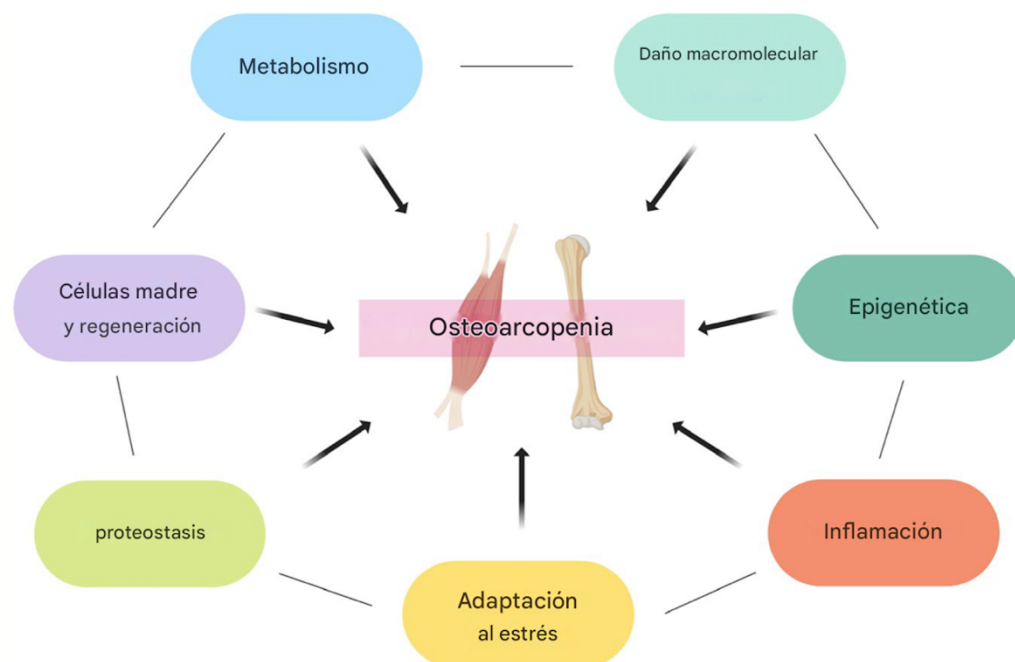
En sentido contrario, el hueso segrega factores de crecimiento que influyen en el músculo. Entre ellos, la osteocalcina, un factor clave en la energética ósea, regula al alza las células beta pancreáticas y la secreción de insulina en el músculo, correlacionándose con la fuerza de las piernas en mujeres mayores. Sin embargo, un reciente estudio transversal de adultos de mediana edad y mayores descubrió que el IGF-1 sérico, pero no la esclerostina ni la osteocalcina, estaba relacionado con la masa y la función muscular, así como con el metabolismo óseo en esta cohorte. Las células estromales de la médula ósea también estimulan la proliferación de mioblastos a través de la liberación paracrina del factor de crecimiento endotelial vascular, lo que constituye una prueba más de la interacción endocrina entre estos órganos. (Kirk et al., 2019)

Además, el envejecimiento también se ha asociado a la infiltración de grasa en las fibras musculares y la médula ósea, lo que conduce a la degradación de la estructura celular debido a la lipotoxicidad sistémica y local, induciendo como consecuencia una mala calidad de los músculos y los huesos. El tejido adiposo produce y libera adipocitoquinas como la leptina, la adiponectina y la IL-6, que afectan directa o indirectamente al metabolismo muscular y óseo a través de cambios en el metabolismo glucídico y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que los pacientes sarcopénicos y osteopénicos tienen concentraciones séricas elevadas de IL-6 y TNF- α . (Fagundes Belchior et al., 2020; Hirschfeld et al., 2017)

Entre los ácidos grasos liberados por los adipocitos, el ácido palmítico (AP) es el más prevalente en los adipocitos de médula ósea in vitro e in vivo. Anteriormente se han descrito los efectos lipotóxicos del AP, que comprometen la función y la supervivencia de osteoblastos y osteocitos. Curiosamente, un efecto lipotóxico similar de AP se ha observado en miotubos, lo que llevó a investigar los efectos de los inhibidores de AP. De hecho, se trataron a ratones ovariectomizados con cerulenina, un inhibidor de la sintasa de ácidos grasos, y se descubrió que rescataba a los osteoblastos de la apoptosis al tiempo que recuperaba su potencial de formación ósea. (Kirk et al., 2019)

En otro estudio, se incubaron osteoblastos humanos con rapamicina, un compuesto macrólido que regula la vía de señalización de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y que se ha propuesto como un importante regulador del envejecimiento en el campo de la geociencia en presencia de AP lipotóxicos, y se descubrió que la rapamicina atenuaba la apoptosis inducida por AP, sugiriendo así que la administración de rapamicina podría utilizarse como estrategia de protección ósea en el hueso osteoporótico. Se está investigando si se observa el mismo efecto en el músculo. (Kirk et al., 2019)

Ilustración 2. Mecanismos de envejecimiento y desarrollo de osteosarcopenia



Fuente: Traducido de Kirk et al., 2019.

1.8 Diagnóstico

1.8.1 Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis

El gold standard para evaluar la masa ósea es la DXA. La osteopenia se define según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una DMO entre -1,0 y -2,49 desviaciones estándar para un adulto joven sano (T-score) y la osteoporosis como una DMO de -2,5 desviaciones estándar o inferior (Hirschfeld et al., 2017).

Existe acuerdo en que la evaluación de la DXA de la DMO debe realizarse en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más, independientemente de los factores de riesgo. Hay más controversia sobre el cribado de la DMO en los hombres. El Grupo de

Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos ha llegado a la conclusión de que las pruebas actuales son insuficientes para evaluar los beneficios frente a los perjuicios del cribado de la osteoporosis en varones, mientras que la Fundación Nacional de Osteoporosis y la Sociedad Internacional para Densitometría Clínica recomiendan la medición de la DMO en varones de 70 años o más, independientemente de los factores de riesgo. La Sociedad Canadiense de osteoporosis recomienda el cribado incluso antes, en varones de 65 años o más. (Hirschfeld et al., 2017)

Aunque existen opiniones divergentes, hay consenso en realizar el cribado en la población más joven (50 a 65 años) cuando existen factores de riesgo clínicos adicionales de fractura, como fractura por fragilidad previa, antecedentes heredofamiliares (padres) de fractura de cadera, tabaquismo actual, consumo elevado de alcohol, uso de glucocorticoides en una dosis diaria ≥ 5 mg de prednisona o equivalente durante ≥ 3 meses, artritis reumatoide, síndrome de malabsorción, hipogonadismo o menopausia prematura e hiperparatiroidismo primario. (Cedeño-Veloz et al., 2019)

1.8.2 Diagnóstico de sarcopenia

La evaluación de la sarcopenia requiere mediciones objetivas de la fuerza y la masa muscular. Actualmente se utilizan varios métodos para evaluar la sarcopenia, como la velocidad de la marcha, la circunferencia de la pantorrilla (CP), el análisis de bioimpedancia, la fuerza de prensión de la mano, la DXA y los métodos de imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética). Ninguna de estas medidas es muy sensible o específica para evaluar la sarcopenia. En 1998, Baumgartner y sus colegas propusieron utilizar la masa corporal magra, determinada mediante DXA, en comparación con una población normal de referencia como medida estándar para la sarcopenia. Su definición de trabajo utilizaba un punto de corte de 2 desviaciones estándar por debajo de la media de la masa magra para adultos jóvenes sanos específicos por sexo. (Dhillon & Hasni, 2017)

Esta metodología resulta prometedora, ya que es tanto práctica como predictiva de resultados negativos. Además, dada su similitud con la metodología DXA de la OMS de 1996 para el diagnóstico de la osteoporosis, la misma exploración utilizada en el cribado de la osteoporosis puede utilizarse para estimar el grado de sarcopenia sin coste añadido ni exposición del paciente a la radiación. Sin embargo, este método tiene varias limitaciones, como la capacidad de la DXA para distinguir la retención de agua o la infiltración de grasa dentro del músculo o la masa muscular en relación con la masa corporal total. Posteriormente, otros investigadores han propuesto diversos métodos para tener en cuenta estas limitaciones; pero hasta la fecha no existe ningún método universalmente aceptado para diagnosticar la sarcopenia. (Dhillon & Hasni, 2017)

Esta definición inicial de sarcopenia fue modificada posteriormente por los grupos de interés especial sobre nutrición geriátrica y sobre caquexia-anorexia en enfermedades de desgaste crónico de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo. La sarcopenia se definió como una masa muscular baja, superior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media medida en adultos jóvenes (de 18 a 39 años según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición) del mismo sexo y origen étnico; así como una baja velocidad de la marcha (una velocidad inferior a 0,8 m/s en la prueba de marcha de 4 minutos). (Dhillon & Hasni, 2017)

Más recientemente, en el año 2018, la European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) propuso los siguientes criterios diagnósticos para la sarcopenia: baja masa muscular, evaluada mediante un índice de masa muscular esquelética no superior a 7,00 kg/m² (hombres) y 5,5 kg/m² (mujeres); baja fuerza muscular, evaluada mediante una fuerza de prensión de la mano inferior a 27 kg (hombres) y 16 kg (mujeres); y bajo rendimiento físico, evaluado mediante una velocidad de la marcha no superior a 0,8 m/s. (Dhillon & Hasni, 2017)

La DXA es un método aceptado para evaluar la masa muscular (masa magra) en la práctica clínica habitual o en el ámbito de la investigación. La DXA es precisa y menos costosa que otras técnicas de imagen corporal. Según la clasificación de Baumgartner,

la sarcopenia se define como un valor de índice de masa muscular esquelética apendicular superior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media específica por sexo de una población de referencia joven y sana ($<5,5 \text{ kg/m}^2$ para las mujeres y $<7,26 \text{ kg/m}^2$ para los hombres). El índice de masa muscular esquelética apendicular se calcula dividiendo la masa muscular apendicular (derivada de la suma de la masa corporal de brazos y piernas) por el cuadrado de la estatura de la persona en metros. (Hirschfeld et al., 2017)

El análisis de impedancia bioeléctrica es una alternativa a la DXA, ya que es más barato, fácilmente reproducible y utiliza equipos portátiles; sin embargo, se ha demostrado que es menos preciso, sobre todo en pacientes con enfermedades como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y linfedema. Las medidas antropométricas como la circunferencia de la pantorrilla o el grosor de los pliegues cutáneos son imprecisas, principalmente porque los cambios relacionados con la edad en los depósitos de grasa, la pérdida de elasticidad de la piel, la obesidad y la presencia de edema pueden contribuir a errores en la estimación de la masa muscular. Por este motivo, no se recomienda el uso rutinario de las medidas antropométricas para el diagnóstico de la sarcopenia, pero pueden ser una alternativa cuando no se dispone de ninguna otra medida clínica. (Chen et al., 2024)

La medición de la pantorrilla es uno de los métodos más estudiados, y un umbral inferior a 31 cm se asocia a una masa muscular baja y a discapacidad. La fuerza de prensión de la mano es el método preferido para medir la fuerza muscular por su sencillez, su estandarización y su buena correlación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores. También es un marcador clínico de movilidad deficiente y un predictor de resultados clínicos. (Hirschfeld et al., 2017)

Entre las pruebas de rendimiento físico utilizadas figuran la batería corta de rendimiento físico (SPPB, Short Physical Performance Battery), la velocidad de la marcha y la prueba cronometrada de levantarse y andar (Timed Up and Go test). El método más utilizado para evaluar el rendimiento físico es la velocidad de la marcha

(en un recorrido de 4-6 m). Se trata de un predictor conocido de las limitaciones de la movilidad y la mortalidad, y el valor de corte más utilizado es inferior a 0,8 m/s. (Cedeño-Veloz et al., 2019; Hirschfeld et al., 2017)

Los algoritmos empleados para la identificación de pacientes con sarcopenia varían entre distintas sociedades. Sin embargo, en términos generales, el proceso de diagnóstico se fundamenta en la evaluación de la fuerza muscular y el rendimiento físico antes de proceder a pruebas específicas para determinar la masa muscular. Dado que la implementación de este enfoque puede presentar limitaciones en el ámbito de la atención primaria o en entornos con recursos restringidos, se han desarrollado diversas escalas destinadas al cribado de pacientes con posible sarcopenia. Entre ellas, destaca el cuestionario SARC-F, una herramienta de autoadministración compuesta por cinco preguntas que abordan aspectos clave relacionados con las características y consecuencias de la sarcopenia, constituyendo un primer paso hacia una evaluación más detallada. (Cedeño-Veloz et al., 2019)

El cuestionario SARC-F es una prueba auto informada de 5 ítems que se compone de las siguientes preguntas: Fuerza (¿cuánta dificultad tiene para levantar o transportar cinco kilos?), asistencia al caminar (¿cuánta dificultad tiene para cruzar una habitación?), levantarse de una silla (¿cuánta dificultad tiene para trasladarse desde una silla o una cama?), subir escaleras (¿cuánta dificultad tiene para subir un tramo de 10 escaleras?) y caídas (¿Cuántas veces se ha caído en el último año?). Cada ítem se puntúa como cero si la respuesta es «ninguna»; 1, si la respuesta es «algunas» (excepto la quinta pregunta: el ítem recibe 1 punto si el paciente se ha caído entre 1 y 3 veces) y 2, si la respuesta es «mucho» o «no (excepto para la quinta; el ítem recibe 2 puntos si el paciente ha sufrido 4 o más caídas en el último año). El punto de corte para predecir la sarcopenia es de 4. (Bahat et al., 2021)

Tabla 2. Cuestionario SARC-F para detección de sarcopenia

Ítem	Preguntas	Puntaje
Fuerza	¿Qué tanta dificultad tiene para llevar o cargar 4,5 kg?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
Asistencia para caminar	¿Qué tanta dificultad tiene para cruzar caminando por un cuarto?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha, usando auxiliares, incapaz = 2
Levantarse de una silla	¿Qué tanta dificultad tiene para levantarse de una silla o cama?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz sin ayuda = 2
Subir escaleras	¿Qué tanta dificultad tiene para subir 10 escalones?	Ninguna = 0 Alguna = 1 Mucha o incapaz = 2
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el último año?	Ninguna = 0 1 a 3 caídas = 1 4 o más caídas = 2

Fuente: Modificado: (Bahat et al., 2021).

1.8.3 Diagnóstico de osteosarcopenia

La osteosarcopenia define a los sujetos que presentan sarcopenia y baja DMO, entendiendo la relación entre ambas como un continuum de la enfermedad musculoesquelética. Es importante destacar que, en este contexto, la DXA puede proporcionar información útil, ya que puede utilizarse para acceder a la masa muscular (magra) y a la DMO (Cedeño-Veloz et al., 2019; Hirschfeld et al., 2017).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de osteosarcopenia

Baja densidad mineral ósea
<ul style="list-style-type: none">- T score <-1 desviación estándar
Sarcopenia (al menos 2 de los siguientes criterios)
<ul style="list-style-type: none">- Velocidad de la marcha <0.8 m/s- Fuerza de presión manual <16 kg mujeres y <27 kg hombres- Masa muscular appendicular ajustada por altura <5,5 kg/m² en mujeres o <7,26 kg/m² en hombres (DXA)

Fuente. Modificado: (Cedeño-Veloz et al., 2019).

CAPITULO 2.

EVIDENCIA ACTUAL DEL MANEJO NO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOSARCOPENIA EN ADULTOS MAYORES

2.1 Actividad física y ejercicio

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido por el sistema esquelético que aumente el gasto energético. El ejercicio físico es la actividad física realizada con una frecuencia estructurada y cuyo objetivo es mantener o mejorar algún componente de la forma física del individuo (fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio o resistencia cardiovascular). La especificidad es el principio fundamental del ejercicio físico. Por lo tanto, para generar adaptaciones musculares, cardiorrespiratorias y del sistema central, debe proponerse un programa de ejercicios que trabaje sobre todos estos componentes. (Angulo et al., 2020)

Los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la salud musculoesquelética son bien conocidos y están ampliamente documentados. De hecho, el ejercicio constante, además de ser la mejor estrategia para prevenir la osteosarcopenia y el dolor asociado, es también un valioso aliado para contrarrestar la progresión de estas. En este sentido, se ha demostrado que el ejercicio es la única estrategia que mejora el estado sarcopénico y la función física de los ancianos, aumentando la fuerza muscular, la capacidad aeróbica y la resistencia. En relación con la calidad ósea, se sabe que el ejercicio produce un aumento de determinadas zonas de densidad ósea, en particular el cuello femoral y la columna lumbar, lo que demuestra su beneficio para los pacientes con osteosarcopenia. (Bonanni et al., 2023)

La eficacia de esta estrategia no farmacológica sobre la salud musculoesquelética reside en los mecanismos moleculares subyacentes al ejercicio, ya que se sabe que la expresión de algunos reguladores importantes del crecimiento óseo y muscular se ve

influenciada por los niveles de actividad física. Por ejemplo, el ejercicio regular puede modular la expresión de la miostatina, el principal regulador negativo del crecimiento muscular, y de la irisina, una mioquina con poder osteoinductor, lo que influye positivamente en la salud musculoesquelética. (Bonanni et al., 2023)

El ejercicio tiene un efecto sobre los mecanismos fisiopatológicos previamente descritos en este trabajo. La carga mecánica activa mTOR; por lo tanto, induce la síntesis de proteínas musculares. El ejercicio también aumenta la proteína miofibrilar a través de la activación de las células satélites. Además, pruebas recientes han demostrado que el ejercicio disminuye la infiltración de grasa en el músculo. En cuanto a la función mitocondrial, el ejercicio también aumenta el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferación y la proteína de unión a ácidos grasos musculares, con la consiguiente activación de los genes mitocondriales, al tiempo que optimiza su producción de energía. Por último, el ejercicio es un potente regulador de la inflamación, como demuestran los estudios clínicos que informan de una reducción de la PCR y de los niveles de IL-6 en personas mayores frágiles. (Phu et al., 2015)

2.2 Entrenamiento de resistencia aeróbica

Después de los 30 años, la capacidad aeróbica disminuye con la edad y contribuye a reducir la capacidad del adulto mayor para realizar actividades de la vida diaria. Esto se debe en gran medida a tres causas principales: una disminución de la capacidad del sistema cardiopulmonar para suministrar oxígeno; una disminución de la capacidad de los músculos que trabajan para extraer oxígeno, y una disminución de la masa muscular metabólica con un aumento paralelo de la masa grasa metabólicamente inactiva. (Aguirre & Villareal, 2015)

La realización de ejercicio aeróbico afecta significativamente al músculo esquelético, lo que conduce a la producción de ATP dentro de las mitocondrias, mejorando así la regulación metabólica, la capacidad aeróbica y la salud cardiovascular.

Muchos estudios han confirmado que el ejercicio aeróbico modula eficazmente la expresión de miostatina a nivel del ARNm, lo que pone de relieve su posible efecto protector contra la sarcopenia, que está estrechamente relacionada con estos factores moleculares. Esta forma de ejercicio desempeña un papel crucial en la iniciación de la biogénesis y la dinámica mitocondrial, la restauración del metabolismo mitocondrial, la reducción de la expresión de genes catabólicos y la promoción de síntesis de proteínas musculares. (Liu et al., 2024)

Una investigación realizada por Harber et al., demostró que el ejercicio en bicicleta mejoraba el tamaño y la fuerza muscular en diferentes grupos de edad, desde 20 a 74 años. Del mismo modo, Bori et al., descubrieron una mejora de la biogénesis mitocondrial y un aumento de la proteína de fisión mitocondrial en adultos mayores después de un régimen de ejercicio aeróbico de 12 semanas. A pesar del menor número de estudios en comparación con el entrenamiento de resistencia, el impacto del ejercicio aeróbico sobre la masa y la función muscular es notable. Schwartz et al. documentaron un aumento del 9% en el área transversal del muslo en hombres de edad avanzada tras un régimen de seis meses de caminar o correr, destacando la importancia del ajuste de la intensidad y la duración a lo largo del tiempo. Del mismo modo, Bori et al. observaron una mejora de 0,75 s en la prueba de Timed Up and Go cronometrada de 6 m tras 12 semanas de ciclismo semanal. (Liu et al., 2024)

Otra adaptación importante al entrenamiento de ejercicios de resistencia aeróbica es el aumento de la capacidad oxidativa muscular, que se traduce en resistencia a la fatiga o aumento de la resistencia muscular. En un ensayo de intervención con 64 adultos mayores frágiles, un programa de 9 meses de entrenamiento de fuerza y ejercicio de marcha al 78% de la frecuencia cardiaca máxima aumentó la resistencia mejorando el consumo de oxígeno pulmonar en ~ 14%. Un programa de ejercicio similar durante 12 meses en 107 hombres y mujeres mayores obesos y frágiles también aumentó el consumo de oxígeno pulmonar en ~ 10%. (Aguirre & Villareal, 2015)

Las directrices del Colegio Americano de Medicina de Deporte y la Asociación Americana del Corazón recomiendan un mínimo de 150 minutos semanales de entrenamiento aeróbico de intensidad moderada (30 minutos cinco días a la semana) o un mínimo de 60 minutos (20 minutos tres días a la semana) de actividad vigorosa. Aunque es posible que las personas frágiles no puedan cumplir esta recomendación, un aumento moderado de la actividad y el ejercicio de fortalecimiento podría influir positivamente en la progresión de la mejoría funcional. (Angulo et al., 2020)

Se han propuesto muchas actividades para aumentar la capacidad aeróbica, como caminar a paso ligero, correr, nadar, bailar o montar en bicicleta. Además de estos enfoques clásicos, un trabajo reciente ha demostrado los beneficios tras la aplicación de un programa de entrenamiento de alta intensidad a intervalos. Entre ellos, caminar es el más fácil, barato, factible, relevante para las actividades de vida diaria y el más fácil de evaluar en la clínica. (Angulo et al., 2020)

2.3 Entrenamiento de resistencia progresiva o de fuerza

La fuerza y la masa muscular disminuyen con la edad. Por lo general, se observa una reducción del 30% de la fuerza entre los 50 y los 70 años, siendo la pérdida de fuerza muscular más drástica a partir de los 70 años. La mayor parte de la disminución de la fuerza puede explicarse por la atrofia selectiva de las fibras musculares de tipo II y la pérdida de activación neuronal. Basándose en técnicas de composición corporal como la DXA y la tomografía computarizada, se ha estimado que el descenso anual relativo de la masa muscular oscila entre el -0,64 y el -1,29% anual en los hombres mayores y entre el -0,53 y el -0,84% anual en las mujeres mayores. (Aguirre & Villareal, 2015)

El ejercicio de resistencia (ER) se define como un programa de acondicionamiento físico que mejora la forma física, la salud y el rendimiento deportivo, utilizando una variedad de modalidades de entrenamiento como pesas libres, máquinas

de pesas, balones medicinales, bandas elásticas y diferentes velocidades de movimiento. Las intervenciones de ER incluyen estocadas con peso, abducción/aducción de cadera, extensión/flexión de rodilla, flexión plantar/dorsal, extensión de espalda y ejercicios abdominales o un menor número de movimientos compuestos de sentadillas y peso muerto, dirigidos a los principales grupos musculares unidos a la cadera y la columna vertebral. La magnitud de la carga mecánica es importante para la formación ósea, y el ER provoca una magnitud de tensión que supera el umbral necesario para aumentar el modelado óseo. El ER se ha prescrito con frecuencia porque ha demostrado ser seguro y eficaz para mejorar la masa muscular, el tamaño y la fuerza en adultos de mediana edad y mayores, incluidos los ancianos frágiles e incluso aquellos con antecedentes de fractura. (Hong & Kim, 2018)

Los mayores beneficios esqueléticos del ER se han conseguido cuando la resistencia se ha incrementado progresivamente con el tiempo, la magnitud de la carga mecánica ha sido alta (alrededor del 80% al 85% de una repetición máxima [RM]), el ejercicio se ha realizado al menos dos veces por semana y se han dirigido a los grandes músculos que cruzan la cadera y la columna vertebral. La columna vertebral puede responder mejor al ER que la cadera. El entrenamiento de potencia (ER de alta intensidad) puede ser indirectamente beneficioso para el hueso debido a un efecto ligeramente mayor sobre la fuerza muscular y el rendimiento funcional que el entrenamiento regular. El entrenamiento de fuerza mantuvo la DMO en mujeres posmenopáusicas sin aumentar el riesgo de lesiones o dolor. Las intervenciones multicomponentes que incluyen el entrenamiento de la fuerza muscular mejoran el estado físico de los adultos mayores y previenen la discapacidad y otros resultados adversos. (Hong & Kim, 2018)

La carga mecánica es un factor fundamental para la preservación de masa ósea. El principio del fenómeno fue desarrollado por primera vez por Frost y también se conoce como la teoría mecanostática. Esta teoría sugiere que el hueso posee un sistema biológico inherente para provocar la formación de hueso en respuesta a elevadas

tensiones mecánicas. Este sistema implica a las células óseas, principalmente los osteocitos, que pueden detectar y responder a la carga mecánica. (Hong & Kim, 2018)

Los osteocitos desempeñan un papel clave en el proceso de remodelación al detectar las cargas mecánicas y transmitir la información a los osteoblastos y osteoclastos, que a su vez mantienen la homeostasis esquelética. La esclerostina es una proteína producida en los osteocitos que desempeña un papel fundamental en la regulación de la formación ósea. Funciona como antagonista de Wnt, bloqueando la vía de señalización Wnt/ β -catenina. La vía de señalización Wnt conduce a un aumento de las poblaciones de células osteoprogenitoras y a una disminución de la apoptosis de los osteoblastos maduros. La carga mecánica regula a la baja la expresión de esclerostina en los huesos, aumentando así la formación de hueso osteoblástico y disminuyendo la resorción ósea mediante la inhibición de la actividad de los osteoclastos. (Hong & Kim, 2018)

La formación ósea se incrementa en las regiones sometidas a altas tensiones mecánicas, particularmente en la superficie perióstica, mientras que el recambio óseo y la porosidad se reducen. Como resultado, la carga mecánica puede inducir un aumento en la sección transversal y la densidad del tejido óseo. Además, esta teoría postula que el impacto esquelético de la carga mecánica es específico del sitio, generando una respuesta más pronunciada en aquellas áreas del esqueleto expuestas a mayores fuerzas de impacto. La mayoría de los ejercicios con sobrecarga generan esfuerzos mecánicos principalmente en las extremidades inferiores, y, conforme a lo esperado, estudios previos y revisiones bibliográficas han documentado efectos positivos en la densidad ósea de la región de la cadera. Asimismo, se ha sugerido que la adaptación ósea a la carga mecánica influye no solo en la densidad mineral ósea (DMO), sino también en los parámetros geométricos relacionados con la resistencia estructural del tejido óseo. Esto reviste especial importancia en la prevención de fracturas, dado que la fragilidad ósea es consecuencia de alteraciones tanto en la composición material como en la arquitectura del esqueleto. (Hong & Kim, 2018)

Varios estudios han descubierto que la disminución de la fuerza en el adulto mayor se debe principalmente a la pérdida de cantidad muscular con la edad. Estudios han demostrado que el entrenamiento con ejercicios de resistencia aumenta la masa muscular y, por tanto, la fuerza muscular; tanto en adultos jóvenes como en mayores. Sin embargo, la respuesta al entrenamiento de resistencia parece atenuarse en los adultos mayores con limitaciones de movilidad u otras comorbilidades. (Aguirre & Villareal, 2015)

El metaanálisis de Peterson et al., (49 estudios, 1328 participantes) informó de un efecto positivo del entrenamiento de resistencia sobre la masa corporal magra (estimación ponderada conjunta de 1,1 kg, IC del 95%). Un metaanálisis de 47 estudios (1079 participantes) mostró efectos positivos del entrenamiento de resistencia en los resultados de fuerza de las extremidades superiores e inferiores con cambios porcentuales de 29 ± 2 , 24 ± 2 , 33 ± 3 y 25 ± 2 , respectivamente, para la prensa de piernas, la prensa de pecho, la extensión de rodillas y la tracción de las piernas. Otro metaanálisis (3 estudios, 397 participantes) informó de un efecto significativo del entrenamiento de resistencia sobre el rendimiento físico, medido por la velocidad de la marcha (estimación combinada: 0,11 m/s, IC del 95%: 0,04 a 0,19) y la velocidad máxima de la marcha (IC del 95%: 0,03; 0,20). (Beckwée et al., 2019)

En adultos mayores sanos, 4 meses de entrenamiento de resistencia progresiva aumentaron la masa muscular entre un 16 y un 23%, mientras que en adultos mayores frágiles lo hicieron entre un 2,0 y un 9%. De particular interés es que, en pacientes frágiles institucionalizados, Fiatarone et al., demostraron que 10 semanas de entrenamiento con ejercicios de resistencia aumentaron la fuerza muscular en $\sim 113\%$ en comparación con $\sim 3\%$ en sujetos que no hacían ejercicio. Además, se ha demostrado que, en hombres y mujeres frágiles de edad avanzada, el entrenamiento de resistencia añadido a la dieta redujo la pérdida de masa libre de grasa de 3,5 a 1,8 kg durante la pérdida de peso voluntaria y aumentó la fuerza muscular de las extremidades superiores e inferiores (en un 17-43%) a pesar de la pérdida de masa libre de grasa. Con respecto a los aspectos de las limitaciones funcionales, se ha demostrado que el

entrenamiento de resistencia mejora la velocidad de la marcha en ancianos sanos y frágiles (diferencias medias ponderadas = 0,07 m/s basadas en 14 ensayos; n = 798). (Aguirre & Villareal, 2015)

Algunos metaanálisis y revisiones sistémicas sugieren mayores efectos del entrenamiento de fuerza de alta intensidad (>60% de 1 RM = peso máximo con el que se puede hacer 1 repetición) sobre la fuerza en comparación con el entrenamiento de fuerza de intensidad moderada (40-60% de 1 RM) y baja (<40% de 1 RM), así como mayores efectos de la intensidad moderada sobre la fuerza muscular en comparación con el entrenamiento de fuerza de baja intensidad. (Fuentes-Romero & Benítez-Rizo, 2023)

El FrOST (Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial) es un estudio clínico de ejercicio en curso de 18 meses de duración con un diseño de grupos paralelos aleatorizado y equilibrado. El proyecto se centra en el efecto del ejercicio dinámico de resistencia sobre los parámetros que caracterizan la osteopenia y la sarcopenia en hombres de 72 años o más con osteosarcopenia. Los criterios de inclusión fueron: hombres residentes en la comunidad, de 72 años o más; índice de masa muscular (IMM) determinado mediante DXA, $\leq 7,26 \text{ kg/m}^2$ (< -2 DE puntuación T, es decir, sarcopenia morfométrica); y DMO en columna lumbar o en la cadera total < -1, es decir, osteopenia u osteoporosis. Los criterios de exclusión fueron: osteoporosis secundaria, antecedentes de fractura de cadera; tratamiento farmacológico osteoanabólico y antirresortivo; tratamiento con glucocorticoides >7.5 mg/día durante los 2 años anteriores; enfermedades y problemas de salud (incluido el deterioro cognitivo) que impidan el ejercicio de resistencia dinámica en máquinas; participación en ejercicio de resistencia regular (>60 min/semana) durante los últimos 5 años; consumo de alcohol de más de 60 g/día de etanol; problemas para asistir al gimnasio; y ausencia de >2 semanas durante el periodo de intervención. (Kemmler et al., 2020)

Cuarenta y tres hombres mayores sedentarios que vivían en la comunidad (de 73 a 91 años) con osteopenia/osteoporosis y sarcopenia basada en el IMM fueron

asignados aleatoriamente a un grupo de ejercicio de resistencia de alta intensidad (GE; n = 21) o a un grupo de control (GC; n = 22). El grupo de ejercicio de resistencia de alta intensidad proporcionó un ejercicio de resistencia dinámica progresivo y periodizado de una sola serie en máquinas con alta intensidad, esfuerzo y velocidad dos veces por semana, mientras que el GC mantuvo su estilo de vida. Ambos grupos recibieron suplementos adecuados de proteína de suero, vitamina D y calcio. El criterio de valoración principal del estudio fue la DMO integral de la columna lumbar determinada mediante tomografía computarizada cuantitativa. El criterio de valoración secundario principal del estudio fue el IMC determinado mediante DXA. Otros criterios de valoración del estudio fueron la DMO en la cadera total y la fuerza isocinética máxima de los extensores de la cadera y la pierna (prensa de piernas). Tras 12 meses de ejercicio, la DMO en la cadera total se mantuvo en el GE y disminuyó significativamente en el GC, lo que dio lugar a diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,001$; diferencia media estandarizada [DME] = 0,90). Paralelamente, la DME aumentó significativamente en el GE y disminuyó significativamente en el GC ($p < 0,001$; DME = 1,95). Los cambios en la DMO total de cadera no difirieron significativamente entre los grupos ($p = 0,064$; DME = 0,65), mientras que los cambios en la fuerza extensora máxima de cadera/pierna fueron mucho más prominentes ($p < 0,001$; DME = 1,92) en el GE. (Kemmler et al., 2020)

El estudio *Effects of resistance training and nutritional support on osteosarcopenia in older community-dwelling postmenopausal Korean females* (por sus siglas en inglés ERTO-K) es un ensayo actualmente en curso, que comparará los efectos de los ejercicios de resistencia combinados con suplementos nutricionales en mujeres coreanas posmenopáusicas con osteosarcopenia de ≥ 65 años en un hospital médico urbano de tercer nivel. Este es un ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado, de un solo centro, simple ciego. Treinta y cuatro participantes con osteosarcopenia fueron reclutados y divididos aleatoriamente en los grupos de intervención y control; ambos grupos recibiendo suplementos nutricionales (proteínas, 40 g; vitamina D, 1600 UI; calcio, 600 mg) diariamente. El grupo de intervención se sometió a 24 semanas de ejercicio de

resistencia de intensidad creciente, conseguido a través de un proceso escalonado de tres fases. Los resultados primarios son los cambios en el índice muscular esquelético y la densidad de la médula ósea de la columna lumbar y el cuello femoral entre el inicio y el final de la intervención (24 semanas). Los resultados secundarios son la composición corporal, el ángulo de fase de todo el cuerpo, la evaluación de la función física, la calidad de vida, la evaluación psicológica y los marcadores de recambio óseo de los participantes, encuestados en múltiples momentos. (Lee et al., 2024).

2.4 Entrenamiento multicomponente

Las adaptaciones fisiológicas al ejercicio aeróbico y al ejercicio de resistencia son claramente diferentes y ambos tipos de ejercicio también se dirigen a componentes específicos de la fragilidad. Un ensayo controlado aleatorizado de 9 meses de ejercicio aeróbico y de resistencia mejoró de forma concomitante las puntuaciones en consumo máximo de oxígeno (IC 95%: 0,9-3,6 ml/kg/min) y una prueba de rendimiento físico modificada (IC 95%: 1,0-5,2 puntos). Además, otro ensayo controlado aleatorizado reciente de 12 meses de ejercicio aeróbico y de resistencia, mejoró las puntuaciones en el consumo máximo de oxígeno, así como una prueba de rendimiento físico modificada en adultos mayores obesos frágiles, que fueron aditivos a los efectos de la pérdida de peso inducida por la dieta. (Aguirre & Villareal, 2015)

El estudio “Sarcopenia and Physical Frailty in older people: Multicomponent Treatment Strategies” (SPRINTT por sus siglas en inglés) es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, cuyo objetivo fue determinar si una intervención multicomponente basada en actividad física y consejo nutricional previene la discapacidad motora en pacientes mayores con fragilidad y sarcopenia. Participaron 11 países europeos en el que se incluyeron pacientes mayores de 70 años sin discapacidad motora que presentasen además datos de fragilidad medida con la “Short Physical Performance Battery” (SPPB), y sarcopenia definida como una baja masa magra de extremidades inferiores. Se incluyeron 1519 pacientes con edad media de

78 años desde enero 2016 hasta octubre 2019. Se realizó una aleatorización 1:1 a una intervención multicomponente y a una intervención tipo educación socio-sanitaria. El seguimiento fue de 36 meses.

Se crearon 2 grupos (grupo control y el grupo de intervención multicomponente). Al grupo control se le brindaron programas de educación sobre envejecimiento saludable y ejercicios ligeros de estiramiento; mientras que el grupo de intervención multicomponente fue sometido a 150 minutos de ejercicio semanal de intensidad moderada y a una asesoría nutricional con un consumo energético de 25-30 kcal/kg/día y una ingesta de proteínas de 1.0-1.2 g/kg/día. (Landi et al., 2017)

El objetivo primario del estudio fue el desarrollo de discapacidad motora (incapacidad para caminar 400 metros en menos de 15 minutos). En el grupo de pacientes más frágiles, esto ocurrió en 283 participantes del grupo de intervención multicomponente (46,8%) y en 316 de 600 participantes del grupo control (52,7%) ([HR] 0,78; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,67-0,92; p = 0,005). Este estudio busca avanzar en la prevención de la discapacidad en adultos mayores mediante intervenciones multifactoriales que abordan la complejidad de la fragilidad y la sarcopenia. Además, el estudio espera identificar biomarcadores útiles y metodologías innovadoras que podrían aplicarse a la práctica clínica y futuras investigaciones. (Landi et al., 2017)

2.5 Ejercicio de balance o equilibrio

Los sistemas neuromuscular, sensorial (vestibular, visual y somatosensorial) y cognitivo (cerebelo, hipocampo, cortezas prefrontal y parietal) desempeñan un papel fundamental en la regulación del equilibrio. Entre las herramientas más utilizadas para su evaluación en personas mayores, destaca la Escala de Equilibrio de Berg, ampliamente reconocida por su capacidad para determinar el riesgo de caídas en adultos mayores que viven en la comunidad, a través de la observación directa de su

desempeño. No obstante, debido a la extensión de su aplicación, esta prueba puede resultar poco práctica en ciertos entornos clínicos. En contraste, la Batería Corta de Desempeño Físico (SPPB) se presenta como una alternativa más ágil, permitiendo una evaluación eficiente del equilibrio en menor tiempo, lo que la convierte en una herramienta más conveniente para la práctica clínica. (Angulo et al., 2020)

Existe evidencia que demuestra que los ejercicios funcionales y de balance reducen el índice de caídas en un 24% y en un 13% el número de personas mayores que sufren una o más caídas. Además, los programas de ejercicios de balance supervisados parecen obtener mejores resultados que los no supervisados. Se recomienda realizar ejercicios de balance tres días a la semana, al menos dos de ellos bajo supervisión. Deben realizarse tanto ejercicios dinámicos como estáticos. Los pacientes con puntuaciones bajas en la prueba progresiva de Romberg del SPPB podrían beneficiarse de una mayor frecuencia de entrenamiento del equilibrio. Existen muchos ejercicios para mejorar el equilibrio dependiendo del sistema (sensorial, cognitivo o musculoesquelético) que se deba trabajar. Entre ellos se incluyen las posturas con una sola pierna, las posturas en tándem y semi tándem, la marcha de puntillas, la marcha de talones, la marcha en tándem, la marcha sobre una tabla de equilibrio y la coordinación ojo-mano u ojo-pierna. (Angulo et al., 2020)

2.6 Proteínas

Las recomendaciones de ingesta de proteínas se recogen en la Recommended Dietary Allowance (RDA), que ofrece una estimación de la ingesta diaria media mínima que satisface las necesidades nutricionales de casi todos los individuos sanos. Sin embargo, las necesidades de proteínas no se han estudiado lo suficiente, sobre todo en edades avanzadas, y la falta de evaluaciones a largo plazo ha limitado hasta ahora la evidencia científica sobre este tema. (Kirk et al., 2021)

La RDA de proteínas, promulgada por el Consejo de Alimentación y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos, es de 0,8 g de proteínas/kg de peso corporal/día para adultos. Este valor representa la cantidad mínima de proteína necesaria para evitar la pérdida progresiva de masa muscular. Sin embargo, teniendo en cuenta la pérdida involuntaria y progresiva de masa muscular y el número de condiciones clínicas que pueden acelerar la pérdida de masa muscular durante el envejecimiento, se podría argumentar que el requerimiento de proteínas en la dieta para adultos mayores debería ser mayor que el valor recomendado actualmente (De Rui et al., 2019)

La RDA se establece para proporcionar una cantidad suficiente de un nutriente en particular para prevenir la deficiencia en la mayoría de la población. Actualmente, la RDA de proteínas es la misma para todos los adultos, independientemente de la edad o el sexo. El requerimiento promedio estimado (RPE) es el nivel promedio de ingesta diaria de proteínas que satisface los requisitos de la mitad de los adultos sanos (0,66 g/kg de peso corporal/día). Además, el rango aceptable de distribución de macronutrientes (RADM) especifica que la proteína debe representar entre el 10 y el 35 % de la ingesta energética diaria total de un individuo. Curiosamente, la RDA suele estar en el rango más bajo de RADM (10-15 %) para la mayoría de los adultos. (Deer & Volpi, 2015)

Las recomendaciones de RPE y RDA se realizaron con base en estudios que utilizan el balance de nitrógeno como un indicador del balance de proteínas. El RPE se calcula utilizando esta metodología como la cantidad mínima promedio de ingesta de proteína (nitrógeno) para equilibrar la excreción de nitrógeno. En teoría, si la ingesta coincide con la excreción, no habrá cambios en los niveles de proteína en el cuerpo con el tiempo. Es importante señalar que los estudios de balance de nitrógeno están altamente controlados, requieren mucho tiempo y son difíciles de realizar. Por lo tanto, se han realizado muy pocos estudios bien diseñados. Los resultados de los pocos estudios realizados en adultos mayores son contradictorios, algunos respaldan la RDA de proteína actual y otros indican que se necesitan ingestas más altas para prevenir la

pérdida de nitrógeno. Un método alternativo, la técnica de oxidación de aminoácidos indicadores, utiliza la oxidación (la medida de trazadores en el aire espirado en respuesta a diferentes cantidades de proteína) para determinar la cantidad mínima promedio de proteína necesaria para el balance de nitrógeno. Dos estudios recientes que utilizaron esta técnica descubrieron que los adultos de 65 años o más requieren una ingesta de proteínas mayor que la dosis diaria recomendada actual. Estos estudios respaldan los informes de consenso recientes que concluyeron que la recomendación actual de proteínas para los adultos mayores es demasiado baja y que los adultos mayores deberían consumir entre 1,0 y 1,2 g/kg/día para una salud óptima. (Deer & Volpi, 2015)

En pacientes con sarcopenia relacionada con la edad que son mayores de 65 años, la ingesta diaria recomendada de proteínas es de 1 a 1,2 g/kg/día en lugar de 0,8 g/kg/día. Los suplementos proteicos, en particular los suplementos de aminoácidos esenciales, incluida la leucina, pueden beneficiar la masa y la función muscular, aunque los beneficios son inconsistentes. Las tasas de digestión y absorción, las modalidades de ingesta de proteínas a lo largo del día y los efectos sinérgicos de las proteínas con el ejercicio físico u otros nutrientes son determinantes clave de la eficacia de la ingesta de proteínas. (Tournadre et al., 2019a)

Otros estudios recomiendan que las personas mayores sanas consuman una ingesta diaria media de 1,0-1,2 g de proteínas/kg de peso corporal o más. Los adultos mayores que padecen enfermedades agudas o crónicas necesitan una ingesta diaria de proteínas de 1,2-1,5 g/kg de peso corporal, mientras que los adultos mayores gravemente enfermos pueden necesitar hasta 2,0 g de proteínas/kg de peso corporal al día. (Dupont et al., 2019)

Diversos estudios han demostrado que una ingesta proteica en la dieta de 1,0 a 1,2 g/kg de peso corporal/día, particularmente de fuentes animales ricas en aminoácidos esenciales, favorece el anabolismo proteico muscular y contribuye a la preservación de la masa muscular y ósea, especialmente en el contexto del

envejecimiento y la pérdida de densidad ósea femoral. Además, este consumo adecuado de proteínas optimiza la absorción de calcio, estimula la producción de IGF-I, un factor clave en el anabolismo óseo y muscular, y modula la secreción de la hormona paratiroidea. Asimismo, se ha evidenciado que la combinación de una ingesta proteica adecuada con ejercicio físico potencia la síntesis de proteínas musculares en mayor medida que el ejercicio por sí solo, generando un impacto positivo en la composición corporal, al promover la reducción de grasa, el mantenimiento o incremento de la masa magra y la preservación de la integridad ósea. (Ariza Galindo et al., 2022)

Una evaluación de 2.066 ancianos en el estudio Health, Aging and Body Composition (Health-ABC) demostró la asociación entre la ingesta de proteínas y los cambios en la masa magra. Los ancianos del quintil más alto de ingesta proteica perdieron un 40% menos de masa magra y masa magra apendicular en tres años que los del quintil más bajo. (Artaza-Artabe et al., 2016)

La disminución de la masa muscular es el resultado neto de un desequilibrio entre la síntesis proteica (anabolismo) y la proteólisis (catabolismo). La síntesis proteica requiere un aporte adecuado de aminoácidos provenientes de la dieta o de procesos proteolíticos. El anabolismo es desencadenado principalmente por la vía de señalización intracelular de la insulina y la vía del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) (IGF1/AKT/mTOR), que también inhiben la proteólisis. El catabolismo involucra muchas vías proteolíticas específicas, incluyendo el complejo ubiquitina-proteasoma dependiente de ATP, que está influenciado por múltiples factores (ingesta inadecuada de nutrientes, inactividad física, deficiencias hormonales y citocinas proinflamatorias). El principal hallazgo de los estudios sobre este tema es que el envejecimiento no está relacionado con un trastorno basal en la renovación proteica, sino con un debilitamiento de la respuesta anabólica a la ingesta de alimentos, conocida como resistencia anabólica posprandial. (Tournadre et al., 2019)

En estado de ayuno, el balance proteico es negativo, dado que la síntesis de proteínas se encuentra por debajo del catabolismo proteico. En contraste, tras la ingesta

de alimentos, el balance proteico tiende a volverse positivo, ya que la síntesis proteica se incrementa y la proteólisis disminuye, especialmente cuando la dieta es rica en proteínas. El envejecimiento se asocia con alteraciones en la capacidad del organismo para sintetizar proteínas en respuesta a diversos factores nutricionales, como la disponibilidad de proteínas dietéticas, aminoácidos e insulina. Estudios *in vitro* han demostrado que la estimulación de la síntesis proteica muscular en ratas requiere el doble de leucina en individuos envejecidos en comparación con los jóvenes. Como consecuencia, se genera un balance proteico negativo, lo que conlleva una disminución progresiva de las reservas proteicas a lo largo del tiempo. (Tournadre et al., 2019)

Ahora, ¿es importante el patrón de alimentación para una utilización óptima de la proteína de la dieta? La cantidad total de proteína consumida diariamente es importante, pero investigaciones recientes indican que la distribución de la proteína de la dieta a lo largo de las comidas del día es igualmente importante. Por ejemplo, los estadounidenses mayores tienden a consumir un patrón de alimentación sesgado, en el que la mayor parte de la ingesta de proteínas se produce durante la cena. Los datos de la encuesta NHANES 2005-2006 descubrieron que las mujeres mayores de 51 años consumían 11-12 g de proteína en el desayuno, 15-18 g en el almuerzo, 27-30 g en la cena y 6-7 g adicionales como refrigerio. Los hombres mayores (de más de 51 años) tenían patrones de ingesta igualmente sesgados (desayuno: 15-16 g, almuerzo: 18-23 g, cena: 34-44 g, refrigerio: 7-11 g). (Deer & Volpi, 2015)

En la actualidad, existe un debate creciente sobre el papel de los patrones de consumo de proteínas a lo largo del día y la optimización de la masa muscular esquelética. En concreto, algunos autores proponen que un patrón de consumo proteico más uniforme sería una mejor opción para optimizar el anabolismo muscular en comparación con un consumo proteico más sesgado. Este concepto surgió a partir de estudios que evaluaron las respuestas agudas y a corto plazo de la síntesis de proteína muscular (SPM) a diferentes patrones de ingesta proteica a lo largo del día. Por ejemplo, tras una comida proteica, se produce un aumento de la SPM postprandial que persiste hasta 3-5 h, dependiendo de la fuente proteica ingerida. También se sabe que la

capacidad del músculo esquelético de utilizar los aminoácidos de la dieta para estimular la SPM tras la ingesta de proteínas presenta una dosis saturable. Por lo tanto, el consumo de proteínas por encima de su capacidad no dará lugar a un aumento adicional de SPM, un fenómeno conocido como el «efecto de músculo lleno». (Rogeri et al., 2021)

Considerando ese escenario, se planteó la hipótesis de que el consumo de proteínas de la dieta en cantidades suficientes para estimular SPM en cada comida principal sería más eficiente que el consumo de cantidades más altas en sólo una o dos comidas durante el día. En otras palabras, una distribución uniforme de la ingesta de proteínas en cada comida principal que contenga suficientes proteínas para estimular adecuadamente la SPM sería más beneficiosa que consumir un patrón más sesgado. Esto último daría como resultado al menos una o dos comidas con cantidades de proteínas subóptimas que no serían suficientes para proporcionar un estímulo anabólico eficaz. Sin embargo, esto sigue siendo un debate y los resultados de diferentes estudios no han sido del todo concluyentes. (Rogeri et al., 2021)

Loenneke et al., encontraron que el consumo de 30-45 g de proteína por comida se asoció positivamente con una mayor masa magra de la pierna y la fuerza muscular extensora de la rodilla. Los participantes con 1 vs. 0 (B ajustado = 23,6; $p = 0,002$) y 2 vs. 0 (B ajustado = 51,1; $p = 0,001$) comidas de 30 g de proteína/comida presentaron mayor fuerza y masa magra en las piernas (1 vs. 0, B ajustado = 1160; $p < 0,05$ y 2 vs. 0, B ajustado = 2389; $p < 0,05$). La asociación entre la frecuencia de consumo de proteína y la masa magra y la fuerza en las piernas se estabilizó en ~45 g de proteína/comida para quienes consumieron 2 vs. 0 comidas por encima del umbral de proteína/comida evaluado. (Loenneke et al., 2016)

Bollwein et al. informaron de que, en una muestra de sujetos ancianos no frágiles, pre frágiles y frágiles, los individuos no frágiles exhibieron un patrón de consumo de proteínas más uniformemente distribuido, a pesar de la ingesta diaria total de proteínas similar en los tres grupos. El 15,4 % de los participantes eran frágiles y el 40,5 % pre frágiles. La mediana (mín.-máx.) de la ingesta diaria de proteínas fue de 77,5

(38,5-131,5) g, 1,07 (0,58-2,27) g/kg de peso corporal y 15,9 (11,2-21,8) % de la ingesta energética, sin diferencias significativas entre los grupos de fragilidad. El riesgo de fragilidad no difirió significativamente entre los participantes del cuartil superior en comparación con el cuartil inferior de ingesta de proteínas. Los participantes frágiles consumieron significativamente menos proteína por la mañana (11,9 % frente a 14,9 % frente a 17,4 %, $p = 0,007$), pero más al mediodía (61,4 % frente a 60,8 % frente a 55,3 %, $p = 0,024$) que los pre frágiles y los no frágiles. La mediana (mín.-máx.) del coeficiente de variación de la distribución de proteínas fue mayor en sujetos frágiles (0,76 [0,18-1,33]) en comparación con los pre frágiles (0,74 [0,07-1,29]) y no frágiles (0,68 [0,15-1,24]) ($p = 0,024$). (Bollwein et al., 2013a)

Hudson et al. llevaron a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre el impacto de los patrones de consumo de proteínas en el mantenimiento de la masa muscular a largo plazo en los ancianos y destacaron algunos hallazgos inconsistentes con respecto a su impacto. Los autores argumentaron que cuando la ingesta total de proteínas es superior a 0,8 g/kg/día, un consumo de proteínas más equilibrado puede ser superior a un patrón sesgado para mejorar la salud del músculo esquelético. Mientras tanto, cuando se consume menos de la RDA, una ingesta proteica desequilibrada puede ser más ventajosa, ya que al menos una comida contendría suficiente proteína para alcanzar el umbral de leucina para estimular la SPM correctamente. Sin embargo, también sostienen que indicar a las personas mayores que consuman una ingesta proteica más equilibrada puede ser una estrategia para aumentar su ingesta proteica diaria total a niveles superiores a 0,8 g/kg/día. (Rogeri et al., 2021)

Tres estudios examinaron recientemente la eficacia anabólica de la cantidad y distribución de proteínas a lo largo del día en ancianos. El primer estudio es un análisis transversal que examina los patrones dietéticos de adultos alemanes agrupados en frágiles, pre frágiles y no frágiles. Curiosamente, la ingesta diaria de proteínas fue similar en todos los grupos (1,07 g/kg de peso corporal/día), pero la distribución varió según el grupo. Los ancianos del grupo no frágil habían distribuido uniformemente la

ingesta de proteínas a lo largo del día, mientras que los de los grupos pre frágiles y frágiles consumían una distribución más sesgada de proteínas con un mayor consumo de proteínas en el almuerzo. (Deer & Volpi, 2015)

En este estudio, el consumo de una distribución desigual de proteínas se asoció con fragilidad, menor velocidad de marcha y fatiga. El 15,4% de los participantes eran frágiles y el 40,5% pre frágiles. La mediana de ingesta diaria de proteínas fue de 77,5 (38,5-131,5) g, 1,07 (0,58-2,27) g/kg de peso corporal y 15,9 (11,2-21,8) % de la ingesta energética sin diferencias significativas entre los grupos de fragilidad. El riesgo de fragilidad no difirió significativamente entre los participantes en el cuartil superior comparado con el cuartil inferior de ingesta proteica. Los participantes frágiles consumieron significativamente menos proteínas por la mañana (11,9 vs. 14,9 vs. 17,4%, $p = 0,007$), pero más al mediodía (61,4 vs. 60,8 vs. 55,3%, $p = 0,024$) que los pre frágiles y no-frágiles. La mediana del coeficiente de variación (CV) de la distribución de proteínas fue mayor en los sujetos frágiles (0,76 [0,18-1,33]) en comparación con los pre frágiles (0,74 [0,07-1,29]) y los no-frágiles (0,68 [0,15-1,24]) ($p = 0,024$). La mediana del CV de las personas frágiles (0,77 [0,18-1,33]), pre frágiles (0,74 [0,07-1,23]) y no frágiles (0,68 [0,15-1,24]) difería significativamente ($P < 0,05$). El CV fue significativamente mayor en los sujetos con baja velocidad de marcha y agotamiento ($P < 0,05$) que en los participantes sin estas deficiencias. (Bollwein et al., 2013b)

El segundo estudio, un ensayo clínico aleatorizado en adultos hospitalizados de 85 años o más, agrupó a los individuos en dos dietas que diferían en la distribución de proteínas durante cuatro comidas cada día. Una de ellas tenía proteínas relativamente distribuidas de manera uniforme a lo largo de cuatro comidas (desayuno: 12,2 g; almuerzo: 21,0 g; refrigerios: 13,5 g; cena: 21,1 g), mientras que otra dieta de proteínas en pulsos tenía una dosis mayor de proteínas al mediodía (desayuno: 4,5 g; almuerzo: 47,8 g; refrigerios: 2,3 g; cena: 10,9 g). En este estudio, los pacientes a los que se les proporcionó la dieta en pulsos tuvieron aumentos significativos en la masa magra en comparación con los que siguieron la dieta distribuida. (Deer & Volpi, 2015)

Si bien los resultados de estos dos estudios parecen contradictorios al principio, la cantidad de proteína (12–21 g) en cada una de las comidas de la primera dieta puede no haber sido adecuada para estimular al máximo la SPM. Por lo tanto, los pacientes que la consumieron no alcanzaron el umbral para estimular al máximo la SPM en ninguna de las cuatro comidas durante el día, mientras que aquellos que siguieron la dieta de en pulsos tuvieron una gran dosis de proteína (48 g) capaz de provocar una respuesta anabólica robusta. De acuerdo con este concepto, el tercer estudio realizado en adultos sanos encontró que una dieta que proporciona suficiente proteína (30 g) para estimular al máximo la SPM en cada comida (desayuno, almuerzo y cena) indujo la mayor SPM de 24 horas en comparación con la misma cantidad de proteína diaria (90 g) consumida en un patrón sesgado (desayuno: 10,7 g; almuerzo: 16 g; cena: 63,4 g), en el que solo la cena contenía suficiente proteína para estimular al máximo la SPM. En conjunto, estos datos indican que tanto la proteína diaria total como los patrones de ingesta son importantes para estimular al máximo la SPM y mantener la masa muscular en adultos mayores. (Deer & Volpi, 2015)

La calidad es otro aspecto importante que debe discutirse cuando se habla de la ingesta de proteínas. En las personas mayores, la calidad de la fuente de proteínas pueda tener un impacto más significativo en las respuestas anabólicas y el mantenimiento de la masa muscular, ya que la resistencia anabólica del envejecimiento disminuye la sensibilidad de los músculos más viejos a la ingestión de proteínas/aminoácidos. Además de la cantidad de proteínas, los factores asociados con la calidad de las proteínas, como la cinética de digestión y absorción (es decir, biodisponibilidad) y la composición de aminoácidos, especialmente el contenido de aminoácidos esenciales (AAE), interfieren directamente con su capacidad para estimular el proceso anabólico y elevar las tasas de SPM. Estas características de cada fuente de proteínas dictarán el aumento posprandial en las concentraciones de AAE y las concentraciones de leucina, que son de suma importancia para aumentar la SPM. Estos componentes afectan la tasa de digestión de las proteínas, la cantidad de aminoácidos de las proteínas que se absorben de manera efectiva y se dirigen a los

tejidos periféricos y la capacidad de esta proteína para estimular la cascada de señalización anabólica. Todos estos pasos combinados determinarán el aumento posprandial de la amino acidemia/leucinemia y la SPM. (Rogeri et al., 2021)

En este sentido, a lo largo de los años se han estudiado diferentes proteínas para comprender las propiedades anabólicas de cada fuente. Las proteínas de origen vegetal a menudo se clasifican como de menor digestibilidad y perfiles de AAE más pobres. Por lo tanto, pueden no ser óptimas para apoyar el anabolismo del músculo esquelético, particularmente en los ancianos. En cuanto a la cinética de absorción, la velocidad de absorción de aminoácidos parece influir directamente en la SPM posprandial, contribuyendo al desarrollo del modelo de proteína rápida y lenta. A pesar de los estudios que muestran efectos superiores de las tasas de digestión y absorción de proteínas rápidas versus lentas en la SPM, debe destacarse que las fuentes de proteína consumidas en esos estudios fueron suplementos de proteína aislada. Por ejemplo, Burd et al., (2012) compararon la ingestión de suero versus caseína, tanto en reposo como después del ejercicio de resistencia, y mostraron una mayor respuesta anabólica en condiciones de suero en ambas situaciones. (Rogeri et al., 2021)

En acuerdo con los resultados de Burd et al., (2012), encontraron una estimulación de SPM más destacada después de la ingestión de suero en comparación con ambos tipos de proteína de caseína. En particular, la mayor concentración de leucina plasmática combinada con la leucinemia máxima resultante de la suplementación con suero mostró una fuerte relación con SPM, lo que corrobora la tesis del modelo de proteína rápida y lenta. Estos datos proporcionan una mejor comprensión del metabolismo proteico; sin embargo, pueden ser de aplicabilidad limitada en un contexto de la vida real. En un entorno del mundo real, las proteínas a menudo se consumen junto con otros macronutrientes y en forma de alimentos integrales y comidas mixtas, lo que implica tasas de digestión y absorción similares a un suplemento de proteína lenta (es decir, caseína). Por lo tanto, las proteínas de digestión rápida deben priorizarse al consumir suplementos proteicos. Al mismo tiempo, las comidas mixtas tienden a parecerse a los suplementos proteicos de

digestión lenta, lo que podría implicar que se requerirían mayores cantidades de proteína para estimular SPM de manera óptima. (Rogeri et al., 2021)

La calidad de la proteína es tan importante como su fuente. Existe un creciente interés en evaluar las diferencias entre el potencial anabólico de diferentes fuentes de proteína. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios se han realizado con proteína de origen animal y, en general, han demostrado un mejor estímulo anabólico que la proteína vegetal. Yang et al. compararon los efectos de dosis graduadas de proteína de suero aislada y proteína de soya en individuos mayores en reposo y después de ejercicio de resistencia. Para ello, se ingirieron suplementos que contenían 0, 20 o 40 g de proteína. Los resultados mostraron que, en ambas situaciones, la proteína de suero fue significativamente más eficiente en el aumento de la tasa sintética fraccional (TSF) que la proteína de soya. Por otro lado, la proteína de soya no pudo aumentar la TSF en ninguna dosis en reposo. Además, incluso después del ejercicio de resistencia, 40 g de proteína de soya fueron menos eficaces que 20 g de suero en la inducción del anabolismo muscular. La menor capacidad de la proteína de soya en comparación con el suero de leche para estimular la SPM puede ser resultado de un menor contenido de leucina/AAE, dado que ambas proteínas se consideran proteínas de digestión rápida. Por lo tanto, se podría argumentar que aumentar la cantidad de contenido total de proteína/leucina para que coincida con el contenido del suero de leche podría ser una alternativa para superar el menor potencial anabólico. Sin embargo, hasta la fecha, no conocemos ningún estudio realizado en adultos mayores que fortificara dosis subóptimas de proteína de soya con leucina libre y midiera la SPM. (Rogeri et al., 2021)

En apoyo de esta idea, Gorissen et al., (2016) analizaron los efectos de la proteína de trigo en comparación con la caseína y la proteína de suero en hombres mayores. Los sujetos ingirieron 35 g de suero, caseína o proteína de trigo, con un contenido de leucina de 4,4, 3,2 y 2,5 g, respectivamente. Los resultados mostraron que, a pesar de que el aumento posprandial de leucina era mayor después del suero que de otras proteínas, solo la caseína estimulaba la SPM. Curiosamente, la caseína y la proteína de trigo dieron como resultado una leucinemia máxima similar. Sin embargo, la ingestión de caseína

indujo una leucinemia más sostenida, que puede haber sido responsable de la estimulación de la SPM. No obstante, aumentar la cantidad de proteína de trigo a 60 g para que coincidiera con el contenido de leucina del suero también prolongó el aumento de las concentraciones de leucina y estimuló la SPM a niveles similares a los de la caseína. (Rogeri et al., 2021)

Estos datos son importantes porque demuestran que la aminoacidemia/leucinemia máxima es esencial y que la duración del aumento posprandial de aminoácidos desempeña un papel en la determinación de las propiedades anabólicas de una fuente de proteína. Además, sugiere que aumentar la cantidad de leucina en una fuente de proteína de menor calidad puede compensar su contenido reducido de leucina y parece modular la amino-acidemia. También sugiere que puede ser necesario aumentar la cantidad de leucina en una comida para aumentar las concentraciones plasmáticas máximas y/o mantenerlas durante períodos más prolongados. Ambos escenarios parecen necesarios para estimular adecuadamente la SPM posprandial. (Rogeri et al., 2021)

2.7 Vitamina D

La deficiencia de vitamina D es una condición prevalente en la población adulta mayor, atribuida a diversos factores como la reducción de la exposición solar, la disminución de la hidroxilación renal, la alteración en la expresión de los receptores de vitamina D y una ingesta insuficiente de este nutriente. La vitamina D desempeña un papel esencial en la regulación del metabolismo óseo y la función del músculo esquelético. Su déficit se ha asociado con atrofia muscular, disminución de la fuerza y potencia muscular, deterioro del equilibrio y un incremento en el riesgo de caídas y fracturas recurrentes. En un estudio suizo con 319 adultos, la fuerza muscular fue menor en sujetos de mayor edad (mujeres: $r = -0,35$; $p = 0,0005$; hombres: $r = -0,48$; $p < 0,000$) y menor en mujeres que en hombres ($r = 0$, $< 0,000$). En hombres, la 25(OH)D se correlacionó significativamente con la potencia de extensión de piernas ($r = 0,24$;

$p = 0,0004$). Otro estudio demostró un 43% menos de fracturas de cadera ($P = 0,043$) en una población femenina francesa de una residencia de ancianos ($\bar{x} \pm DE: 84 \pm 6$ años) que en un grupo placebo. Otro estudio evidencia que la suplementación durante 8 semanas con vitamina D y calcio en 148 mujeres mayores con una concentración sérica de $25(OH)D3 < 50$ nmol/L resultó en una disminución (9%; $P < 0,05$) en el balanceo corporal y menos caídas por sujeto durante 1 año de seguimiento en comparación con la monoterapia con calcio (0,24 en comparación con 0,45; $P < 0,05$). (De Rui et al., 2019)

En otro estudio realizado en adultos mayores de 65 años, que comparaba un grupo hospitalario con un grupo domiciliario; las concentraciones de vitamina D se correlacionaron positivamente con la fuerza muscular del brazo ($r = 0,22, p < 0,001$; $r = 0,37, p < 0,001$), la capacidad para subir escaleras ($r = -0,16, p < 0,05$; $r = -0,42, p < 0,001$), la actividad física ($r = -0,27, p < 0,001$; $r = -0,31, p < 0,001$) y la ausencia de caídas ($r = -0,27, p < 0,001$; $r = -0,31, p = 0,004$). (Bischoff et al., 1999)

Varios estudios han demostrado una fuerte asociación entre la deficiencia de vitamina D y la sarcopenia en las personas mayores. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D en las personas mayores oscila entre el 17,4% y el 87%. Las personas mayores, en particular, tienen niveles más bajos de 7-dehidrocolesterol en la piel, lo que se traduce en una menor producción de vitamina D a partir de la luz solar. Esto, a su vez, aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina D en esta población. Estudios recientes han demostrado que la piel produce aproximadamente un 13% menos de vitamina D por década, lo que significa que las personas de 70 años producen sólo la mitad de vitamina D que las personas de 20 años. Además, existe una asociación entre la deficiencia de hierro, la anemia y la deficiencia de vitamina D. Esto sugiere que la combinación de estas creará un mayor riesgo para la salud muscular y la inflamación. (Zhang & Li, 2024) Knutsen demostró que la suplementación con vitamina D aumenta el número y el diámetro de las fibras de tipo II al inducir la síntesis de proteínas musculares y la miogénesis, con el consiguiente aumento de la fuerza muscular y un mejor rendimiento neuromuscular. (Remelli et al., 2019)

Es esencial ajustar la ingesta de vitamina D de forma individual. La ingesta diaria recomendada para adultos suele ser de 400-800 unidades internacionales (UI). Sin embargo, los individuos con deficiencia grave de vitamina D y aquellos con sarcopenia pueden requerir dosis más elevadas. Las personas mayores, en particular, deberían considerar la posibilidad de suplementarse con al menos 800-1000 UI/día de vitamina D. Los estudios han demostrado que la suplementación con vitamina D a través del enriquecimiento de los alimentos, como la leche fortificada con vitamina D, mejora significativamente el estado de vitamina D. Esto sugiere el potencial de las fuentes alimentarias para mejorar la salud muscular. Ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados han demostrado que las intervenciones nutricionales dirigidas a las personas mayores con sarcopenia, como los alimentos enriquecidos que contienen 1.000 UI de vitamina D, mejoran su fuerza de prensión de la mano y la velocidad de zancada. Por lo tanto, la ingesta adecuada de vitamina D es esencial para mantener la salud muscular. (Zhang & Li, 2024)

Se ha descrito ampliamente el papel de la deficiencia de vitamina D en pacientes con alteración de la DMO, por lo cual forma parte del manejo de la osteoporosis y osteopenia. Existen estudios que indican un consumo de alrededor de 2000-6000 UI en deficiencia de vitamina D. En pacientes con sarcopenia no se ha definido la indicación universal del uso suplementario de vitamina D, pero sí se propone que tenga beneficios en su tratamiento, teniendo en cuenta la relación entre los niveles bajos de vitamina D menor masa muscular, menor fuerza en los miembros inferiores y un aumento de caídas. También se ha visto una relación positiva entre la suplementación de vitamina D y la fuerza proximal de miembros inferiores y cadera, los cuales son superiores si se implementa en pacientes con valores séricos < 10ng/ml. (Ariza Galindo et al., 2022). Un estudio en adultos mayores de 60 años demostró que la suplementación con vitamina D arrojó una diferencia media estandarizada de 0,20 (IC del 95 % = 0,39 a 0,01, $p = 0,04$, $I^2 = 0$ %) para la reducción del balanceo postural, de 0,19 (IC del 95 % = 0,35 a 0,02, $p = 0,03$, $I^2 = 0$ %) para la disminución del tiempo para completar la prueba cronometrada de levantarse y andar, y de 0,05 (IC del 95 % = 0,11 a 0,20, $p = 0,04$,

$I^2 = 0 \%$) para una mayor ganancia de fuerza en extremidades inferiores y cadera. (Muir & Montero-Odasso, 2011)

Un estudio reciente ha demostrado que la administración de suplementos de Calcio más vitamina D redujo significativamente el riesgo de caídas en diversas poblaciones, mientras que se ha cuestionado su valor para optimizar la densidad ósea y prevenir las fracturas. La opinión científica actual indica que deben consumirse 800 UI (20 μg) de vitamina D de todas las fuentes cada día para prevenir las caídas en hombres y mujeres mayores de 60 años. Para otros autores, una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ parece suficiente para mantener las concentraciones séricas de vitamina D entre 75 y 100 nmol/L. (De Rui et al., 2019; Kirk et al., 2021)

Un estudio con 4203 hombres australianos mostró un aumento del 12% en la probabilidad de fragilidad por cada disminución de 10 nmol/L en los niveles de 25OHD. Otro estudio en Alemania con 727 participantes mayores de 65 años encontró que los niveles bajos de 25OHD aumentaban 2.5 veces la probabilidad de pasar a estados de pre fragilidad o fragilidad. Algunas sociedades científicas recomiendan un nivel mínimo de 75 nmol/L de 25OHD en adultos mayores frágiles para prevenir caídas y fracturas. (Bruyere et al., 2017)

Algunos estudios observacionales sugieren que las personas mayores con deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de padecer problemas geriátricos importantes, como fragilidad y caídas. En general, los estudios observacionales apoyan un vínculo biológico entre un nivel bajo de vitamina D y el declive relacionado con la edad de la masa y la calidad muscular, lo que sugiere que la suplementación con vitamina D podría representar una forma eficaz de prevenir y tratar la sarcopenia, la fragilidad y sus complicaciones clínicas. A pesar de que los adultos mayores de > 85 años son los que tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D, sarcopenia y declive funcional, sólo unos pocos estudios se han centrado específicamente en esta población. Se necesitan otros estudios prospectivos en este grupo de edad para corroborar la

importancia de la vitamina D para la salud músculo-esquelética en edades avanzadas. (Remelli et al., 2019)

2.8 Calcio

El Calcio (Ca) ha sido ampliamente reconocido como el «nutriente óseo», ya que casi el 99% del Ca del cuerpo humano adulto se encuentra en los huesos en forma de hidroxapatita. La leche y los productos lácteos son una fuente óptima de Ca con importantes efectos sobre la salud ósea. La ingesta óptima sugerida de Ca y la importancia de la deficiencia de Ca en la patogénesis de la osteoporosis han sido durante mucho tiempo objeto de debate. Una mayor ingesta de Ca a distintas edades se asocia con una mayor densidad mineral ósea, un hecho que, sin embargo, no se refleja necesariamente en un menor riesgo de fractura. (De Rui et al., 2019) (Fátima et al., 2019)

El calcio desempeña un papel fundamental en la fisiología muscular y en la interacción musculoesquelética. En el interior de las células musculares, la contracción y relajación de las fibras de miosina, así como los procesos metabólicos glucolítico y mitocondrial, dependen de la regulación de los niveles de calcio. Por ello, mantener una concentración adecuada de este mineral es esencial tanto para la salud ósea como para la función muscular. La relevancia de los suplementos de calcio en la salud ósea se fundamenta en el hecho de que, en los seres humanos y otros mamíferos, el eje hueso-paratiroides-riñón-íleo regula los niveles fisiológicos de calcio y fósforo, además de contribuir a la renovación del tejido óseo. A nivel estructural, la matriz colágena tipo I del hueso se fortalece mediante la aposición de cristales de hidroxapatita de calcio, lo que reafirma la importancia de un adecuado nivel de calcio para preservar la salud ósea. (Chiodini & Bolland, 2018)

La homeostasis del calcio está regulada por la vitamina D, la PTH y la calcitonina. Debido a la interacción entre el calcio y la vitamina D, es posible que sólo puedan

desempeñar un papel para contrarrestar la sarcopenia cuando tanto el calcio como la vitamina D son suficientes. Esto también se observa en el estudio de Petermann et al, en el que 396.283 participantes del biobanco del Reino Unido con el tercil más alto de ingesta de vitamina D y calcio presentaron las probabilidades más bajas de sarcopenia (OR 0.56, IC 95% 0.46-0.69; $p < 0.001$). Kim et al pudieron demostrar una asociación significativa entre los niveles bajos de calcio sérico y una pérdida muscular del 5% entre 3342 participantes, de 50 años o más, a los que se realizó un seguimiento durante 10 años. (van Dronkelaar et al., 2023)

La ingesta de calcio puede ser adecuada en la mayoría de los individuos, pero, hay pruebas de que en sujetos con una ingesta inadecuada de calcio y vitamina D, las estrategias de suplementación son útiles para prevenir las fracturas por fragilidad relacionadas con la osteoporosis. De hecho, en presencia de una ingesta inadecuada de calcio y/o producción de vitamina D, siendo esta última fundamental para una absorción intestinal de calcio, la hipocalcemia incipiente conduce a un hiperparatiroidismo secundario, un aumento del recambio óseo, pérdida ósea y aumento del riesgo de fracturas. (Chiodini & Bolland, 2018)

Las recomendaciones actuales de ingesta de Ca son de 1000-1300 mg/día en personas mayores. Teniendo en cuenta que la ingesta de calcio en hombres y mujeres de edad avanzada es inferior a la recomendada (aproximadamente 750 mg/día), una suplementación de unos 500 mg de calcio al día podría ser suficiente, evitando efectos secundarios que podrían perjudicar el cumplimiento farmacológico. Si la ingesta dietética de calcio está por debajo del nivel recomendado, se recomienda la suplementación de 500-600 mg/día en adultos mayores. Sin embargo, existe controversia con respecto a la suplementación de la dieta con dosis más altas de calcio (>2000 mg/día), ya que se asocia con un aumento de los efectos secundarios cardiovasculares (calcificación de arterias coronarias) en adultos mayores de más de 50 años; con un aumento del 22 % en el riesgo (RR, 1,22; IC del 95 %, 1,07-1,39). (Fátima et al., 2019)

2.9 Magnesio

El magnesio (Mg) se encuentra principalmente en el tejido óseo, donde aproximadamente el 60% de su concentración total contribuye a la síntesis de la matriz ósea orgánica. Además de su papel estructural, es esencial para el funcionamiento neuromuscular, interviniendo en la regulación de la contracción muscular al actuar como antagonista del calcio. Cuando la ingesta dietética de magnesio es insuficiente, el organismo optimiza su absorción intestinal, incrementándola del 30%-50% hasta valores del 80%-90%. Asimismo, el riñón desempeña un papel fundamental en su homeostasis, reabsorbiendo entre el 90% y el 95% del magnesio filtrado diariamente. A través de estos tres mecanismos—absorción intestinal, almacenamiento óseo y reabsorción renal—se mantiene la concentración plasmática de magnesio en un rango fisiológico de 0,65 a 1,05 mmol/L. En adultos mayores, afecciones como osteoporosis, trastornos de absorción y enfermedad renal crónica pueden comprometer la regulación del magnesio, afectando su homeostasis. En este contexto, una ingesta dietética elevada de magnesio podría compensar las alteraciones en los mecanismos de absorción, almacenamiento y reabsorción, contribuyendo al mantenimiento de niveles séricos adecuados. (van Dronkelaar et al., 2023)

La ingesta diaria recomendada de Mg necesaria para la salud ósea en edades avanzadas es de 320 mg en mujeres y 420 mg en hombres. Aunque la deficiencia de Mg puede afectar a la calidad del hueso, la relación entre el Mg y las fracturas es incierta y los resultados son contradictorios. Algunos estudios demostraron una asociación entre un mayor consumo de Mg y un aumento de las caídas y fracturas, mientras que otros autores descubrieron que el Mg dietético parece tener un efecto protector sobre futuras fracturas osteoporóticas. Se realizó un estudio cuyo objetivo fue investigar la ingesta de Mg y la aparición de fracturas en una gran cohorte de hombres y mujeres estadounidenses que participaron en la Iniciativa de Osteoartritis durante un período de seguimiento de 8 años. La ingesta dietética de Mg (incluida la derivada de la suplementación) se evaluó mediante un cuestionario al inicio y se categorizó utilizando

quintiles (Q) específicos para cada sexo; las fracturas osteoporóticas se evaluaron a través de la historia auto reportada. En total, se incluyeron 3765 participantes (1577 hombres; 2071 mujeres) con una edad media de 60,6 (DE 9,1) años. Durante el seguimiento, 560 individuos (198 hombres y 368 mujeres) desarrollaron una nueva fractura. Tras ajustar catorce posibles factores de confusión al inicio del estudio y tomar como referencia a aquellos con una ingesta de Mg más baja (Q1), los hombres (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 0,47; IC del 95 %: 0,21; 1,00; $p = 0,05$) y las mujeres (HR: 0,38; IC del 95 %: 0,17; 0,82; $p = 0,01$) del quintil más alto informaron un riesgo significativamente menor de fractura. Las mujeres que cumplían con la ingesta recomendada de Mg presentaban un riesgo 27 % menor de sufrir fracturas futuras. (De Rui et al., 2019)

Por otra parte, la ingesta de magnesio se asoció significativamente con la sarcopenia, y un ensayo controlado aleatorizado demostró que la suplementación con magnesio mejoraba el rendimiento en adultos mayores. Después del ajuste por edad, sexo, IMC, variables de laboratorio, presencia de enfermedades crónicas, área muscular, densidad muscular y nivel de actividad física; las concentraciones séricas de magnesio se asociaron significativamente con índices de rendimiento muscular, incluyendo fuerza de agarre ($\beta = 2,0 \pm 0,5$, $P = 0,0002$), potencia muscular de la parte inferior de la pierna ($\beta = 8,8 \pm 2,7$, $P = 0,001$), torque de extensión de rodilla ($\beta = 31,2 \pm 7,9$, $P < 0,0001$) y fuerza de extensión de tobillo ($\beta = 3,8 \pm 0,5$, $P < 0,0001$). El magnesio sérico se correlacionó de forma independiente con la fuerza muscular. La ingesta de magnesio en la dieta difirió significativamente entre los sujetos sarcopénicos y los no sarcopénicos. Desde el punto de vista mecánico, el magnesio desempeña un papel importante en la función muscular y el metabolismo, junto con su implicación en más de 600 reacciones enzimáticas. Por ejemplo, el magnesio participa en la síntesis de proteínas y de ATP, y es responsable de la relajación muscular. (van Dronkelaar et al., 2018)

Las concentraciones séricas de magnesio no difirieron entre los sujetos sarcopénicos y los no sarcopénicos en un estudio de Ter Borg et al. Esto podría

explicarse por la estricta regulación del magnesio sérico por la excreción urinaria, las reservas óseas y el tracto gastrointestinal. Esto significa que las concentraciones séricas de magnesio pueden no ser sensibles a pequeñas diferencias en la ingesta de magnesio, pero sí a diferencias mayores en la ingesta de este mineral. Este hallazgo ha sido confirmado por el ensayo controlado aleatorizado de Veronese et al., en el que se encontró un aumento significativo de las concentraciones séricas de magnesio tras la suplementación con 300 mg/día de óxido de magnesio durante 12 semanas. (van Dronkelaar et al., 2018)

2.10 Omega 3

Los mecanismos exactos de acción de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3 en la sarcopenia siguen siendo objeto de investigación. Se describen tres mecanismos hipotéticos: efectos antiinflamatorios, activación de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y reducción de la resistencia a la insulina. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 podrían ser un agente terapéutico alternativo para la sarcopenia debido a sus propiedades antiinflamatorias, que actúan sobre la inflamación crónica de bajo grado relacionada con la edad que se supone que contribuye al desarrollo de la sarcopenia. (Dupont et al., 2019)

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 podrían ser un agente terapéutico con bajo riesgo de efectos adversos graves. Estos tienen propiedades antiinflamatorias y son generalmente conocidos por sus efectos beneficiosos sobre los riesgos cardiovasculares, aunque una reciente revisión de Cochrane mostró poco o ningún efecto de la suplementación sobre la salud cardiovascular o la mortalidad. Además, también podrían ser beneficiosos para la salud ósea, el rendimiento cognitivo y la salud ocular. Por último, cada vez hay más pruebas de que el Omega 3 tiene un efecto anabólico en el metabolismo del músculo esquelético. Por lo tanto, la suplementación con omega-3 puede ser un agente prometedor en la prevención y el tratamiento de la sarcopenia. (Dupont et al., 2019)

Los AGPI omega-3 se caracterizan por la ubicación del primer doble enlace en el tercer carbono. Los principales AGPI omega-3 son el ácido α -linolénico (AAL), el ácido eicosapentaenoico (AEP), el ácido docosapentaenoico (ADP) y el ácido docosahexaenoico (ADH). El AEP, el ADP y el ADH se consideran AGPI de cadena larga, mientras que el ALA se considera AGPI de cadena corta. La concentración de AEP y ADH en las membranas celulares es importante para garantizar la función estructural de las células. El AAL puede metabolizarse en AEP y ADP en hombres y mujeres jóvenes sanos para compensar una ingesta dietética insuficiente, pero no ocurre lo mismo con el ADH, cuya ingesta suficiente a través de la dieta es crucial para mantener concentraciones adecuadas de ADH en las membranas. No se han encontrado datos de personas de edad avanzada sobre el metabolismo del AAL en AEP y ADP. (Dupont et al., 2019)

Los pescados grasos (por ejemplo, el salmón) y el marisco son las principales fuentes alimentarias de AEP y ADH. Por desgracia, estas fuentes alimentarias suelen escasear en la dieta occidental. El AAL es más abundante en esta dieta, ya que se encuentra en alimentos vegetales como los frutos secos, las semillas de chía y los aceites vegetales (por ejemplo, el aceite de soja). La Academia de Nutrición y Dietética recomienda consumir de dos a tres raciones de pescado graso a la semana, con el objetivo de proporcionar unos 500 mg de AEP y ADH al día. Los ancianos presentan una ingesta más elevada de AEP, pero no de ADH, en comparación con los adultos más jóvenes. Por lo tanto, se puede considerar la suplementación con AEP y ADH para alcanzar la ingesta diaria recomendada. (Dupont et al., 2019)

Los efectos antiinflamatorios de los AGPI omega-3 son generalmente aceptados. En un metaanálisis reciente, Custodero et al. confirmaron una reducción de la PCR y la IL-6 tras la suplementación con AGPI omega-3 en adultos de mediana y avanzada edad. Al inicio del estudio los niveles de IL-6 de los pacientes que recibirían AGPI omega-3 fueron de $10,6 \pm 6,3$ pg/ml y los niveles de PCR de $3,5 \pm 2,0$ mg/l. Los niveles de IL-6 fueron significativamente más bajos tras la suplementación con omega-3 en comparación con los respectivos controles (DME: -0,19; IC del 95 %: -0,29 a -0,10; $p < 0,0001$). Las intervenciones con omega-3 resultaron en una disminución

significativamente más pronunciada de los niveles de PCR en comparación con el placebo (DME: -0,17; IC del 95 %: -0,26 a -0,09; $p < 0,0001$). Además, un estudio reciente investigó el efecto del tratamiento con AEP y ADH sobre la inflamación en adultos mayores. Los suplementos redujeron significativamente los niveles de IL-6 ($62 \pm 36\%$; $p = 0.003$) y TNF- α ($70 \pm 3\%$; $p = 0.003$) tras 4 semanas de uso, e incluso más tras 8 semanas. Como se ha mencionado anteriormente, se sugiere que la inflamación crónica de bajo grado desempeña un papel en el desarrollo de la sarcopenia. Por lo tanto, se supone que la supresión de esta inflamación de bajo grado es uno de los mecanismos a través de los cuales los AGPI omega-3 podrían contrarrestar la sarcopenia. (Dupont et al., 2019; Y. H. Huang et al., 2020)

Otro mecanismo sugerido es un efecto anabólico regulado transcripcionalmente a través de la activación de la vía mTOR. La vía mTOR desempeña un papel clave en muchos procesos de crecimiento celular, pero es sobre todo importante para la generación de músculo esquelético y la síntesis de proteínas musculares. A través de sus reguladores 4E-BP1 y S6K1, mTOR regula la síntesis de proteínas musculares. Smith et al. descubrieron una mayor activación de la vía de señalización mTOR en respuesta a un mayor suministro de aminoácidos e insulina tras 8 semanas de omega-3 en comparación con un grupo placebo. Yoshino et al., descubrieron que la suplementación con omega-3 induce cambios pequeños pero importantes en la expresión génica, con un aumento de la expresión de las vías que regulan la función mitocondrial y una disminución de la expresión de las vías inhibitoras de mTOR, lo que favorece el anabolismo del músculo esquelético. (Dupont et al., 2019)

Por último, algunas investigaciones sugieren un papel en la disminución de la resistencia a la insulina en respuesta al tratamiento con omega-3. Dado que la señalización de la insulina desempeña un papel clave en la activación de mTOR, es concebible que la suplementación con omega-3 pueda aliviar la resistencia anabólica y estimular así la síntesis de proteínas musculares en la población de edad avanzada. (Dupont et al., 2019)

Dos estudios transversales han investigado la asociación entre la ingesta dietética de ácidos grasos omega-3 y el rendimiento físico. En primer lugar, Robinson et al. examinaron la relación entre la ingesta de alimentos y la fuerza de agarre en 2893 hombres y mujeres de entre 59 y 73 años incluidos en el estudio de cohorte de Herfordshire. Descubrieron que cada consumo adicional de pescado graso se asocia con un aumento de la fuerza de agarre de 0,43 kg [IC del 95%: 0,13-0,74] en los hombres o de 0,48 kg (IC del 95%: 0,24-0,72) en las mujeres. Asimismo, Rousseau et al. informaron de una correlación entre una mayor ingesta de omega-3 (> 1,27 g al día) y un aumento de la fuerza de las piernas o una prueba de bipedestación más rápida. (Y. H. Huang et al., 2020)

Se encontraron cuatro estudios que utilizaban los niveles plasmáticos de omega-3 como parámetro de la ingesta dietética. En primer lugar, Frison et al. demostraron que, entre 982 adultos mayores, los que tenían un nivel plasmático más alto de omega-3 eran menos propensos a tener una velocidad de marcha más baja (< 0,63 m/s). En segundo lugar, Abbatecola et al. demostraron en un estudio longitudinal que los niveles basales más bajos de omega-3 aumentan el riesgo de un descenso en la puntuación de la Bateria Breve de Rendimiento Físico hasta ≤ 9 . El aumento de los niveles plasmáticos de omega-3 parecía proteger contra el descenso acelerado del rendimiento físico, mientras que una mayor proporción omega-6/omega-3 se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar un rendimiento físico deficiente y una velocidad de marcha más lenta. (Dupont et al., 2019)

Otro estudio de Reinders et al., describió una asociación transversal entre concentraciones elevadas de AGPI totales y un mayor tamaño muscular y una mayor fuerza de extensión de la rodilla. Sorprendentemente, los mayores niveles de ALA se asociaron con una disminución del tejido adiposo intermuscular, mientras que los niveles de AEP aumentaron el tejido adiposo intermuscular. El tejido adiposo intermuscular se utiliza a menudo como parámetro de la calidad muscular y se asocia de forma independiente con una menor fuerza muscular. (Y. H. Huang et al., 2020)

La dosificación exacta, la frecuencia y el uso (solo o combinado) en el tratamiento y la prevención de la sarcopenia aún deben estudiarse más a fondo (Dupont et al., 2019).

2.11 Creatina

La creatina (ácido α -metil guanidina-acético), un compuesto derivado de la guanidina es una amina natural sintetizada endógenamente por el organismo. Esta es sintetizada por el hígado, el riñón y el páncreas a partir de los aminoácidos arginina, glicina y metionina, o consumida en la dieta de la carne roja, el marisco y los productos lácteos. Desempeña un papel importante en el suministro rápido de energía y también se sabe que el cerebro la utiliza para aumentar el rendimiento mental. La creatina se almacena principalmente en el músculo esquelético (90%) en forma de fosfotina, un fosfato de alta energía que interviene en la rápida resíntesis de trifosfato de adenosina durante la contracción muscular. Los tejidos musculares y óseos requieren altos niveles de energía para iniciar un movimiento rápido y se benefician especialmente de la suplementación con creatina. (Pinto et al., 2016)

Hallazgos recientes han confirmado los posibles efectos terapéuticos de la suplementación con creatina y han demostrado que, en las personas mayores, mejora la calidad de vida al aumentar la fuerza muscular y la resistencia a la fatiga, mejorando el rendimiento en las actividades diarias y previniendo la pérdida de masa ósea (Pinto et al., 2016).

El primer estudio que investigó la influencia de la suplementación con creatina en el contenido de creatina muscular en humanos informó de que las personas con los niveles iniciales más bajos son las que experimentan una mayor respuesta a la suplementación, y que el músculo parece alcanzar la saturación a un nivel de aproximadamente 140-160 mmol/kg de músculo seco, a partir del cual no se pueden obtener más ganancias. Al considerar la idoneidad de la creatina para contrarrestar la sarcopenia y la atrofia muscular en adultos mayores, es prudente tener en cuenta: A) si

la edad reduce el contenido de creatina, y B) si los descensos de creatina relacionados con la edad (en caso de que existan) son una consecuencia natural del envejecimiento, o si influyen factores relacionados con el estilo de vida (como el nivel de actividad y la ingesta de nutrientes). (Dolan et al., 2019)

La disminución del contenido de creatina en adultos mayores podría abordarse mediante la administración de suplementos, lo que representa una estrategia potencialmente efectiva para contrarrestar esta reducción. Sin embargo, si esta disminución se debe, al menos en parte, a factores relacionados con el estilo de vida en lugar de a la edad en sí misma, ello tendría implicaciones en cuanto a su recomendación, ya sea como parte de un enfoque integral de modificación del estilo de vida o como una intervención aislada. Actualmente, no existe un consenso definitivo sobre la influencia de la edad en los niveles de creatina. Se han reportado tanto reducciones como valores similares de creatina entre adultos mayores y jóvenes, lo que dificulta establecer conclusiones claras respecto a la relación entre la edad y la concentración de este compuesto. (Dolan et al., 2019)

Existen numerosas pruebas que demuestran que la suplementación con creatina puede aumentar la función muscular general (por ejemplo, la fuerza, las pruebas relacionadas con la actividad diaria y la fatiga retardada) y la masa muscular en personas mayores. Sin embargo, no está tan claro si estos beneficios se deben a un efecto directo de la creatina o si están mediados por el entrenamiento físico. La mayoría de estos estudios no han logrado mostrar un efecto positivo de la suplementación con creatina a largo plazo (>30 días) sobre la masa magra, aunque este no fue el caso en todos los estudios, ya que algunos informaron de un aumento de esta. Existe una variación sustancial tanto en el protocolo de dosificación (1 g/d a ~20 g/d) como en la duración de la suplementación (7 días a 2 años), pero es poco probable que estas diferencias expliquen por sí solas esta discrepancia en los resultados. (Dolan et al., 2019)

La mayoría de los estudios que encontraron efectos beneficiosos de la creatina (CR) incorporaron una fase de carga de CR (20 g/día) o utilizaron una dosis diaria relativa alta de creatina (0,3 g/kg/día), mientras que varios de los estudios que no observaron efectos beneficiosos no utilizaron estas estrategias. La CR (3 g/día) y el entrenamiento de resistencia (7 semanas; principalmente rutinas de cuerpo entero) pueden mejorar algunas medidas de acumulación muscular, fuerza y rendimiento físico en adultos mayores. Independientemente del ejercicio de resistencia, puede ser necesaria una fase de carga de CR y/o una dosis diaria relativa alta de creatina (0,3 g/kg/día) para producir algunos beneficios musculares en adultos mayores. Además, los efectos de la CR en adultos mayores sarcopénicos son relativamente desconocidos. (Candow et al., 2021)

La influencia de la suplementación con creatina por sí sola sobre los índices de fuerza y función muscular en adultos mayores no es especialmente convincente. Pero las pruebas de su eficacia para aumentar los efectos positivos del entrenamiento de resistencia son más sólidas. No está claro cuál de las muchas vías potencialmente anabólicas o anti catabólicas sustenta esta respuesta. Sin embargo, parece que la creatina es más eficaz cuando se combina con un estímulo de entrenamiento y, por lo tanto, su principal influencia puede deberse a su capacidad para aumentar la capacidad del organismo para realizar actividades de mayor intensidad, lo que permite un mayor volumen o intensidad de entrenamiento. (Dolan et al., 2019)

Rawson et al. demostraron que la suplementación con creatina aumentaba la creatina intramuscular y la fosforilcreatina en ancianos. Este mayor almacenamiento puede llevar a un mayor suministro de energía mitocondrial. Por lo tanto, cuando se asocia al entrenamiento de resistencia, aumenta el volumen de entrenamiento, con lo que se incrementa la fuerza y la masa muscular. Además de eso, el aumento de la masa muscular puede dar lugar a una mayor tracción muscular sobre el hueso durante el entrenamiento, con lo que la tensión inducida sobre el hueso y la formación de masa muscular aumentarían. (Pinto et al., 2016)

Se realizó un ensayo en Goiás, Brasil, de 12 semanas (entre junio del 2014 y noviembre 2014), de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. De los 42 participantes reclutados, participaron 32 hombres y mujeres sanos, no deportistas, de entre 60 y 80 años, quienes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 60 y 80 años, dieta no vegetariana, no haber consumido ningún suplemento ergogénico durante los 6 meses anteriores al inicio del estudio, no haber consumido ninguna medicación que pudiera afectar al crecimiento muscular o a la capacidad de entrenar intensamente durante el estudio (por ejemplo, estatinas, relajantes musculares y antiinflamatorios), no estar implicado en la práctica de actividad física sistematizada, no estar implicado en programas de restricción alimentaria, no padecer ninguna enfermedad renal, hepática y/o cardíaca, y no haberse sometido a ningún procedimiento radiactivo en el último año. (Pinto et al., 2016)

Los individuos fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos: placebo más entrenamiento de resistencia (PL + ER) y suplementación con creatina más entrenamiento de resistencia (CR + ER). Los participantes fueron evaluados al inicio y después de 12 semanas. Los resultados primarios fueron la masa magra y la fuerza, evaluadas mediante DXA y pruebas máximas de diez repeticiones (10 RM), respectivamente. Los resultados secundarios fueron la DMO de la columna lumbar, el cuello femoral derecho e izquierdo, ambos fémures y todo el cuerpo, y el contenido mineral óseo de todo el cuerpo, evaluados mediante DXA. Los participantes del grupo CR + ER recibieron 5 g/día de creatina mono hidrato y a los participantes del grupo PL + ER se les administró la misma dosis de maltodextrina. (Pinto et al., 2016)

Los participantes de los grupos CR + ER y PL + ER participaron en un programa de entrenamiento de resistencia supervisado de 12 semanas. Ambos grupos entrenaron con el mismo protocolo. Las sesiones de ejercicio se realizaban tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes, a la misma hora del día), para evitar variaciones circadianas, es decir, entre las 3 y las 4 de la tarde) supervisados por profesionales. La duración de

una sesión de cada participante fue de aproximadamente 60 minutos y fue la misma durante las 12 semanas del programa de entrenamiento. (Pinto et al., 2016)

En cuanto a los resultados en fuerza muscular, no hubo diferencias significativas en los cambios de prensa de banca (10 RM) y prensa de piernas entre los grupos ($P > 0,05$). Ambos grupos tuvieron un aumento significativo en la prueba de 10 RM en prensa de banca (CR + ER: $+11,5 \pm 5,0$ kg; $P < 0,0001$ y PL + ER: $+10,7 \pm 6,2$ kg; $P < 0,0001$, respectivamente) y prensa de piernas (CR + ER: $+54,2 \pm 46,8$ kg; $P < 0,0001$ y PL + ER: $+70,9 \pm 33,4$ kg; $P < 0,0001$, respectivamente). En cuanto a la evaluación antropométrica el grupo CR + ER presentó un aumento significativo de la masa corporal tras la intervención ($+0,9 \pm 1,2$ kg; $P = 0,014$) intragrupo. En cuanto a la composición corporal y evaluación de la masa ósea, el grupo CR + ER tuvo ganancias superiores en masa magra que el grupo PL + ER ($P = 0,02$). El grupo CR + ER tuvo un aumento significativo del índice de masa muscular esquelética y del músculo ($+0,36 \pm 0,23$ kg/m²; $P < 0,0001$ y $+1,79 \pm 1,29$ kg; $P < 0,0001$, respectivamente), una disminución significativa de la grasa androide y ginoide ($1,02 \pm 2,39\%$; $P = 0,028$ y $1,56 \pm 2,37\%$; $P = 0,035$, respectivamente) y una tendencia a disminuir la grasa corporal ($1,22 \pm 2,05\%$; $P = 0,053$) después de la intervención. PL + ER sólo presentaron un aumento significativo del IMC ($0,21 \pm 0,25$ kg/m²; $P = 0,007$). (Pinto et al., 2016)

Otro estudio de la Universidad de Kurdistán, Sanandaj, Irán, evaluó el efecto del entrenamiento de resistencia con suplementación de creatina mono hidrato sobre el estrés oxidativo y la defensa antioxidante, la fuerza muscular y la calidad de vida en adultos mayores. Se examinaron 45 hombres y mujeres mayores voluntarios no atletas (media, $68,1 \pm 7,2$ años), fueron seleccionados aleatoriamente y divididos en tres grupos de 15: ER con suplementación de creatina (ER + CR), ER con placebo (ER + PL) y grupo control. El protocolo de ER se llevó a cabo durante 10 semanas, con tres sesiones semanales. El suplemento de creatina se tomó diariamente a una dosis de 0,1 g/kg de peso corporal, mientras que el grupo placebo consumió la misma cantidad de almidón. Se tomaron muestras de sangre en ayunas antes del inicio del programa y al final del periodo de ER. En los grupos de entrenamiento, tras 10 semanas de ER, se observó una

disminución significativa de malondialdehído y 8-hidroxi-deoxiguanosina, así como un aumento significativo de los niveles séricos de glutatión peroxidasa y la capacidad antioxidante total (en todos los casos, $p = 0,001$). Además, los niveles de creatinina aumentaron en el grupo ER + CR ($p = 0,014$). La intervención de entrenamiento también mejoró la calidad de vida y la fuerza muscular en los grupos experimentales ($p = 0,001$), aunque los cambios en la fuerza muscular fueron más visibles en el grupo ER + CR que en el grupo ER + PL ($p < 0/05$). (Amiri & Sheikholeslami-Vatani, 2023)

En cuanto a la suplementación con creatina y osteoporosis, existen 8 estudios publicados que han examinado los efectos combinados de la CR y ER sobre las propiedades óseas en adultos mayores, y sólo 3 de estos estudios mostraron mayores efectos de la creatina en comparación con placebo. En hombres sanos de edad avanzada, 12 semanas de CR (fase de carga: 0,3 g/kg/día durante 5 días; fase de mantenimiento: 0,07 g/kg/día durante 79 días adicionales) y ER supervisada de cuerpo entero aumentaron el contenido mineral óseo de las extremidades superiores (evaluado mediante DXA) en comparación con placebo. Otros trabajos realizados en hombres sanos de edad avanzada demostraron que 10 semanas de RC (0,1 g/kg/día) y ER supervisada de cuerpo entero reducían la excreción urinaria de N-telopéptidos reticulados de colágeno de tipo I (indicador de resorción ósea) en comparación con placebo. Más recientemente, Chilibeck et al., demostraron que la CR (0,1 g/kg/día) y ER supervisada de cuerpo entero durante 52 semanas atenuaban la tasa de pérdida mineral ósea en el cuello femoral (evaluada mediante DXA) y aumentaban la anchura subperióstica del eje femoral (indicador de la resistencia a la flexión ósea) en mujeres posmenopáusicas en comparación con placebo. (Candow et al., 2021)

Sólo hay tres estudios que hayan investigado los efectos de la CR sola (sin estímulo de entrenamiento) sobre las propiedades del hueso envejecido. El primer estudio se realizó en mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, con una duración de 24 semanas de consumo de CR (fase de carga: 20 g/día durante 5 días; fase de mantenimiento: 5 g/día durante 23 semanas adicionales), sin embargo, no tuvo ningún efecto sobre las medidas de masa ósea ni sobre los marcadores séricos del

recambio óseo (CTX, P1NP) en comparación con placebo ($p \leq 0,05$). El resultado primario fue la fuerza muscular, evaluada mediante pruebas de una repetición máxima (1-RM). Los resultados secundarios incluyeron masa magra apendicular, masa ósea, marcadores óseos bioquímicos y pruebas de función física. Los cambios en 1 RM en prensa de piernas fueron significativamente mayores en el grupo CR + ER (+ 19,9%) que en los grupos placebo (+ 2,4%) y CR (+ 3,7%), pero no que en el grupo placebo + ER (+ 15%) ($p = 0,002$, $p = 0,002$ y $p = 0,357$, respectivamente). El grupo CR + ER mostró ganancias superiores en 1 RM en press de banca (+10%) en comparación con todos los demás grupos ($p \leq 0,05$). El grupo CR + ER (+1,31%) mostró una mayor acumulación de masa magra apendicular que los grupos placebo (-1,2%), CR (+0,3%) y placebo + ER (-0,2%) ($p \leq 0,05$). Los grupos CR y placebo + ER experimentaron ganancias comparables en masa magra apendicular ($p = 0,62$), pero superiores a las observadas en el grupo placebo. Los cambios en la masa grasa, la masa y los marcadores óseos séricos no difirieron significativamente entre los grupos ($p \geq 0,05$). En conclusión, la suplementación con creatina combinada con entrenamiento de resistencia mejoró la masa magra apendicular y la función muscular, pero no la masa ósea, en mujeres mayores vulnerables. (Gualano et al., 2014)

En otros dos estudios con mujeres posmenopáusicas, la CR (1 g/día durante 52 semanas) no tuvo ningún efecto sobre las medidas de DMO (evaluadas mediante DXA), y la microarquitectura ósea (evaluada mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución [HR-pQCT]) ($p < 0,05$), en comparación con placebo. No se detectaron diferencias significativas intragrupalas ni intergrupales en ninguna de las variables analizadas ($p < 0,05$ para todas las variables). Los parámetros de composición corporal (masa magra, masa grasa y contenido mineral óseo) se mantuvieron prácticamente inalterados a lo largo del estudio, sin cambios significativos en el peso corporal ni el IMC en ninguno de los grupos ($p < 0,05$ para todas las comparaciones intragrupalas o intergrupales). El aumento de la dosis de creatina a 3 g/día durante 52 semanas adicionales (104 semanas en total) tampoco tuvo ningún efecto sobre las mismas medidas óseas en mujeres posmenopáusicas ($p > 0,050$ para todas). Además, la

creatina no tuvo ningún efecto sobre el número de caídas o fracturas experimentadas ($p > 0,05$) de la leucina, un aminoácido de cadena ramificada.

2.12 **Beta-Hidroxi-Metilbutirato (HMB)**

El HMB estimula la síntesis de proteínas a través de mTOR y disminuye la apoptosis mionuclear y la expresión del proteasoma. Se ha demostrado que la suplementación con HMB aumenta la oxidación de grasas y la biogénesis mitocondrial. El HMB se utiliza como tratamiento para diversos trastornos musculares. Estimula el anabolismo proteico e inhibe el catabolismo proteico en condiciones caquéticas por el factor inductor de proteólisis. Además, el HMB también regula al alza la fosforilación de la vía de rapamicina en mamíferos (mTOR)/p70S6K, necesaria para la formación del aparato de traducción y los factores de elongación. Además, el HMB revierte la autofosforilación de la proteína quinasa dependiente del ARN de doble cadena inducida por el factor inductor de proteólisis, lo que conduce a la inhibición de la fosforilación de la subunidad alfa del eIF2 y, por consiguiente, a la aceleración del proceso de traducción. En otras palabras, el HMB estimula la síntesis de proteínas en el músculo mediante la activación de múltiples vías que conducen a un aumento de la traducción, compensando así la pérdida de proteínas. (Dutt et al., 2015)

Usualmente se recomienda una dosis de 3 g de HMB al día para mantener o mejorar la masa muscular. Se ha observado que el efecto del HMB depende de la dosis y las dosis a considerar oscilan entre 1 y 3 g al día. En la investigación científica, las dosis comúnmente utilizadas incluyen 1,5 g/día, 3 g/día. La suplementación con dosis iguales a 6 g/d o inferiores a 3 g/d no parece ser más eficaz para aumentar la masa corporal magra y la fuerza de los sujetos en comparación con la dosis de 3 g/d. En cuanto al momento de administración del suplemento, debe tenerse en cuenta el objetivo del entrenamiento físico a realizar. El protocolo de suplementación más utilizado incluye la administración de 1 g de HMB 3 veces al día con las comidas (desayuno, comida y

cena). Se cree que éste es el modelo óptimo cuando además se desea minimizar el daño a los grupos musculares entrenados. (Kaczka et al., 2019)

Un metaanálisis de varios ensayos controlados aleatorizados demostró que la administración de suplementos de HMB a personas mayores prevenía la pérdida de masa corporal magra sin modificar la masa grasa, y que el HMB puede ser más eficaz si se combina con otros nutrientes como la lisina y la arginina. En concreto, se ha informado que 12 semanas de mezcla de HMB/Arginina/Lisina (2/5/1,5 g al día) aumentan la síntesis proteica de todo el cuerpo, la fuerza de agarre y de las piernas y la circunferencia de las extremidades; sin embargo, una revisión sistemática de alta calidad sugirió que la suplementación con HMB no tenía un efecto significativo sobre la fuerza muscular, por lo cual se plantea que la suplementación con HMB para adultos mayores tiene un efecto positivo sobre la masa muscular, pero no tiene un efecto claro sobre el rendimiento físico y la fuerza muscular. (Sakuma et al., 2023)

La administración de HMB en combinación con aminoácidos arginina y glutamina a pacientes con cáncer en etapa IV aumentó su masa corporal en comparación con placebo. Además, el HMB ejerce efectos protectores contra la atrofia inducida por dexametasona al regular negativamente los niveles activados de Akt/FoxO y MuRF1, que controlan la autofagia y los sistemas proteolíticos dependientes de ubiquitina. El HMB también participa en la regulación de la proliferación de células satélite, probablemente a través de la reducción de la apoptosis nuclear. En general, los tratamientos con HMB regulan el desgaste del músculo esquelético al estimular las vías anabólicas proteicas e inhibir las vías catabólicas proteicas. (Dutt et al., 2015)

2.13 Cese de fumado y consumo de alcohol

A pesar de la asociación bien descrita del tabaquismo y el consumo de alcohol con una mala salud ósea y muscular, los beneficios terapéuticos de dejar de fumar y reducir el consumo de alcohol no están tan claros. El tabaquismo se asocia a un mayor

riesgo de fractura en cualquier localización y de fractura de cadera en las mujeres, y un metaanálisis informó del beneficio terapéutico de dejar de fumar durante más de 10 años para reducir el riesgo de fractura de cadera. (Fátima et al., 2019)

Del mismo modo, aunque están documentados los efectos negativos del consumo de alcohol sobre los huesos y los músculos, hasta ahora no se ha descrito el beneficio terapéutico de reducir al mínimo el consumo de alcohol. Sin embargo, se espera que la disminución del consumo de alcohol tenga un efecto beneficioso en la mejora de la función ósea y muscular, reduciendo así el riesgo de caídas y fracturas. (Fátima et al., 2019)

En los últimos años se han realizado estudios sobre la asociación entre el tabaquismo y los trastornos musculoesqueléticos, confirmando la existencia de una relación causal entre el tabaquismo y la artritis reumatoide, periodontitis, osteoporosis y fracturas por fragilidad (AL-Bashaireh et al., 2018). La evidencia reciente demuestra que fumar causa un desequilibrio en el recambio óseo, lo que hace que el hueso sea vulnerable a la osteoporosis y las fracturas por fragilidad. Además, numerosos estudios han demostrado cómo el tabaquismo prolongado se asocia con una disminución de la funcionalidad muscular y la sarcopenia. (Tarantino et-al.,2021).

Los mecanismos fisiopatológicos por los que el tabaquismo afecta a la salud ósea aún no están del todo claros. Entre los mecanismos a través de los cuales el tabaquismo ejerce un efecto negativo sobre la masa ósea, se encuentra la alteración del peso corporal. De hecho, varios estudios en la literatura han demostrado que existe una relación inversa entre fumar y el cuerpo. Los efectos del tabaquismo sobre el peso corporal se deben a la nicotina, que suprime apetito y promueve el aumento de las concentraciones séricas de dopamina y serotonina, con la inhibición de la ingestión de alimentos. Además, la nicotina parece tener un efecto directo efecto sobre el metabolismo de las grasas, provocando un aumento de la oxidación de lípidos y, en consecuencia, una disminución del IMC. La pérdida de peso provoca una disminución en la carga mecánica sobre el hueso, que conduce a una reducción del estímulo

osteogénico, la reducción del tejido adiposo va seguida de una reducción de la conversión de andrógenos en estrógenos, que se sabe que tienen efectos positivos sobre la masa ósea; y finalmente, los niveles reducidos de leptina producen una masa ósea reducida. (Tarantino et al., 2021)

Cornuz et al., estudiaron a 116.229 enfermeras, de 34 a 59 años de edad a las que se les realizó un seguimiento de hasta 12 años. El hábito tabáquico y la incidencia de fracturas de cadera (n = 377) debidas a traumatismos leves o moderados se autodeclararon mediante cuestionarios bienales enviados por correo. En comparación con las mujeres que nunca habían fumado, el riesgo relativo (RR) ajustado por edad de fractura de cadera entre las fumadoras actuales fue de 1,3 (IC del 95%: 1,0 a 1,7). El riesgo de fractura de cadera aumentó linealmente (p = 0,09) con un mayor consumo de cigarrillos (RR: 1,6; IC del 95%: 1,1 a 2,3 para 25 o más cigarrillos al día). Estas asociaciones se redujeron ligeramente al ajustar otros factores de riesgo de osteoporosis (estado menopáusico, uso de estrógenos posmenopáusicos, actividad física e ingesta de calcio, alcohol y cafeína): RR 1,2; IC del 95 %: 0,8 a 1,3 para todas las fumadoras actuales; RR 1,4; IC del 95 %: 0,9 a 2,1 para 25 o más cigarrillos al día. Los riesgos relativos se redujeron aún más al añadir el índice de masa corporal al modelo. Después de 10 años, las exfumadoras presentaron un menor riesgo de fractura de cadera (RR ajustado: 0,7; IC del 95 %: 0,5 a 0,9) en comparación con las fumadoras actuales. (Cornuz et al., 1999)

Se realizó un estudio longitudinal de 12 meses en fumadores adultos en Haifa, Israel; en donde participaron 81 fumadores reclutados en un programa para dejar de fumar que combinaba terapia grupal y tratamiento con vareniclina. Se tomaron mediciones al inicio del programa y a los 12 meses. La composición corporal se evaluó mediante DXA. La fuerza muscular se midió mediante dinamometría de prensión manual y pruebas de una repetición máxima. La ingesta dietética y los niveles de actividad física se estimaron mediante cuestionarios. El tabaquismo se determinó mediante la cotinina en orina. El efecto del abandono del hábito tabáquico se evaluó mediante análisis de regresión lineal univariados y multivariados. 41 participantes

(edad 44 ± 12 años) completaron todas las mediciones iniciales y de seguimiento (76 % fumadores continuados; 24 % que dejaron de fumar). Todas las mediciones de composición corporal y fuerza muscular aumentaron entre quienes dejaron de fumar en comparación con quienes continuaron fumando. Las diferencias ajustadas [IC del 95%] entre los que dejaron de fumar y los fumadores fueron: peso corporal 4,43 kg (1,56–7,31 kg); masa magra 1,26 kg (0,24–2,28 kg); masa grasa 3,15 kg (0,91–5,39 kg); contenido mineral óseo 48,76 g (12,06–85,54 g); densidad mineral ósea 0,024 g/cm² (0,004–0,043 g/cm²); fuerza de agarre manual 3,6 kg (1,12–6,08 kg); máximo previsto de una repetición de press de pecho 7,85 kg (1,93–13,76 kg); y máximo previsto de una repetición de press de piernas 17,02 kg (7,29–26,75 kg). (Rom et al., 2015)

Finalmente, uno de los efectos más significativos del tabaquismo es la mayor liberación de cortisol en la circulación debido a un aumento en los niveles de ACTH. Como los niveles elevados de cortisol circulante se correlacionan con una mayor riesgo de osteoporosis, esto podría representar un efecto causal indirecto del tabaquismo contribuyendo a la reducción de la DMO. (Tarantino et al., 2021)

La ingesta de alcohol de más de dos tragos al día para las mujeres o de tres tragos al día para los hombres puede ser perjudicial para la salud ósea. Se ha asociado con una absorción reducida de calcio y un mayor riesgo de caídas. Los médicos deben identificar a los pacientes con riesgo de consumo excesivo crónico de alcohol y/o consumo excesivo de alcohol que requieran evaluación y tratamiento adicionales. (LeBoff et al., 2022)

En cuanto al consume de alcohol, diversos estudios han asociado el consumo de alcohol con la fuerza de prensión manual (FPM), pero con hallazgos inconsistentes. Se analizaron los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de Corea (KNHANES) para examinar la asociación entre los niveles de consumo de alcohol y la FPM en función de factores sociodemográficos y de salud. Utilizando los datos de la KNHANES de 2014 a 2018, se determinaron los niveles de consumo de alcohol (abstinencia, moderado, en atracones y consumo excesivo) y los niveles de FPM

(normal vs. débil) en 8556 hombres y 10054 mujeres (edad: 49 ± 16 años). Se realizaron análisis de regresión logística tras ajustar por factores sociodemográficos y de salud, y en subgrupos de dichos factores. El 50,2 % de los hombres y el 22,7 % de las mujeres reportaron consumo en atracones o excesivo, mientras que la FPM débil se observó en el 4,6 % de los hombres y el 9,9 % de las mujeres. En el modelo con ajuste completo, la FPM débil se asoció con consumo en atracones (OR: 0,51; IC del 95 %: 0,37-0,71) y consumo excesivo (OR: 0,37; IC del 95 %: 0,22-0,63) en los hombres, y con consumo moderado (OR: 0,79; IC del 95 %: 0,67-0,93) y consumo excesivo (OR: 0,65; IC del 95 %: 0,52-0,83) en las mujeres. Se encontró una asociación entre los niveles de consumo y una FPM débil en ambos sexos, independientemente de la edad (<65 vs. ≥ 65 años), nivel educativo/de ingresos, nivel de resistencia al ejercicio, presencia/ausencia de enfermedades concomitantes, peso y presencia/ausencia de síndrome metabólico.

CAPÍTULO 3.

EVIDENCIA ACTUAL DEL MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA OSTEOSARCOPENIA EN ADULTOS MAYORES

3.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos son una clase de potentes agentes antirresortivos. Compuestos por dos grupos fosfato, los bifosfonatos también han sido llamados difosfonatos. De estructura similar a los pirofosfatos naturales, al igual que ellos se unen con gran afinidad a los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea mineralizada, particularmente en los sitios de remodelación ósea activa, y reducen la actividad de los osteoclastos que reabsorben el hueso. Su principal diferencia estructural radica en la sustitución del átomo de oxígeno central de los pirofosfatos por un átomo de carbono, lo que les confiere la posibilidad de integrar dos radicales adicionales, nitrogenados o no, que les otorgan sus propiedades como fármaco antirresortivo. (LeBoff et al., 2022)

Los primeros desarrollados fueron los llamados bifosfonatos simples o no nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato), que inducían la apoptosis del osteoclasto por acúmulo en su interior de análogos de ATP no hidrolizables. Con posterioridad aparecieron los bifosfonatos nitrogenados (alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato y zolendronato), que incluían en distintas formas átomos de nitrógeno en estructura molecular, en contraposición a los anteriores, actúan de forma principal, inhibiendo específicamente la farnesil difosfato sintasa, una enzima clave en la vía del mevalonato, la inhibición de esta enzima interfiere con la isoprenilación de pequeñas guanosina trifosfatasa (GTPasas) en el borde en cepillo de los osteoclastos e interrumpe la unión de los osteoclastos a la superficie del hueso, lo que detiene la resorción y promueve la muerte celular temprana. (Santora & Sharma, 2020)

Los bifosfonatos han sido los fármacos más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis. Estos agentes están aprobados para la prevención posmenopáusica, y son

una opción de tratamiento de primera línea para aquellos que cumplen con los criterios de tratamiento farmacológico. Varios bifosfonatos, incluyendo alendronato, risendronato y ácido zolendróico intravenoso, son muy eficaces con reducciones demostradas en el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales. El ibandronato sólo ha demostrado reducciones en el riesgo de fracturas vertebrales. (Anthamatten & Parish, 2019)

Existen varias contraindicaciones y precauciones a considerar con esta clase de medicamentos. La función renal (creatinina sérica, tasa de filtración glomerular y aclaramiento de creatinina) así como el calcio sérico deben evaluarse al inicio y periódicamente para garantizar que no haya cambios en su estado, y antes de la infusión intravenosa de ácido zoledrónico. Se deben evitar los bifosfonatos para personas que no pueden seguir los requisitos de prescripción o con antecedentes de enfermedad gastrointestinal superior o esofágica, anomalías esofágicas funcionales que afecten el tránsito, afecciones gastrointestinales que afectan la absorción (como bypass, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn), hipocalcemia o insuficiencia renal avanzada (tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min). (Anthamatten & Parish, 2019)

3.1.1 Alendronato

El alendronato está aprobado por la FDA para la prevención (tabletas de 5 mg al día y 35 mg a la semana) y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (tableta de 10 mg al día, tableta de 70 mg a la semana, tableta de 70 mg a la semana con 2800 unidades o 5600 unidades de vitamina D3 y comprimido efervescente de 70 mg). El alendronato está aprobado como tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres que toman glucocorticoides. (LeBoff et al., 2022)

El alendronato reduce la incidencia de fracturas de columna y cadera en aproximadamente un 50 % en 3 años en pacientes con fractura vertebral previa y en

pacientes con T score de cadera diagnóstica de osteoporosis. Reduce la incidencia de fracturas vertebrales en un 48% en 3 años en pacientes sin fractura vertebral previa (LeBoff et al., 2022).

La eficacia del alendronato como agente antirresortivo fue establecida por el Fracture Intervention Trial (FIT), fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 11 centros en los Estados Unidos con un centro coordinador en la Universidad de California, San Francisco (Vandenbroucke et al., 2017a). Un análisis post hoc del estudio FIT realizado por Ensrud et al, evaluó la eficacia antifractura del alendronato en mujeres posmenopáusicas con el mayor riesgo de fractura. Este análisis incluyó un subgrupo de pacientes de 75 años de edad (rango = 75 a 82 años). Después de 3 años, el alendronato redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral en un 38% (riesgo relativo [RR] =0,62; IC del 95% =0,41–0,94) en mujeres de 75 años de edad, en comparación con el 51% en la población más joven (RR =0,49; IC del 95% =0,35–0,68). Para prevenir una nueva fractura vertebral, 8 mujeres de 75 años de edad necesitaron ser tratadas con alendronato en comparación con 9 mujeres de menos de 75 años. (Vandenbroucke et al., 2017)

El análisis post hoc del estudio FIT realizado por Ensrud et al., fue seguido por otro estudio post hoc, que incluyó 3658 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, entre los 55 a 80 años de edad al inicio del estudio. Los pacientes fueron tratados con placebo o con alendronato en una dosis diaria de 5 mg durante 2 años, seguido de 10 mg durante 1 a 2,5 años adicionales, y se les monitorizó para detectar fracturas clínicas. El objetivo de este análisis realizado por Hochberg et al., fue calcular las tasas de fracturas específicas por edad por grupo de tratamiento (de 55 a 65 años, de 65 a 70 años, de 70 a 75 años y de 75 a 85 años). Se observó que las reducciones del riesgo relativo de fracturas clínicas de cadera, columna y muñeca fueron constantes en todos los grupos de edad, sin evidencia de una disminución en edades más avanzadas. Específicamente, el alendronato redujo el riesgo de fractura clínica en un 53% en la cadera (riesgo relativo [RR] 0,47; IC 95% 0,27–0,81; $p < 0,01$), un 45% en la columna (RR 0,55; IC 95% 0,37–0,83; $p < 0,01$), y 31% en la muñeca (RR 0,69; IC 95% 0,50–0,98; $p < 0,01$).

0,038). Además, el alendronato produjo una reducción significativa del riesgo del 40 % (RR 0,60; IC 95 % 0,47–0,77; $p < 0,01$) para el evento compuesto de fracturas clínicas de cadera, columna y muñeca. La reducción del riesgo absoluto con el tratamiento con alendronato aumentó con la edad debido al aumento del riesgo de fractura relacionado con la edad en el grupo de placebo. (Bouvard et al., 2021)

Un estudio de Axelsson et al demostró que el tratamiento con alendronato en pacientes con una edad media de $82,4 \pm 8,3$ años con una fractura previa se asociaba con una reducción del riesgo de fractura de cadera (HR = 0,72; IC 95 % = 0,61–0,85; $P < 0,001$). La reducción del riesgo de fractura de cadera se mantuvo en todos los cuartiles de edad, y la reducción del riesgo absoluto a los 5 años aumentó sustancialmente por cuartil de edad. Estos resultados ilustraron que el alendronato es un tratamiento eficaz para la osteoporosis en los ancianos con una reducción comprobada de las fracturas vertebrales y de cadera y también indicaron que los ancianos que tienen un mayor riesgo inicial de fractura se benefician aún más del tratamiento osteoporótico que las personas más jóvenes. (Axelsson et al., 2017)

Las tabletas orales de alendronato deben tomarse al menos 30 minutos antes de la primera comida, bebida o medicamento del día con agua corriente únicamente. Las tabletas deben tragarse enteras con un vaso lleno de agua (6 a 8 oz). El alendronato efervescente debe disolverse en 4 oz de agua a temperatura ambiente y tomarse con el estómago vacío a primera hora de la mañana. Los pacientes deben permanecer erguidos y no comer ni beber nada durante los 30 minutos siguientes a la ingestión. (Camacho et al., 2020)

Los efectos secundarios son similares para todos los bifosfonatos orales e incluyen problemas gastrointestinales como esofagitis, reflujo gastroesofágico y casos raros de fracturas atípicas de fémur y osteonecrosis de la mandíbula. Cuando se analiza el riesgo de estos dos con adultos de alto riesgo, es importante dejar claro que el riesgo de fractura asociado con no tratar excede con creces el riesgo de estos efectos adversos inusuales del tratamiento. Se ha documentado uveítis anterior y epiescleritis. Pueden

causar o exacerbar la hipocalcemia y, por lo tanto, la hipocalcemia debe corregirse antes de iniciar el tratamiento. Todos los bifosfonatos pueden afectar la función renal y están contraindicados en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min. (Camacho et al., 2020)

3.1.2 Ibandronato

La FDA aprobó el ibandronato oral e intravenoso para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (comprimido de 150 mg al mes y 3 mg cada 3 meses mediante inyección intravenosa). El ibandronato oral también está aprobado para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Un estudio del 2004 realizado en 149 pacientes, evidencia que el ibandronato reduce la incidencia de fracturas vertebrales en 3 años: 9,6% (IC del 95%, 7,5-11,7) para el grupo placebo, 4,7% (IC del 95%, 3,2-6,2) y 4,9% (IC del 95%, 3,4-6,4) para los grupos de ibandronato de uso diario e intermitente, respectivamente. Las reducciones del riesgo relativo en comparación con placebo fueron del 62% (p 0,0001; IC del 95%: 41-75) y del 50% (p 0,0006; IC del 95%: 26-66) para los grupos diario e intermitente, respectivamente, después de 3 años. Se ha demostrado que el efecto del ibandronato sobre el riesgo de fractura no vertebral dependió de la DMO basal del cuello femoral. Se observó una interacción entre el efecto del tratamiento sobre las fracturas no vertebrales y una DMO basal del cuello femoral superior e inferior a una puntuación T de 3,0 (p = 0,0027). Un análisis posterior mostró una reducción relativa del riesgo de fracturas no vertebrales con el ibandronato oral diario e intermitente (69 % [p = 0,013] y 37 % [p = 0,22], respectivamente) en pacientes con una DMO basal del cuello femoral de 3,0. (Chesnut et al., 2004)

El ibandronato oral se debe tomar con el estómago vacío, a primera hora de la mañana, con 8 onzas de agua corriente (ningún otro líquido). Las tabletas deben tragarse enteras con un vaso lleno de agua (6 a 8 oz). Después de tomar ibandronato, los pacientes deben permanecer erguidos y esperar al menos 60 minutos antes de comer, beber o tomar cualquier otro medicamento. El ibandronato intravenoso,

3 mg/3 ml en jeringa precargada se administra durante 15 a 30s una vez cada 3 meses. Se debe controlar la creatinina sérica antes de cada inyección. (LeBoff et al., 2022)

3.1.3 Risendronato

El risendronato de sodio está aprobado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (comprimido diario de 5 mg, comprimido semanal de 35 mg, comprimido semanal de liberación retardada de 35 mg, comprimidos de 75 mg tomados dos días consecutivos cada mes y comprimido de 150 mg tomado mensualmente). Está aprobado para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y para prevenir y tratar la osteoporosis en hombres y mujeres que están iniciando o tomando glucocorticoides. (Riancho et al., 2022)

En comparación con el placebo, el risendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales en un 39%, de fracturas de cadera en un 27% y de fracturas no vertebrales en un 22%. Se produjo una reducción significativa del riesgo dentro del año de tratamiento en pacientes con una fractura vertebral previa (Riancho et al., 2022).

En 1999 y 2000, los ensayos Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT), VERT – Norteamérica (VERT-NA) y VERT - Multinational (VERT-MN) demostraron la eficacia del risedronato para prevenir fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con una o más fracturas vertebrales prevalentes (edad media = ~70 años). (Vandenbroucke et al., 2017)

En 2001, el ensayo Hip Intervention Program investigó el efecto del risedronato sobre el riesgo de fractura de cadera en dos brazos diferentes, de los cuales el primer brazo incluía mujeres posmenopáusicas con una edad media de 74 años. El segundo grupo del ensayo Hip Intervention Program incluyó a 3886 mujeres, de 80 años de edad (edad media = 83 años), con al menos un factor de riesgo no esquelético de fractura de cadera (p. ej., trastorno de marcha o riesgo de caídas) o una DMO baja en el cuello femoral. Después de 3 años, no se observó una reducción significativa en el riesgo de

fracturas de cadera (RR =0,8; IC 95% =0,6-1,2; P = 0,35). Es de destacar que la mayoría (58%) de los participantes fueron seleccionados en función de la presencia de un factor de riesgo no esquelético, mientras que solo el 16% de ellos fueron seleccionados en función de una DMO baja. (Vandenbroucke et al., 2017)

Un segundo estudio centrado en las personas mayores fue un análisis conjunto de los ensayos VERT-NA, VERT-MN e Hip Intervention Program realizado por Boonen et al. Este análisis incluyó a 1392 mujeres de 80 años o más (edad media = 83 años) con osteoporosis (puntuación T -2,5 o al menos una fractura vertebral prevalente). El riesgo de fracturas vertebrales se redujo en un 81% (HR = 0,19; 95% IC = 0,09-0,40; P <0,001) después de 1 año y en un 44 % (HR = 0,56; IC del 95 % = 0,39-0,81; P = 0,003) después de 3 años. Para las fracturas no vertebrales la incidencia no fue significativamente diferente en el grupo de tratamiento y en el grupo de placebo (P = 0,66). (Bouvard et al., 2021)

Esta diferencia en el beneficio para las fracturas vertebrales versus no vertebrales en los ancianos en los análisis de McClung et al., y Boonen et al podría explicarse por el hecho de que los bifosfonatos impactan en la DMO, como lo demuestra la reducción significativa de las fracturas vertebrales. Sin embargo, los bifosfonatos no tienen impacto sobre los factores de riesgo no esqueléticos de fracturas, como alteraciones de la marcha, alteración del equilibrio y riesgo de caídas. (Bouvard et al., 2021)

El risendronato oral debe tomarse con el estómago vacío, a primera hora de la mañana, con 8 oz de agua corriente (ningún otro líquido). Las tabletas deben tragarse enteras con un vaso lleno de agua (6 a 8 oz). Después de tomar risedronato, los pacientes deben permanecer erguidos y esperar al menos 30 minutos antes de comer, beber o tomar cualquier otro medicamento. El risedronato oral de liberación retardada no se toma en con el estómago vacío, pero directamente después del desayuno con ≥ 4 oz de agua corriente (ningún otro líquido). Los pacientes deben permanecer erguidos (sentados o de pie) durante al menos 30 minutos. (LeBoff et al., 2022)

3.1.4 Ácido zolendrónico

El ácido zolendrónico intravenoso es un bifosfonato de alta potencia que contiene nitrógeno, se administra una vez al año y reduce significativamente el riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y fractura reciente de cadera por traumatismo leve. In vitro, el ácido zolendrónico tiene la mayor afinidad por la hidroxiapatita en comparación con el alendronato, el ibandronato y el risendronato. Investigaciones recientes han indicado que el ácido zolendrónico aumenta la función muscular e incluso la masa muscular en ratones sanos sometidos a quimioterapia, pero su efecto sobre la sarcopenia aún no se ha confirmado en humanos. En consecuencia, se intenta investigar el efecto del ácido zolendrónico sobre la masa muscular en pacientes con osteoporosis. (C.-F. Huang et al., 2021)

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo de casos y controles, en donde la densidad ósea de la columna lumbar y las caderas se midió mediante DXA. La DXA también se utilizó para evaluar el tejido blando magro apendicular (TBMA, que es la suma del tejido blando magro de brazos y piernas) y el índice muscular esquelético apendicular (IMEA, que se calcula como TBMA dividido por la altura al cuadrado). Este estudio incluyó a 1418 individuos con osteoporosis [puntuación T de $\leq -2,5$ obtenida a partir de pruebas de DMO en la columna lumbar, el cuello del fémur o la cadera total] en el condado de Yilan, Taiwán, entre mayo de 2013 y abril de 2020. (C.-F. Huang et al., 2021)

Tras excluir a los pacientes que utilizaban otros fármacos anti osteoporóticos o alfacalcidol, a los que recibían medicación específica, como inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y beta antagonista, y a los evaluados mediante DXA repetida durante menos de 3 años o más de 5 años, se eligió un grupo de investigación de 113 pacientes que recibieron una infusión de 5 mg de ácido zolendrónico una vez al año durante tres años y fueron evaluados mediante DXA, así como un grupo de control de 118 individuos que no recibieron ningún medicamento anti osteoporótico durante

tres años y fueron evaluados de forma similar mediante DXA. Se comparó el cambio en la masa muscular y la densidad mineral ósea a lo largo de tres años tras ajustar la altura y el peso, así como el valor basal de cada elemento. El grupo de investigación mejoró significativamente en TBMA, IMEA y DMO. Además, según una comparación de los cambios en la masa muscular y la DMO después de tres años, los niveles de mejora en TBMA e IMEA se correlacionaron positivamente con la DMO en la población tratada con ácido zolendrónico ($r=0,227$, $P=0,02$), mientras que, en el grupo de control, las cantidades de cambio en TBMA e IMEA no se asociaron con la DMO ($r=0,119$, $P=0,10$). (C.-F. Huang et al., 2021)

Otro estudio examinó el efecto del ácido zolendrónico en los índices de masa muscular, incluida la TBMA e IMEA en una cohorte de mujeres mayores con osteoporosis que eran residentes en comunidades de cuidados a largo plazo. Se realizó un análisis secundario de un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 2 años de duración, donde participaron sesenta y dos mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Las participantes recibieron una infusión de 5 mg de ácido zolendrónico o placebo, una vez al inicio del estudio. Se midieron TBMA, IMEA, DMO total de cadera y la DMO de la columna vertebral en 6, 12 y 24 meses. (Haeri et al., 2022)

Las participantes tenían una media de edad de 86,7 años y un IMC de 27,4 kg/m². No hubo diferencias significativas en el cambio con respecto al valor inicial entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo en IMEA: (-0,15 frente a -0,02; $p = 0,541$) y (-0,17 frente a 0,001; $p = 0,315$) y (-0,29 vs -0,19, $p = 0,646$) o TBMA: (-0,38 vs -0,09, $p = 0,455$) y (-0,45 vs -0,005, $p = 0,216$) y (-0,70 vs -0,48, $p = 0,553$) a los 6, 12 y 24 meses respectivamente. Además, tras ajustar por un posible factor de confusión, el IMEA o el TBMA no presentaron mejoras significativas con respecto al valor basal a los 6, 12 y 24 meses ni en el grupo de tratamiento ni en el de placebo. Sin embargo, hubo mejoras significativas en la DMO en el total de la cadera y la columna vertebral en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo en los tres puntos temporales. A manera de conclusión del estudio; entre las mujeres de edad avanzada residentes en

centros de cuidados a largo plazo, una dosis única de ácido zoledrónico no aumentó la IMEA o TBMA, a pesar de mejorar la DMO en el total de la cadera y la columna vertebral en el seguimiento de 2 años. (Haeri et al., 2022)

3.2 Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el RANKL (receptor activador del ligando del factor nuclear- κ B). La unión del RANKL al receptor RANK de los osteoclastos es responsable de su activación, diferenciación y acción osteoclástica. Al bloquear el RANKL, el Denosumab bloquea la activación de los osteoclastos y provoca un aumento de la DMO. Se ha propuesto que el Denosumab también actúa sobre el músculo mediante el bloqueo de RANK/RANKL. En estudios no clínicos, el bloqueo de RANK/RANKL ha demostrado mejorar la función muscular. (Fátima et al., 2019)

El ensayo FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 months) aportó pruebas de la eficacia del denosumab. Los resultados del ensayo FREEDOM indicaron que el tratamiento con denosumab redujo el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera durante 36 meses. También se observó que el grupo tratado con denosumab experimentó menos caídas (4,5%) en comparación con el grupo no tratado (5,7%) ($p = 0,02$). Esto llevó a seguir investigando el efecto del denosumab sobre la fuerza muscular. Un estudio reciente de Bonnet et al. probó el efecto del denosumab en animales y humanos (mujeres posmenopáusicas); los autores informaron que el RANKL se deteriora, mientras que su inhibidor mejora la fuerza muscular en pacientes osteoporóticos. El Denosumab aumentó la masa magra apendicular y la fuerza de prensión manual ($0,66 \pm 2,2$ kg y $3,22 \pm 10,0$ kg, respectivamente, frente a $-0,06 \pm 0,39$ kg y $-0,07 \pm 6,6$ kg con bifosfonatos; y $-0,36 \pm 1,03$ kg y $-1,39 \pm 2,4$ kg, respectivamente, en el grupo sin tratamiento, ambos valores $P < 0,05$). Los cambios en la masa magra apendicular y la fuerza de prensión manual se correlacionaron estrechamente con los cambios en la DMO de la columna lumbar ($r^2 =$

0,82 y $r^2 = 0,81$, ambos valores $P < 0,001$) en el grupo Dmab, pero no en los otros grupos. Se concluye que, además de su papel como tratamiento para la osteoporosis, el denosumab podría representar un enfoque terapéutico novedoso para la sarcopenia y, por tanto, para la osteosarcopenia. (Fátima et al., 2019)

En un estudio en el que se administró denosumab o un bisfosfonato a mujeres frágiles con osteosarcopenia, se encontró que las mujeres tratadas con denosumab habían aumentado la masa magra apendicular ($0,66 \pm 2,2$ kg) y la fuerza de prensión manual ($3,22 \pm 10,0$ kg), en comparación con ningún tratamiento ($-0,36 \pm 1,03$ kg y $-1,39 \pm 2,4$ kg, respectivamente; $p < 0,05$), pero no se observaron cambios en las mujeres tratadas con bisfosfonatos, por lo que el manejo con denosumab podría representar un enfoque terapéutico novedoso para la sarcopenia. (Ariza Galindo et al., 2022)

Otro ensayo comparó el denosumab con el ácido zoledrónico en mujeres con sarcopenia durante un periodo de 3 años. Las que recibieron denosumab experimentaron un aumento significativo de la fuerza de prensión de la mano y de la masa corporal magra, mientras que el tratamiento con bifosfonato no produjo ningún cambio en estas medidas. Más recientemente, en un estudio no aleatorizado de adultos mayores que vivían en la comunidad y acudían a una clínica de caídas y fracturas, el tratamiento con denosumab mejoró el equilibrio, el miedo a las caídas y la función física, mientras que el ácido zolendrónico no lo hizo. Estos resultados son prometedores; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y determinar el impacto del denosumab en las caídas y fracturas de pacientes osteosarcopénicos. (Kirk et al., 2020)

Se realizó un estudio cuyo objetivo fue evaluar si el denosumab tiene un efecto dual único tanto en el hueso como en el músculo en comparación con otros agentes antirresortivos y su eficacia en el periodo de seguimiento posterior a la finalización del tratamiento en comparación con otros agentes antirresortivos. Se incluyeron ciento treinta y cinco pacientes diagnosticados con osteoporosis a los que se prescribió

denosumab y quienes se compararon con un grupo de control de 272 pacientes estratificados en 2 subgrupos: 136 a los que se prescribió alendronato y 136 a los que se prescribió zoledronato. Se evaluó la DMO de todos los pacientes, el riesgo de caídas, riesgo de fractura (por medio de FRAX) y medidas de sarcopenia. Todos fueron reevaluados tras 5 años de tratamiento con denosumab/alendronato y 3 años con zoledronato, y 1 año después de interrumpir el tratamiento de la osteoporosis. Como resultado, no hubo diferencias demográficas basales significativas entre los 3 grupos. Al finalizar el tratamiento de 5 años con denosumab, se observó una disminución significativa del riesgo de caídas ($p = 0,001$) y mejoras significativas en todas las medidas de sarcopenia ($p = 0,01$). Un año después de la interrupción del tratamiento con denosumab, se observó un empeoramiento significativo tanto del riesgo de caídas como de las medidas de sarcopenia ($p = 0,01$). (Miedany et al., 2021)

3.3 Teriparatida

La teriparatida es un análogo de PTH humana recombinante que comprende los primeros 34 aminoácidos del extremo N-terminal de la PTH. La PTH es una hormona clave en la regulación del metabolismo del calcio y el fosfato en el cuerpo. Actúa principalmente en los riñones para aumentar la reabsorción de calcio y en los huesos para estimular la resorción ósea, liberando así el calcio almacenado en hueso al torrente sanguíneo. El tratamiento con teriparatida aumenta notablemente la formación ósea, pero debido a la estimulación posterior de los osteoclastos por parte de los osteoblastos, se produce un aumento secundario en la resorción ósea. (Hattersley et al., 2016)

La teriparatida es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura (antecedentes de fractura osteoporótica, múltiples factores de riesgo de fractura o fracaso/intolerancia a otras terapias disponibles para la osteoporosis). La FDA aprobó una indicación ampliada de teriparatida para el tratamiento de osteoporosis asociada a terapia con

glucocorticoides sistémicos sostenidos (≥ 5 mg/día de prednisona). Aunque su uso se ha centrado históricamente en el tratamiento de la osteoporosis, su potencial impacto en la osteosarcopenia está siendo explorado debido a los efectos beneficiosos sobre el metabolismo óseo y su posible influencia indirecta en la salud muscular. (Reid & Billington, 2022).

Teriparatida se administra en forma de inyección subcutánea de 20 μ g de forma diaria. Cuando se interrumpe el tratamiento, la pérdida ósea puede ser rápida y se deben considerar agentes alternativos para mantener la DMO. La duración del tratamiento era previamente restringido a 24 meses, pero esto se cambió recientemente para abrir la posibilidad de un tratamiento más prolongado en pacientes de alto riesgo, según la FDA el uso de teriparatida durante más de 2 años sólo debe considerarse si el paciente sigue teniendo o ha vuelto a tener un alto riesgo de fractura. (LeBoff et al., 2022)

La teriparatida reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 65-77%, (IC 95% de 0,22 a 0,55), y fracturas no vertebrales entre 35-53% (IC 95% de 0,25 a 0,86) en pacientes con osteoporosis, después de un promedio de 18 meses de tratamiento. Es importante seguir el tratamiento posterior a teriparatida con un agente antirresortivo, generalmente un bifosfonato o denosumab, para mantener o aumentar aún más la DMO. (LeBoff et al., 2022)

El estudio pivotal de teriparatida es The Fracture Prevention Trial. Fue un estudio doble ciego de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales asignadas al azar a auto inyecciones subcutáneas diarias de teriparatida (20 o 40 μ g de hormona paratiroidea) (N= 541) o placebo (N= 544), con una edad media = 69,5 años, durante un seguimiento de 21 meses. Además del fármaco del estudio, los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D durante el transcurso del estudio. Se produjeron nuevas fracturas vertebrales en el 14% de las mujeres del grupo de placebo y en el 5% y el 4%, respectivamente, de las mujeres de los grupos de 20 μ g y 40 μ g de hormona paratiroidea; los riesgos relativos respectivos de fractura en los

grupos de 20 µg y 40 µg, en comparación con el grupo de placebo, fueron 0,35 y 0,31 (intervalos de confianza del 95%, 0,22 a 0,55 y 0,19 a 0,50). Se produjeron nuevas fracturas por fragilidad no vertebral en el 6% de las mujeres del grupo de placebo y en el 3% de las de cada grupo de hormona paratiroidea (riesgo relativo, 0,47 y 0,46, respectivamente [intervalos de confianza del 95 por ciento, 0,25 a 0,88 y 0,25 a 0,86]) . Comparado con placebo, ambas dosis aumentaron la DMO en columna lumbar y cuello femoral. (Vandenbroucke et al., 2017)

Aunque la teriparatida y el ejercicio pueden mejorar la osteoporosis, la atrofia muscular y el metabolismo de las grasas durante el envejecimiento, los efectos del tratamiento con una combinación de teriparatida y ejercicio sobre estos factores siguen sin estar claros (Vandenbroucke et al., 2017).

3.4 Hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina

La GH es la base del crecimiento fisiológico humano. La GH depende de su portador el IGF-1 para actuar fisiológica y terapéuticamente. El envejecimiento normal se asocia a una disminución de los niveles de hormona del crecimiento y de IGF-1. Como también está relacionada con el desarrollo muscular, la GH surgió como una terapéutica potencial contra la sarcopenia. Bian et al., en una cohorte de 3276 pacientes ancianos, evaluaron que tanto las concentraciones séricas de GH como de IGF-1 estaban asociadas con la sarcopenia. En este estudio, la masa muscular esquelética apendicular de los ancianos se correlacionó positivamente con la GH y el IGF-1, pero negativamente con el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). (Mellen et al., 2023)

Estudios han indicado que la deficiencia de GH puede conducir a un aumento de los niveles de miostatina, que es un factor atrófico, con disociación en los efectos autocrinos de IGF-1 sobre la síntesis de proteínas de los músculos. Se trata de fenómenos pro sarcopénicos. En adultos con el virus de la inmunodeficiencia humana, Adrián et al., evaluaron el papel de la tesamorelina, un análogo de la hormona liberadora

de GH, en la masa muscular. Los resultados mostraron que, entre los pacientes tratados con una disminución clínicamente significativa del tejido adiposo visceral, la tesamorelina aumentaba eficazmente la densidad y el área de los músculos esqueléticos, acciones todas ellas antisarcopénicas. (Mellen et al., 2023)

La eficacia de la hormona del crecimiento en el tratamiento de la osteoporosis se ha estudiado en numerosos ensayos clínicos. Un metaanálisis reciente de siete ensayos clínicos aleatorizados y un ensayo de extensión sugirió que podría tener un papel en la prevención de fracturas en la osteoporosis postmenopáusica, aunque no ha demostrado un efecto positivo en la DMO. (Fátima et al., 2019) Siete estudios asignaron aleatoriamente a 272 mujeres posmenopáusicas, de 61 a 69 años, a GH o control, durante 6 a 24 meses, y el octavo fue un ensayo de extensión. A excepción de un estudio, todas las mujeres recibieron terapias concurrentes para la osteoporosis. No se observó un efecto significativo de la GH, en comparación con el control, sobre la DMO en la columna lumbar (diferencia de medias ponderada DMP = -0,01 [-0,04, 0,02]), cadera total (DMP = 0 [-0,05, 0,06]) o cuello femoral (DMP = 0 [-0,03, 0,04]). De igual manera, no se observó ningún efecto sobre el contenido mineral óseo. La GH aumentó significativamente el marcador de formación ósea, propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I (DMP = 14,03 [2,68, 25,38]). Los pacientes que recibieron GH presentaron una disminución significativa del riesgo de fractura en comparación con el grupo control (RR = 0,63 [0,46, 0,87]). Los eventos adversos notificados no fueron graves, y se relacionaron principalmente con retención de líquidos. (Barake et al., 2018)

En 1990 se describió por primera vez que los niveles bajos de hormona de crecimiento contribuyen a una disminución de la masa corporal magra y a un aumento del tejido adiposo; sin embargo, desde entonces, no se ha podido demostrar un beneficio consistente en la mejora de la masa o la función muscular. Además, hay que tener en cuenta varios efectos secundarios, como el síndrome del túnel carpiano, la ginecomastia, el dolor articular y muscular, la hiperglucemia. Del mismo modo, existen pocos datos sobre el papel de la IGF-1 en la sarcopenia. La IGF-1 también se asocia a

múltiples efectos secundarios como: miositis, hipotensión ortostática y ginecomastia. (Fátima et al., 2019)

3.5 Grelina y análogos

La grelina (inductora de la liberación de la hormona del crecimiento), un polipéptido liberador de la hormona del crecimiento (GH), está formada por 28 aminoácidos y se secreta principalmente en las células entero-endocrinas del estómago. Se encuentra tanto en forma asilada como no asilada. Se une al receptor segretagogo de la GH (antes conocido como GHSR-1) y estimula el apetito a través de la activación del neuropéptido Y (NY) en el hipotálamo y ayuda a regular el peso corporal. En los músculos esqueléticos, controla el desgaste muscular regulando a la baja la expresión del ARNm del TNF sin mostrar efectos significativos en el ARNm del IGF-1 en el músculo gastrocnemio en un modelo de lesión inducida por quemaduras. (Dutt et al., 2015)

El péptido precursor de la grelina (desacil grelina, DAG) también tiene un efecto regulador sobre la atrofia del músculo esquelético inducida por TNF e IFN. Un estudio muestra que el DAG atenúa la reducción inducida por citocinas en la fosforilación de Akt, FoxO1 y la glucógeno sintasa quinasa-3 beta (GSK3) en los miotubos C2C12. Además de esto, DAG también inhibe la activación de NF- κ B y regula negativamente la expresión de ARNm de atrogina1/MuRF1. En la caquexia inducida por adenocarcinoma de pulmón, el tratamiento con grelina suprimió la inflamación al prevenir la inducción de TNF, IL-1, IL-6 y proteína C reactiva. Además, también mejoró el desgaste del músculo esquelético al reducir las expresiones de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 fosforilada (p-p38MAPK), NF- κ B activado, FoxO1, MuRF1 y atrogina en los lisados de músculo esquelético de ratones portadores de tumores. De manera similar a su efecto en la caquexia por cáncer, la grelina ha mostrado resultados positivos en la regulación de la pérdida de masa muscular esquelética en la enfermedad renal crónica al mejorar la capacidad oxidativa mitocondrial y la fosforilación de Akt. Estos cambios no sólo mejoran la sensibilidad a la insulina, sino que también favorecen el anabolismo del músculo esquelético. (Dutt et al., 2015)

En un estudio clínico que incluyó el tratamiento con grelina durante tres semanas de pacientes caquéticos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca crónica, se observó un aumento del peso corporal medio (49,3 +/- 3,6 a 50,3 +/- 3,8 kg; $p < 0,05$) y de la fuerza muscular aumentando significativamente la carga de trabajo máxima y el consumo de oxígeno máximo durante el ejercicio (739 +/- 127 a 801 +/- 126 mL/min; $P 0,05$). En otro modelo de desgaste muscular (atrofia muscular inducida por descarga), la administración de grelina aumentó de forma aguda la hormona de crecimiento plasmática y amplificó la fosforilación del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT5), lo que aumenta la expresión del ARNm de IGF-1 en el músculo plantar. Este estudio ilustra que la grelina alivia la atrofia muscular al estimular el eje GH-STAT5-IGF-1 en el músculo atrofiado. Aunque la grelina desempeña un papel fundamental en la estimulación del apetito, el aumento de la masa corporal y la prevención del catabolismo muscular, su eficacia clínica es limitada debido a su vida media (30 min) y a la vía de administración (intravenosa). (Dutt et al., 2015)

Además, un agonista del receptor de grelina, el clorhidrato de anamorelina, también ha demostrado su efecto positivo en pacientes con anorexia-caquexia por cáncer al aumentar el nivel de GH, IGF-1 y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3), lo que conduce a un aumento del apetito y la masa corporal. Además, tiene una vida media mejor (7-12 h) en comparación con la grelina (0,5 h). Aunque los resultados de este fármaco son bastante prometedores para el tratamiento de la caquexia, aún se requieren más estudios controlados con un tamaño de muestra grande para comprender su eficacia y seguridad. (Dutt et al., 2015)

Se comunicaron resultados prometedores con capromorelina (otro análogo de grelina) en sujetos de 65 a 84 años, con riesgo de deterioro funcional (velocidad de marcha lenta, escasa fuerza de prensión de la mano, al menos una limitación en AIVD, o haber sufrido dos o más caídas en los dos últimos años) y tratados durante 1 año con este agente. Un total de 395 hombres y mujeres de entre 65 y 84 años fueron aleatorizados para un tratamiento de 2 años en cuatro grupos de dosificación (10 mg

tres veces por semana, 3 mg dos veces al día, 10 mg cada noche y 10 mg dos veces al día) o placebo. Aunque el estudio se interrumpió prematuramente según los criterios predeterminados de efecto del tratamiento, 315 sujetos completaron 6 meses de tratamiento y 284 12 meses. Ese trabajo confirmó un aumento de la masa corporal de 1,4 kg (DXA) y, contrariamente a hallazgos anteriores, observó una mejora significativa de los rendimientos funcionales, como caminar en tándem, subir escaleras con potencia, así como una tendencia a mejorar la prueba de caminar 6 minutos y la prueba de levantarse de la silla en cinco repeticiones, a los 12 meses.

Se observó un aumento sostenido, relacionado con la dosis, en las concentraciones de IGF-I en todos los grupos de tratamiento activo. Cada dosis de capromorelina provocó un aumento en la GH nocturna máxima, que fue mayor con la dosis menos frecuente. A los 6 meses, el peso corporal aumentó 1,4 kg en los sujetos que recibieron capromorelina y disminuyó 0,2 kg en los que recibieron placebo ($p = 0,006$). La masa corporal magra aumentó 1,4 kg frente a 0,3 kg ($p = 0,001$), y la marcha en tándem mejoró 0,9 s ($p = 0,02$) en los grupos de tratamiento agrupados frente a placebo. A los 12 meses, también mejoró la capacidad para subir escaleras ($p = 0,04$). Los eventos adversos incluyeron fatiga, insomnio y pequeños aumentos en la glucemia en ayunas, la hemoglobina glucosilada y los índices de resistencia a la insulina. La magnitud de la mejora fue, en general, modesta. (Rolland et al., 2023)(White et al., 2009)

A diferencia de estudios anteriores realizados con sujetos robustos, la mejora en el rendimiento funcional observada en el estudio de White et al. podría explicarse por el reclutamiento de sujetos frágiles. La inclusión de sujetos sanos en ensayos de intervención expone a un riesgo de efecto techo en las pruebas de rendimiento físico. Aunque no se realizó bajo la indicación de sarcopenia, los resultados del estudio de White et al. sugieren que los sujetos sarcopénicos, que a menudo son frágiles y están en riesgo de declive funcional, podrían beneficiarse potencialmente de este enfoque terapéutico. En los ensayos clínicos descritos no se notificaron efectos adversos graves, pero se observó un aumento estadísticamente significativo de la glucemia en ayunas y

una disminución de la sensibilidad a la insulina en el grupo de tratamiento. Quedan por realizar estudios clínicos confirmatorios para determinar la seguridad y el beneficio de los miméticos o agonistas de la grelina en adultos mayores, especialmente en pacientes sarcopénicos. (Rolland et al., 2023a)

3.6 Testosterona

Los niveles de testosterona disminuyen con la edad y se considera una causa importante de osteosarcopenia. Aunque los resultados de los ensayos clínicos sobre el efecto de la administración de testosterona en la masa ósea y muscular y en la reducción de los acontecimientos adversos (caídas y fracturas) han sido en su mayoría decepcionantes, los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos (por sus siglas en inglés, SARM), que podrían tener un efecto en la sarcopenia, también podrían tener un efecto sincrónico en el hueso osteoporótico. (Kirk et al., 2019)

La disminución progresiva del 1 al 2 % anual del nivel de testosterona en sangre observada después de los 30 años puede estar asociada con síntomas clínicos de hipogonadismo, entre los que se encuentran la disminución de la masa muscular, la fuerza y el rendimiento físico. La testosterona se considera un determinante principal del mantenimiento de la masa y la función muscular durante el envejecimiento, sin embargo, ningún estudio sobre la suplementación con testosterona se ha dirigido específicamente a la sarcopenia o a los pacientes osteosarcopénicos. Por lo tanto, aún queda por determinar la eficacia y la seguridad de la suplementación con testosterona en el contexto de la sarcopenia. (Rolland et al., 2023b)

Muchas personas mayores tienen niveles de testosterona en sangre bajos o inferiores a lo normal (≤ 300 ng/dL). Esto se ha asociado a una pérdida de masa muscular. Además, se ha demostrado que la sustitución de testosterona en hombres mayores aumenta la masa muscular y, en menor medida, la fuerza de forma dosis-dependiente, independientemente del ejercicio. También en los resultados funcionales

y los ingresos hospitalarios, la sustitución de testosterona ha demostrado sus beneficios en hombres mayores vulnerables (frágiles, desnutridos o con movilidad limitada). (De Spiegeleer et al., 2016)

En los últimos años se han publicado varias revisiones y meta análisis de ensayos controlados aleatorizados que investigan el efecto de la testosterona sobre los componentes de la sarcopenia (es decir, masa muscular, fuerza y función). Cabe señalar que el diseño de los múltiples ensayos varía sustancialmente en términos de población de estudio, duración, dosis, vía de administración, formulación farmacéutica, pero también pruebas físicas evaluadas, lo que da lugar a una alta heterogeneidad. Esto disminuye las comparaciones entre estudios y limita la generalización de los hallazgos. (Rolland et al., 2023)

Los metaanálisis de Correa et al. (n = 17 estudios) y Parahiba et al., (n = 11 estudios) encontraron que la testosterona aumenta la masa y la fuerza muscular en hombres de mediana edad o mayores. Sin embargo, los resultados sobre el rendimiento físico fueron inconsistentes. Mientras que Bashin et al., en las recomendaciones más recientes de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Endocrina, indican que el tratamiento con testosterona en hombres con hipogonadismo aumenta la masa y la fuerza muscular, la Sociedad Belga de Gerontología y Geriátrica apoya que el efecto de la testosterona en hombres con niveles séricos bajos de testosterona (<200–300 ng/dl) es importante en la masa muscular, pero se considera modesto o mínimo en la fuerza muscular. La mayoría de las investigaciones, incluidas las revisiones y metaanálisis mencionados anteriormente, concluyeron que los beneficios de la testosterona en el rendimiento físico no son convincentes. Por ejemplo, Kenny et al. (5 mg de AndroGel al 1 % al día durante 12 meses) y Srinivas-Shankar et al. (50 mg de Testogel al 1 % al día durante 6 meses) no encontraron diferencias entre el grupo de testosterona y los controles en la SPPB, la prueba de bipedestación en decúbito supino y la prueba Get Up and Go o la velocidad de marcha, la prueba de caminata de 6 minutos y la prueba de rendimiento físico. Además, cuando es estadísticamente significativa, la magnitud del

efecto de la testosterona sobre los componentes de la sarcopenia varía entre los ensayos y su relevancia clínica es discutible. (Rolland et al., 2023)

En estos estudios, la prueba de marcha y equilibrio de Tinetti, la prueba de función locomotora agregada (PFLA), la prueba de caminata de 6 minutos y la prueba de rendimiento físico (PRF) mejoraron en la evaluación a los 6 meses (en comparación con el valor inicial) en el grupo tratado; sin embargo, las diferencias ajustadas entre los grupos de tratamiento no alcanzaron la significancia estadística. La puntuación del Cuestionario de Actividad Física de los Ancianos no mostró diferencias entre los grupos, mejorando ligeramente en ambos. La PRF y PFLA mostraron mayores mejoras (interacción P 0,011 y 0,004) con el tamaño del efecto de 1,65 (0,11-3,20) y 3,66 (8,52-1,20) respectivamente, en aquellos con al menos dos criterios de fragilidad. La puntuación de la PRF también mostró una mayor mejora (interacción P 0,005) con el tamaño del efecto de 1,9 (0,6-3,2) en hombres mayores (75 años). (Srinivas-Shankar et al., 2010)

La vía óptima de administración (intramuscular, transdérmica, oral) de la testosterona sigue siendo un tema de debate. Actualmente, nunca se ha investigado el efecto de las diferentes vías de administración de testosterona sobre los componentes de la sarcopenia. Sin embargo, en su metaanálisis, Skinner et al. investigaron por separado los efectos de la suplementación con testosterona intramuscular y transdérmica para la masa corporal magra y la fuerza muscular. En general, los autores confirman un aumento del 3,4 % en la masa corporal magra en los grupos de testosterona y una mejora significativa de la fuerza muscular. (Rolland et-al.,2023)

El tratamiento intramuscular resultó en una mejora de 3 a 5 veces mayor de la masa o la fuerza musculares en comparación con la formulación transdérmica. Se encontró un índice g medio (gi) mayor para la administración intramuscular (gi = 0,95; IC 95% = 0,33-1,58) que para la administración tópica (gi = 0,26; IC 95% = 0,08-0,42) u oral (gi = -0,21; IC 95% = -1,40-1,02) de testosterona. Otros investigadores también encontraron previamente un mayor aumento de la fuerza muscular para la

administración inyectada en lugar de la administración transdérmica u oral de testosterona. Aunque el metaanálisis de Parahiba et al. no confirmó este resultado, Corona et al. informó que la masa corporal magra no mejoró en los ensayos que utilizaron testosterona oral, mientras que las preparaciones transdérmicas e intramusculares mejoraron significativamente la masa corporal magra, con mejores resultados para estas últimas. (Rolland et al., 2023)

3.7 Moduladores Selectivos de los Receptores de Andrógenos (SARM)

Los SARM son moduladores sintéticos de andrógenos. La variabilidad de las proteínas reguladoras de los receptores de andrógenos de un órgano a otro permite que los SARM en estudio tengan efectos fisiológicos dirigidos específicamente al músculo esquelético, al tiempo que evitan los efectos androgénicos indeseables. Los SARM no se unen al receptor de progesterona ni al receptor de glucocorticoides. Esto elimina las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de la testosterona y abre perspectivas terapéuticas para la sarcopenia en mujeres. Se han investigado varios SARM, como la 7 α -metil-19-nortesterona (MENT o Trestolona), el Ligandrol o la Ostarina (enobosarm), pero ninguno ha sido aprobado bajo una indicación clínica por la FDA. En un estudio de fase 2 aleatorizado, Dalton et al. demostraron que 12 semanas de SARM GTx-024 (enobosarm) en 120 hombres y mujeres sanos mayores de 60 años dieron como resultado un aumento de la masa corporal magra (evaluada por DXA) de 1,3 kg, así como un mejor desempeño en la prueba de subir escaleras. (Rolland et al., 2023b)

El desgaste muscular es un componente de la sarcopenia que se suele investigar en el contexto de otras patologías (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 en 120 pacientes con cáncer mostró un aumento significativo de la masa corporal magra (evaluada mediante DXA) (pero sin cambios en la función física) en sujetos tratados durante hasta 113 días con enobosarm 1 mg (+1,5 kg, 2,1 a 12,6) o 3 mg (+1,0 kg, 4,8 a 11,5) frente a placebo (sin cambios).

Dos ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 prueban los efectos del enobosarm para prevenir el desgaste muscular (estudios POWER 1 y 2) en 641 hombres o mujeres posmenopáusicas que recibían quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Los criterios de valoración principales (definidos en colaboración con la FDA) fueron una mejora $\geq 10\%$ en la función física (potencia para subir escaleras) y ninguna pérdida de masa corporal magra (evaluada mediante DXA) en comparación con el valor inicial. Aunque la información disponible en la base de datos Clinicaltrial.gov sugiere que enobosarm mejoró la masa corporal magra, los resultados de estos ensayos aún no se han publicado. (Rolland-et-al.,2023)

En un reciente ensayo de fase II, VK5211, un SARM oral no esteroideo, mostró un aumento significativo de la masa muscular magra y una mejora no significativa en la prueba de la marcha de 6 minutos en el grupo de tratamiento a las 12 semanas. Además, el grupo de tratamiento mostró una mejora significativa en el propéptido N del procolágeno tipo 1 (P1NP), un marcador de la formación ósea; lo que sugiere un doble efecto sobre el hueso y el músculo. Se trata de una posibilidad interesante para el tratamiento potencial de la osteosarcopenia. Además, se están llevando a cabo dos ensayos importantes: «The Testosterone Trial in Older Men» y «T4DM», cuyo objetivo es aclarar el papel de la testosterona en el tratamiento de la osteosarcopenia. (Kirk et al., 2019).

En resumen, aunque el conocimiento de estas nuevas moléculas es generalmente muy fragmentado, los resultados de los estudios clínicos sobre los SARM son prometedores, en particular sobre el desgaste muscular en pacientes con enfermedades inflamatorias graves en las que la masa muscular, por sí misma, es un factor de riesgo independiente para la tolerancia al tratamiento y la supervivencia. (Rolland et al., 2023)

3.8 Anticuerpos antimiostatina

La miostatina es una de las dianas terapéuticas que se estudian en la actualidad. Esta se produce en el músculo esquelético e inhibe el crecimiento muscular. La falta de miostatina conduce a la hipertrofia muscular. En ratones, los anticuerpos antimiostatina aumentaron la masa y la fuerza muscular. La administración de proteína recombinante del receptor de miostatina, dio como resultado un aumento de la masa corporal magra y los marcadores de formación ósea en un estudio en mujeres posmenopáusicas. El anticuerpo de miostatina LY2495655 se ha relacionado con un moderado incremento de la masa y fuerza muscular. (Cedeño-Veloz et al., 2019)

En ensayos de fase II en adultos mayores (≥ 75 años) con antecedentes de caídas, los anticuerpos antimiostatina aumentaron la masa corporal magra y mejoraron ligeramente las medidas funcionales asociadas a la fuerza muscular. En cuanto a la función de los anticuerpos antimiostatina en la mejora de la salud ósea, los datos de estudios en animales indican que, en combinación con ejercicios de resistencia, estos mejoraron la masa ósea, sin embargo, este efecto no se ha confirmado en ensayos clínicos. (Fátima et al., 2019)

Se realizó un estudio para evaluar los efectos de Bimagrumab sobre la masa y la función del músculo esquelético en adultos mayores con sarcopenia y limitaciones de movilidad. Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración en cinco centros de Estados Unidos, donde participaron adultos residentes en la comunidad (N= 40) de 65 años o más con una velocidad de marcha entre 0,4 y 1,0 m/s en 4 m y un índice de músculo esquelético apendicular de 7,25 kg/m² o menos para hombres y 5,67 kg/m² o menos para mujeres. Se brindó Bimagrumab intravenoso 30 mg/kg (n= 19) o placebo (n= 21). Se realizaron mediciones de los cambios respecto al valor inicial en el volumen muscular del muslo (VMM), grasa subcutánea e intermuscular, masa corporal magra total y apendicular, fuerza de agarre, velocidad de marcha y distancia recorrida en una caminata de 6 minutos. Treinta y dos (80%) participantes completaron el estudio. (Rooks et al., 2017)

El VMM aumentó en la semana 2, se mantuvo durante todo el tratamiento y se mantuvo por encima del valor basal al final del estudio en los participantes tratados con bimagrumab, mientras que no hubo cambios con el tratamiento placebo (Semana 2: $5,15 \pm 2,19$ % vs. $0,34 \pm 2,59$ %, $p < 0,001$; Semana 4: $6,12 \pm 2,56$ % vs. $0,16 \pm 3,42$ %, $p < 0,001$; Semana 8: $8,01 \pm 3,70$ % vs. $0,35 \pm 3,32$ %, $p < 0,001$; Semana 16: $7,72 \pm 5,31$ % vs. $0,42 \pm 5,14$ %, $p < 0,001$; Semana 24: $4,80 \pm 5,81$ % vs. $1,01 \pm 4,43$ %, $p = 0,002$). Los participantes con una velocidad de marcha más lenta al inicio del estudio que recibieron bimagrumab tuvieron mejoras clínicamente significativas y estadísticamente significativas en la velocidad de la marcha (media de 0,15 m/s, $p = 0,009$) y la distancia recorrida en 6 minutos (media de 82 m, $p = 0,022$) que los que recibieron placebo en la semana 16. Los eventos adversos en el grupo de bimagrumab incluyeron síntomas musculares, acné y diarrea, la mayoría de los cuales fueron leves y se resolvieron al final del estudio. (Rooks et al., 2017)

3.9 Rapamicina y regulación del mTOR

El IGF-1 y la IL-6 desempeñan un papel importante en la interacción entre el músculo y el hueso. Se trata de importantes reguladores de la vía Akt/mTOR, que regulan la traducción del ARNm y la síntesis de proteínas en el músculo esquelético, al tiempo que regula la remodelación ósea. Por lo tanto, la modulación farmacológica de la vía Akt/mTOR podría convertirse en un nuevo enfoque para la osteosarcopenia. Teniendo en cuenta que la rapamicina es un producto natural que inhibe mTOR con gran especificidad y regula al mismo tiempo otros procesos afectados por el envejecimiento, como la autofagia y la apoptosis, que también son muy prevalentes en la osteoporosis y la sarcopenia, podría convertirse en un enfoque terapéutico atractivo para la osteosarcopenia. Al demostrar que la rapamicina afecta a la lipotoxicidad inducida por el palmitato en los osteoblastos modulando la apoptosis y la autofagia in vitro, se propone que las terapias asociadas a la rapamicina podrían, potencialmente, dirigirse a

funciones específicas en la osteoporosis y la sarcopenia. Son necesarios futuros estudios en animales antes de pasar a los ensayos clínicos. (Kirk et al., 2019)

3.10 Anti TNF- α e IL-6

La inflamación crónica es un determinante crucial de la sarcopenia. La IL-6 es una de las exerquinas más estudiadas. Esta citocina proinflamatoria es producida por el músculo esquelético durante la contracción según la intensidad y la duración del ejercicio. Curiosamente, se ha demostrado que los ratones deficientes en IL-6 son resistentes al ejercicio, lo que destaca el papel crucial de esta citocina y, de manera más amplia, de la inflamación en la miogénesis inducida por el ejercicio. Sin embargo, en diferentes modelos dependientes e independientes de la edad de pérdida de masa muscular, el nivel elevado de IL-6 parece actuar de manera perjudicial sobre la fisiología muscular. En consecuencia, varios estudios se centraron en estrategias capaces de limitar o neutralizar la producción de IL-6 o sus consecuencias. En este contexto, el anticuerpo IL-6 atenúa el fenotipo distrófico, la degeneración muscular grave, la inflamación, así como la acumulación de grasa no funcional y tejidos fibróticos en la miopatía de Duchenne. Además, la inhibición farmacológica de la actividad de IL-6 en ratones inhibe las respuestas antiinflamatorias y mejora la reparación muscular. (Rolland et al., 2023)

En ratones envejecidos, la inhibición del TNF- α (otra citocina proinflamatoria implicada en la caquexia) por parte de Etanercept también previno la atrofia y la pérdida de fibras de tipo II. Varios tratamientos como los anticuerpos monoclonales dirigidos al TNF- α (infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab) y a la IL-6 (tocilizumab y sarilumab), o al receptor soluble del TNF- α (etanercept), así como los inhibidores de la estimulación de las células T (abatacept), los anticuerpos monoclonales para la depleción de las células B CD20 (rituximab) o incluso los inhibidores de la tirosina quinasa de la familia Janus (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib) dirigidos a estas moléculas proinflamatorias han demostrado

su interés clínico y ahora están disponibles para su uso en el tratamiento de la enfermedad. (Rolland et al., 2023)

Al limitar los mecanismos catabólicos musculares, estos fármacos también podrían limitar la pérdida de masa/fuerza muscular que contribuye a la limitación funcional. Aunque estos tratamientos reducen la gravedad de las complicaciones articulares, una reciente revisión sistemática con metaanálisis de nueve estudios aleatorizados no demostró una mejora significativa de la masa muscular. En un análisis de sensibilidad centrado en el pequeño número de sujetos tratados con anti-IL-6 y anti-TNF- α , se observó una tendencia estadística a la ganancia de masa magra. Actualmente, sigue sin saberse si el bloqueo de IL-6 o TNF- α podría ser útil para prevenir la sarcopenia en el contexto de la artritis reumatoide u otras enfermedades inflamatorias crónicas. Se necesitan más estudios en este tema. (Rolland et al., 2023)

3.11 IECAS y ARA II

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) inhiben la producción de angiotensina II, el principal efector del sistema renina-angiotensina, mientras que los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) bloquean el efecto de la angiotensina II sobre el receptor AT1. Estas dos moléculas hipotensoras pueden estar asociadas en última instancia a la salud muscular a través de diferentes mecanismos (p. ej., aumento de la proteólisis, disminución de la síntesis de proteínas, inflamación y fibrosis, aumento de la inhibición de la miostatina inducida por el ejercicio). (Rolland et al., 2023)

Dentro de este grupo de medicamentos, el losartán actúa como un antagonista del receptor de la angiotensina II que posee potentes efectos antihipertensivos y también cardioprotectores durante la insuficiencia cardíaca. Este antihipertensivo se comercializa ampliamente en todo el planeta, y su producción aumenta cada año. Los usos y aplicaciones de este fármaco se han incrementado ampliamente durante los

últimos años, y se ha descubierto que este medicamento es útil contra la sarcopenia. Este antihipertensivo se comercializa ampliamente en todo el planeta, y su producción aumenta cada año. (Mellen et al., 2023)

Burks et al. descubrieron en un estudio in vivo con ratones sarcopénicos que el losartán podía restaurar eficazmente la remodelación del músculo esquelético de los ratones y proteger contra la atrofia por desuso durante el desarrollo de la sarcopenia. Está bien establecido que el aumento de la señalización del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) puede contribuir al deterioro de las células satélite de los músculos envejecidos, lo que conduce a dificultades de reparación muscular. A su vez, el losartán ejerce un antagonismo contra la señalización del TGF- β ; por lo tanto, este medicamento podría ser útil en la protección contra la pérdida muscular. En este estudio, el losartán atenuó la pérdida muscular inhibiendo la cascada de señalización canónica del TGF- β y modulando la no canónica. Además, los ratones inmovilizados tratados con losartán fueron protegidos eficazmente contra la pérdida muscular por la activación de la vía de señalización IGF-1/proteína quinasa b/mTOR (IGF-1/Akt/mTOR) mediada por el losartán. Por lo tanto, se puede abordar que el uso de losartán mejoró significativamente la remodelación muscular y protegió contra el desuso del tejido. (Mellen et al., 2023)

Lin et al. demostraron los efectos del losartán y el ejercicio sobre la resistencia y la masa muscular en un modelo de ratones viejos. Estos autores sugirieron que, a través de efectos principalmente antioxidantes, el losartán podía proteger eficazmente a los ratones de la pérdida muscular y promover adaptaciones para la resistencia al entrenamiento con ejercicio. A su vez, Pahor et al., demostraron en un estudio en humanos que el tratamiento con losartán más aceite de pescado prevenía la pérdida de movilidad en adultos mayores debido a los efectos antiinflamatorios al reducir los niveles de IL-6. Por último, Takeda et al., demostraron en ratas cirróticas que el losartán añadido al tratamiento con aminoácidos de cadena ramificada podía reducir eficazmente la atrofia del músculo esquelético. (Mellen et al., 2023)

A pesar de lo antes planteado, los estudios observacionales en sujetos mayores encontraron mejores rendimientos físicos en individuos tratados con IECA/ARA, en comparación con las personas que no tomaban estos medicamentos. Sin embargo, ensayos controlados aleatorizados proporcionaron resultados mixtos sobre los efectos de los IECA o los ARA sobre la masa muscular, la fuerza muscular y el rendimiento físico. Los hallazgos de estos ensayos y metaanálisis recientes no respaldan el uso de IECA o ARA para mejorar la función muscular en personas mayores. Por lo tanto, los datos disponibles actualmente no respaldan el uso de IECA o ARA para mejorar función muscular y luchar contra la sarcopenia en personas mayores. (Rolland et al., 2023)

3.12 Talidomida

La talidomida (un derivado del ácido glutámico) se introdujo por primera vez en 1951 como un compuesto sedante y más tarde como un antiemético. Fue ampliamente utilizado por las mujeres embarazadas para tratar las náuseas matutinas y se hizo famoso por los defectos de nacimiento. Como resultado, la talidomida fue retirada del mercado. Más tarde, este compuesto ganó un gran interés debido a su actividad anti-TNF. Como resultado, la FDA aprobó este medicamento en 1998 para el tratamiento del eritema nodosum leprosum (variante de la reacción de la lepra). Actualmente, existe un renovado interés en la talidomida por su amplia gama de acciones, como antiinflamatorias, anti angiogénicas, inmunomoduladoras junto con actividades antieméticas y sedantes. Además, este compuesto ha demostrado su propiedad anti caquética en pacientes con cáncer al regular a la baja la expresión del ARNm del TNF. La talidomida también previene la translocación nuclear de NF B al inhibir la actividad de la quinasa IKK y preserva la masa muscular esquelética en la caquexia. Además de esto, reduce los niveles séricos de IL-6 y PCR en los pacientes con caquexia por cáncer. (Dutt et al., 2015)

Liu et al. informaron que la talidomida puede preservar las fibras musculares esqueléticas de tipo de contracción rápida en la caquexia inducida por tumores al disminuir la expresión de TNF y del factor de crecimiento transformante beta1 (TGF 1)

en el músculo sóleo de ratas con colangiocarcinoma. El TGF 1 es un regulador negativo de la masa muscular que inhibe la vía dependiente de Akt (vía anabólica de proteínas) a través de Smad2/Smad3 y mejora la proteólisis de proteínas musculares específicas. Kaplan y colaboradores observaron el efecto anti caquético de la talidomida en pacientes con pérdida muscular asociada al SIDA. Dichos pacientes, cuando fueron tratados con talidomida (100 mg/día y 200 mg/día), mostraron una mejora significativa en el peso en comparación con el grupo tratado con placebo. En este estudio 99 pacientes fueron asignados aleatoriamente a talidomida a dosis de 100 mg/día (T100) o 200 mg/día (T200), o a placebo durante 8 semanas. El cambio medio en el peso corporal de los grupos de tratamiento con placebo, T100 y T200 fue de 0,3 kg (0,4%), 2,0 kg (3,0%) y 0,9 kg (1,4%), respectivamente (p5 0,021 para T100 frente a placebo; p5 0,53 para T200 frente a placebo). De los 64 pacientes que completaron las 8 semanas de tratamiento del estudio, se observó un aumento de peso significativo tanto en el grupo T100 (2,2 kg, [33%]; p5 0,008 frente a placebo) como en el grupo T200 (1,5 kg [2,5%]; p5 0,019 frente a placebo). De manera similar, otro grupo de investigación trabajó con pacientes con caquexia por cáncer de páncreas y observó un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con talidomida. (Dutt et al., 2015)

3.13 AINES

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) podrían ayudar a reducir la inflamación y mejorar el rendimiento físico en los adultos mayores. Se ha demostrado que el Piroxicam mejora las medidas clínicamente relevantes del rendimiento muscular y la movilidad (p. ej., la resistencia a la fatiga) en pacientes geriátricos hospitalizados con inflamación inducida por infección aguda. Del mismo modo, el celecoxib tiene un efecto beneficioso sobre la resistencia a la fatiga en estos pacientes mayores con enfermedades agudas. En adultos mayores sanos no entrenados, de entre 60 y 85 años, 1200 mg de ibuprofeno al día aumentan significativamente la hipertrofia muscular en respuesta al ejercicio de resistencia. Debido al riesgo de efectos adversos (por ejemplo,

toxicidad gastrointestinal y renal e insuficiencia cardiaca congestiva) en los ancianos, los pros y los contras de los AINES deben considerarse individualmente para cada paciente, y su uso aún no se recomienda para esta indicación. (Dupont et al., 2019)

Los inhibidores de la ciclooxigenasa existen en múltiples isoformas, es decir, Cox1, Cox2 y Cox3. De todas estas isoformas, Cox2 tiene acciones proinflamatorias y es inducida por citocinas y mitógenos no solo en las células inmunes sino también en otros tejidos, incluidos los músculos esqueléticos. Cox2, una enzima bifuncional, tiene actividades tanto de ciclooxigenasa como de peroxidasa. La actividad de ciclooxigenasa es responsable de la síntesis de prostaglandinas (PGE2) a partir del ácido araquidónico, mientras que la actividad de peroxidasa puede generar carcinógenos próximos. Estas prostaglandinas realizan varias acciones a través de receptores acoplados a proteína G específicos y receptores activados por el proliferador de peroxisomas nucleares (PPAR). Tanto Cox2 como PGE2 son los efectores posteriores de la actividad de las citocinas y median la caquexia. Hasta ahora se ha informado de una serie de inhibidores de Cox2 que inhiben la actividad de PGE2 en diversos modelos de ratones portadores de tumores y han demostrado un efecto atenuante sobre la condición caquética. De estos inhibidores, solo dos (celecoxib y meloxicam) se han utilizado ampliamente para estudiar la pérdida muscular mediada por Cox2. (Dutt et al., 2015)

Lai et al., realizaron un estudio controlado con placebo con celecoxib en 11 pacientes caquéticos con cáncer de cabeza y cuello o gastrointestinal. Los pacientes tratados con celecoxib mostraron un aumento significativo en el índice de masa corporal y su calidad de vida mejoró en comparación con el placebo. Esto refleja su eficacia en el tratamiento de la caquexia por cáncer. Para comprender la eficacia y seguridad de celecoxib, Mantovani et al. realizaron un estudio de fase II no aleatorizado en pacientes caquéticos por cáncer. El grupo de tratamiento mostró un aumento significativo en la masa corporal magra y una disminución del TNF junto con una mejora de la fuerza de agarre y la calidad de vida. La masa corporal magra evaluada por DEXA (aumento medio, $+0,6 \pm 2,7$ kg) aumentó significativamente ($p < 0.0001$). La citoquina proinflamatoria TNF- α disminuyó significativamente (disminución media, $-6,9 \pm 11$

pg/ml; $p=0,007$). El gasto energético en reposo y la fatiga no cambiaron significativamente, aunque ambas mostraron una tendencia a la disminución ($p=0,07$ para el gasto energético en reposo y $p=0,09$ para la puntuación del inventario multidimensional de síntomas de fatiga abreviado). Entre los pacientes con pérdida de peso asociada a niveles elevados de TNF- α (16 de 18), diez mostraron un aumento de masa corporal magra acompañado de una disminución de los niveles de TNF- α , mientras que dos mostraron un aumento de la masa corporal magra sin una disminución concomitante de TNF- α . No solo en la caquexia por cáncer, el celecoxib mostró su papel anti caquético en diversas condiciones fisiopatológicas.-(Dutt-et-al.,2015).

Se identificó un estudio de Mets et al., aleatorizado, simple ciego y controlado, donde se examinó el efecto del celecoxib, junto con el paracetamol, y un grupo de control que no recibía medicación, sobre el rendimiento muscular en pacientes geriátricos hospitalizados (31 eran mujeres con una media de edad de 85 ± 6 años y 12 eran hombres con una media de edad de 82 ± 6 años) con infección aguda tratada adecuadamente con antibióticos. Los fármacos se administraron durante 14 días consecutivos (celecoxib 200 mg/día; paracetamol 1000 mg/3 veces/día). Aunque en todos los grupos se observó una disminución significativa de los valores de PCR e IL-6 con respecto a los valores iniciales, el ensayo demostró diferencias significativas en los cambios de la concentración sérica de la citocina antiinflamatoria IL-10; el grupo de celecoxib mostró una disminución significativa de los valores de IL-10 en comparación con el grupo de paracetamol (ES: 0,48) y los controles (ES: 0,49). Los autores indicaron que los cambios en la IL-10 podrían deberse a disminuciones tempranas de las citocinas inflamatorias durante los primeros días de tratamiento. Al final del estudio, el rendimiento muscular del grupo de celecoxib había mejorado significativamente en comparación con el grupo de paracetamol (ES: 0,48) y los controles (ES: 0,53). (Alturki et al., 2018)

CONCLUSIONES

1. La osteosarcopenia es una entidad geriátrica emergente que combina la pérdida de masa ósea y muscular, lo que aumenta significativamente el riesgo de fragilidad, caídas, fracturas y discapacidad en los adultos mayores. Su manejo debe ser multimodal e individualizado, abordando tanto la salud ósea como la masa y función muscular, con un enfoque que incluya estrategias farmacológicas y no farmacológicas.
2. Desde el punto de vista no farmacológico, el tratamiento debe incluir ejercicio de resistencia y entrenamiento de fuerza (que han demostrado ser la intervención más efectiva para mejorar la fuerza muscular y la densidad ósea), optimización de la ingesta proteica y vitamina D (elementos clave en la preservación de la masa muscular y ósea), manejo de comorbilidades, reducción del riesgo de caídas y cambios en el estilo de vida como cese de consumo de alcohol y tabaco.
3. En el manejo farmacológico de la osteosarcopenia, los bifosfonatos siguen siendo la primera línea en la prevención de fracturas en adultos mayores con osteoporosis. El ácido zoledrónico y el denosumab han mostrado potencial en la mejora de la masa y la fuerza muscular, lo que los posiciona como opciones prometedoras. La teriparatida es relevante en osteoporosis severa, aunque su efecto sobre la sarcopenia aún requiere más estudio. Nuevas terapias, como los SARM, anticuerpos antimiosatina y agonistas de grelina, han mostrado beneficios en la función muscular, pero su aplicación clínica sigue en evaluación. Finalmente, las terapias antiinflamatorias han sido exploradas con resultados variables en la reducción del impacto inflamatorio en la osteosarcopenia.
4. La suplementación con la GH mostró beneficios limitados y realmente aún no se cuenta con suficiente evidencia de su uso rutinario en adultos mayores con osteosarcopenia.

5. El uso de grelina y análogos requieren más estudios en adultos mayores con osteosarcopenia. Los análogos de anamorelina tienen una vida media más prolongada y podrían ser una opción futura.
6. Los SARM han mostrado aumento de la masa magra y mejor desempeño en pruebas funcionales, pero aún no están aprobados para su uso clínico en osteosarcopenia. La administración intramuscular parece ser más efectiva que la transdérmica.
7. El uso de anticuerpos antimiotatina aún necesita más estudios para confirmar su papel en osteosarcopenia, así como el uso de Rapamicina, reguladores del mTOR, anti-IL-6 y anti-TNF.
8. IECAS y ARA II han dado resultados mixtos en cuanto a su uso en osteosarcopenia, sin embargo, se requiere más evidencia, al igual que el uso de Talidomida y AINES.
9. La osteosarcopenia representa un desafío creciente en geriatría, con implicaciones significativas para la funcionalidad y calidad de vida del adulto mayor. Aunque las estrategias actuales ofrecen herramientas para su manejo, persisten vacíos en la evidencia sobre la eficacia de ciertas intervenciones farmacológicas y su impacto a largo plazo. Se requieren más estudios clínicos en esta población para establecer pautas claras y optimizar los enfoques terapéuticos en este síndrome complejo.
10. Dado el origen multifactorial de la osteosarcopenia, su elevada prevalencia esperada en el contexto del envejecimiento poblacional y sus implicaciones sobre la autonomía y calidad de vida, debe ser reconocida como un **síndrome geriátrico** que requiere de un enfoque diagnóstico y terapéutico integral en el ámbito de la atención geriátrica.

RECOMENDACIONES

1. El ejercicio físico es la intervención no farmacológica más eficaz para prevenir y tratar la osteosarcopenia, mejorando la fuerza muscular, la masa ósea y la función física en adultos mayores.
2. El entrenamiento de resistencia aeróbica mejora la capacidad aeróbica, la regulación metabólica, la salud cardiovascular y la resistencia muscular. Se recomienda un mínimo 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (30 minutos, cinco días a la semana) o 60 minutos semanales de actividad vigorosa (20 minutos, tres días a la semana). Se debe ajustar la intensidad y la duración progresivamente según la tolerancia del paciente, y se recomiendan ejercicios como: caminar a paso ligero (actividad más accesible y evaluable clínicamente), correr, nadar, montar en bicicleta o bailar.
3. El entrenamiento de resistencia progresiva o fuerza aumenta la fuerza y la masa muscular, previene la pérdida funcional y mejora la densidad mineral ósea. Se recomienda una frecuencia de al menos 2 veces por semana e iniciar con cargas bajas a moderadas (40-60% de 1 repetición máxima, RM) y progresar hacia altas intensidades (>60% de 1 RM) según tolerancia. Para mayores beneficios óseos, utilizar cargas del 80-85% de 1 RM. Se recomiendan ejercicios con pesas libres, máquinas de resistencia, bandas elásticas o el propio peso corporal. También movimientos funcionales como sentadillas, peso muerto, estocadas, extensión y flexión de rodilla y cadera, flexión plantar/dorsal, ejercicios abdominales.
4. El entrenamiento de equilibrio reduce el riesgo de caídas y mejorar la estabilidad postural. Se recomienda una frecuencia de 3 veces por semana, al menos 2 sesiones supervisadas. Pacientes con bajo desempeño en la prueba de Romberg podrían requerir mayor frecuencia. Se recomiendan ejercicios con posturas en una sola pierna, marcha en tándem, de puntillas o de talones, el uso de tabla de equilibrio o ejercicios de coordinación ojo-mano y ojo-pierna.

5. Una adecuada nutrición y suplementación juegan un papel clave en la prevención y tratamiento de la osteosarcopenia, mejorando la masa muscular, la densidad mineral ósea y la funcionalidad en adultos mayores. Se recomienda un enfoque integral que incluya una óptima ingesta de proteínas, vitaminas y minerales esenciales, junto con la regulación de hábitos nocivos como el tabaquismo y el consumo de alcohol.
6. Se recomienda una ingesta diaria de proteínas de 1 a 1,2 g/kg de peso corporal por día en adultos mayores sanos y 1,2 a 1,5 g/kg/día en aquellos con enfermedades crónicas o agudas. En casos severos puede ser necesario hasta 2 g/kg/día. Se debe priorizar proteínas animales y vegetales ricas en aminoácidos esenciales, y se debe repartir uniformemente el consumo proteico en las tres comidas principales del día para optimizar la síntesis de proteínas musculares.
7. La vitamina D regula el metabolismo óseo y muscular, mejora la fuerza y el equilibrio, reduce el riesgo de caídas y fracturas. Se recomienda una dosis de 800-1000 UI/día para adultos mayores con riesgo de deficiencia. En deficiencia severa se puede requerir 2000-6000 UI/día.
8. El calcio es fundamental para la salud ósea y muscular. Un déficit puede llevar a osteopenia, osteoporosis y mayor riesgo de fracturas. Se recomienda una dosis de 1000-1300 mg/día en adultos mayores con osteosarcopenia. Si la ingesta dietética es insuficiente, considerar suplementación de 500-600 mg/día. Los lácteos, vegetales de hoja verde, frutos secos y alimentos fortificados son fuentes de Calcio. Se recomienda asegurar una adecuada ingesta de Vit D para mejorar su absorción.
9. Se recomienda una dosis de magnesio de 320 mg/día en mujeres y 420 mg/día en hombres. Las fuentes donde se encuentra pueden ser frutos secos, legumbres, cereales integrales y vegetales de hoja verde.

10. El Omega-3 tiene beneficios por sus efectos antiinflamatorios, activación de la vía mTOR y reducción de la resistencia a la insulina. La dosis recomendada es de 500 mg/día de APE y ADH.
11. La creatina mejora la fuerza muscular, resistencia y metabolismo energético. Se recomienda una dosis de carga de 20 g/día durante 5 días y posteriormente una de mantenimiento de 3-5 g/día. Su efectividad es mayor cuando se combina con ejercicio de resistencia.
12. El Beta-hidroxi-metilbutirato estimula el anabolismo proteico e inhibe el catabolismo muscular. Se recomienda en adultos mayores con sarcopenia, así como estados de caquexia o desnutrición.
13. Se recomienda suspender el consumo de tabaco y alcohol para optimizar la salud musculoesquelética del adulto mayor.
14. Los bifosfonatos son el tratamiento de primera línea para la osteoporosis en adultos mayores con osteosarcopenia. Se recomienda evaluar la función renal y corregir la hipocalcemia antes del inicio. El ibandronato no reduce las fracturas vertebrales. El ácido zolendrónico puede mejorar la masa muscular, pero los estudios en humanos aún son inconclusos.
15. El Denosumab se ha demostrado que mejora la masa magra apendicular y la fuerza de prensión manual en mujeres con osteosarcopenia. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Puede mejorar el equilibrio, reducir el miedo a caídas y mejorar la función física.
16. La Teriparatida se recomienda en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas. Se ha propuesto en osteosarcopenia por su posible influencia en la masa muscular. El tratamiento suele ser limitado a 24 meses, seguido de un antirresortivo para mantener los efectos.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre, L. E., & Villareal, D. T. (2015). Physical Exercise as Therapy for Frailty. Nestle Nutrition Institute Workshop Series, 83, 83–92. <https://doi.org/10.1159/000382065>.
- AL-Bashaireh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Kelly, D. L., Chengguo, X., & Yoon, S. (2018). The Effect of Tobacco Smoking on Musculoskeletal Health: A Systematic Review. *Journal of Environmental and Public Health*, 2018, 1–106. <https://doi.org/10.1155/2018/4184190>.
- Alturki, M., Beyer, I., Mets, T., & Bautmans, I. (2018). Impact of drugs with anti-inflammatory effects on skeletal muscle and inflammation: A systematic literature review. In *Experimental Gerontology* (Vol. 114, pp. 33–49). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.10.011>.
- Amiri, E., & Sheikholeslami-Vatani, D. (2023). The role of resistance training and creatine supplementation on oxidative stress, antioxidant defense, muscle strength, and quality of life in older adults. *Frontiers in Public Health*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1062832>.
- Anam, A. K., & Insogna, K. (2021). Update on Osteoporosis Screening and Management. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 105, Issue 6, pp. 1117–1134). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.05.016>.
- Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., & Rodríguez-Mañas, L. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. In *Redox Biology* (Vol. 35). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>.
- Anthamatten, A., & Parish, A. (2019). Clinical Update on Osteoporosis. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 64(3), 265–275. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12954>.
- Ariza Galindo, C. J., Venegas, L. C., Martínez, M. T., & Serrano, P. A. (2022). Osteosarcopenia en adultos mayores. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 9(3). <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.732>.
- Artaza-Artabe, I., Sáez-López, P., Sánchez-Hernández, N., Fernández-Gutierrez, N., & Malafarina, V. (2016). The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. In *Maturitas* (Vol. 93, pp. 89–99). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.009>.

- Axelsson, K. F., Wallander, M., Johansson, H., Lundh, D., & Lorentzon, M. (2017). Hip fracture risk and safety with alendronate treatment in the oldest-old. *Journal of Internal Medicine*, 282(6), 546–559. <https://doi.org/10.1111/joim.12678>.
- Bahat, G., Ozkok, S., Kilic, C., & Karan, M. A. (2021). SARC-F Questionnaire Detects Frailty in Older Adults. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25(4), 448–453. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1543-9>.
- Beckwée, D., Delaere, A., Aelbrecht, S., Baert, V., Beaudart, C., Bruyere, O., de Saint-Hubert, M., & Bautmans, I. (2019). Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23(6), 494–502. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8>.
- Bonanni, R., Gino Grillo, S., Cariati, I., Tranquillo, L., Iundusi, R., Gasbarra, E., Tancredi, V., & Tarantino, U. (2023). Osteosarcopenia and Pain: Do We Have a Way Out? *Biomedicines*, 11(5), 1285. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051285>.
- Bouvard, B., Annweiler, C., & Legrand, E. (2021). Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*, 88(3), 105135. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105135>.
- Bruyere, O., Cavalier, E., Buckinx, F., & Reginster, J. Y. (2017). Relevance of Vitamin D in pathogenesis and therapy of frailty. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 20, Issue 1, pp. 26–29). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000334>.
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocrine Practice*, 26, 1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>.
- Candow, D. G., Forbes, S. C., Kirk, B., & Duque, G. (2021). Current evidence and possible future applications of creatine supplementation for older adults. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 3, pp. 1–18). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13030745>.
- Cedeno-Veloz, B., López-Dóriga Bonnardeaux, P., & Duque, G. (2019). Osteosarcopenia: A narrative review. In *Revista Española de Geriatria y Gerontología* (Vol. 54, Issue 2, pp. 103–108). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.09.010>.

- Chandra, A., & Rajawat, J. (2021). Skeletal aging and osteoporosis: Mechanisms and therapeutics. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 7). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms22073553>.
- Chen, S., Xu, X., Gong, H., Chen, R., Guan, L., Yan, X., Zhou, L., Yang, Y., Wang, J., Zhou, J., Zou, C., & Huang, P. (2024). Global epidemiological features and impact of osteosarcopenia: A comprehensive meta-analysis and systematic review. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 15, Issue 1, pp. 8–20). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13392>.
- Chiodini, I., & Bolland, M. J. (2018). Calcium supplementation in osteoporosis: Useful or harmful? In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 178, Issue 4, pp. D13–D25). BioScientifica Ltd. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0113>.
- Clynes, M. A., Gregson, C. L., Bruyère, O., Cooper, C., & Dennison, E. M. (2021). Osteosarcopenia: Where osteoporosis and sarcopenia collide. In *Rheumatology (United Kingdom)* (Vol. 60, Issue 2, pp. 529–537). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa755>.
- Curtis, E., Litwic, A., Cooper, C., & Dennison, E. (2015). Determinants of Muscle and Bone Aging. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 230, Issue 11, pp. 2618–2625). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.25001>.
- De Rui, M., Inelmen, E. M., Pigozzo, S., Trevisan, C., Manzato, E., & Sergi, G. (2019). Dietary strategies for mitigating osteosarcopenia in older adults: a narrative review. In *Aging Clinical and Experimental Research* (Vol. 31, Issue 7, pp. 897–903). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01130-9>.
- De Spiegeleer, A., Petrovic, M., Boeckxstaens, P., & Van Den Noortgate, N. (2016). Treating sarcopenia in clinical practice: where are we now? *Acta Clinica Belgica: International Journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 71(4), 197–205. <https://doi.org/10.1080/17843286.2016.1168064>.
- Deer, R. R., & Volpi, E. (2015). Protein intake and muscle function in older adults. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 18, Issue 3, pp. 248–253). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000162>.
- Dhillon, R. J. S., & Hasni, S. (2017). Pathogenesis and Management of Sarcopenia. In *Clinics in Geriatric Medicine* (Vol. 33, Issue 1, pp. 17–26). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.08.002>.

- Dolan, E., Artioli, G. G., Pereira, R. M. R., & Gualano, B. (2019). Muscular atrophy and sarcopenia in the elderly: Is there a role for creatine supplementation? In *Biomolecules* (Vol. 9, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biom9110642>.
- Dupont, J., Dedeysne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825–836. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01146-1>.
- Dutt, V., Gupta, S., Dabur, R., Injeti, E., & Mittal, A. (2015). Skeletal muscle atrophy: Potential therapeutic agents and their mechanisms of action. In *Pharmacological Research* (Vol. 99, pp. 86–100). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.010>.
- Fagundes Belchior, G., Kirk, B., Pereira da Silva, E. A., & Duque, G. (2020). Osteosarcopenia: beyond age-related muscle and bone loss. In *European Geriatric Medicine* (Vol. 11, Issue 5, pp. 715–724). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00355-6>.
- Fatima, M., Brennan-Olsen, S. L., & Duque, G. (2019). Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. In *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* (Vol. 11). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/1759720X19867009>.
- Frontera, W. R. (2017). Physiologic Changes of the Musculoskeletal System with Aging: A Brief Review. In *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 4, pp. 705–711). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2017.06.004>.
- Fuentes-Romero, Y., & Benítez-Rizo, M. (2023). Publicada en línea: 5 de abril de 2023 *fama deportes*. 13(22), 2286.
- Goltzman, D. (2019). The Aging Skeleton (pp. 153–160). https://doi.org/10.1007/978-3-030-22254-3_12.
- Haeri, N. S., Perera, S., & Greenspan, S. L. (2022). Does Zoledronic Acid Improve Appendicular Lean Mass in Older Women with Osteoporosis? A Sub-Analysis of a Randomized Clinical Trial. *The Journal of Frailty & Aging*, 11(4), 420–425. <https://doi.org/10.14283/jfa.2022.54>.
- Halter, J., Ouslander, J., Studenski, S., High, K., Asthana, S., Supiano, M., & Ritchie, C. (2017). *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*.

- Hattersley, G., Dean, T., Corbin, B. A., Bahar, H., & Gardella, T. J. (2016). Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*, 157(1), 141–149. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1726>.
- Hirschfeld, H. P., Kinsella, R., & Duque, G. (2017). Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. In *Osteoporosis International* (Vol. 28, Issue 10, pp. 2781–2790). Springer London. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4151-8>.
- Hong, A. R., & Kim, S. W. (2018). Effects of resistance exercise on bone health. In *Endocrinology and Metabolism* (Vol. 33, Issue 4, pp. 435–444). Korean Endocrine Society. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.435>.
- Huang, C.-F., Shiao, M.-S., & Mao, T.-Y. (2021). Retrospective Study of the Effects of Zoledronic Acid on Muscle Mass in Osteoporosis Patients. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 15, 3711–3715. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S328858>.
- Huang, Y. H., Chiu, W. C., Hsu, Y. P., Lo, Y. L., & Wang, Y. H. (2020). Effects of omega-3 fatty acids on muscle mass, muscle strength and muscle performance among the elderly: A meta-analysis. *Nutrients*, 12(12), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12123739>.
- Illamola Martin, L., Granados Granados, A., Sanllorente Melenchón, A., Rodríguez Cristobal, J. J., & Broto Hernandez, M. (2024). Prevalencia de inactividad física y riesgo de sarcopenia en atención primaria. Estudio transversal. *Atención Primaria*, 56(11), 102993. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2024.102993>.
- Kaczka, P., Michalczyk, M. M., Jastrzab, R., Gawelczyk, M., & Kubicka, K. (2019). Mechanism of Action and the Effect of Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Different Types of Physical Performance - A Systematic Review. *Journal of Human Kinetics*, 68(1), 211–222. <https://doi.org/10.2478/hukin-2019-0070>.
- Kemmler, W., Kohl, M., Fröhlich, M., Jakob, F., Engelke, K., von Stengel, S., & Schoene, D. (2020). Effects of High-Intensity Resistance Training on Osteopenia and Sarcopenia Parameters in Older Men with Osteosarcopenia—One-Year Results of the Randomized Controlled Franconian Osteopenia and Sarcopenia Trial (FrOST). *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(9), 1634–1644. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4027>.

- Kirk, B., Al Saedi, A., & Duque, G. (2019). Osteosarcopenia: A case of geroscience. In *Aging Medicine* (Vol. 2, Issue 3, pp. 147–156). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/agm2.12080>.
- Kirk, B., Prokopidis, K., & Duque, G. (2021). Nutrients to mitigate osteosarcopenia: the role of protein, vitamin D and calcium. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 24(1), 25–32. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000711>.
- Kirk, B., Zanker, J., & Duque, G. (2020). Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (Vol. 11, Issue 3, pp. 609–618). Wiley Blackwell. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12567>.
- Landi, F., Cesari, M., Calvani, R., Cherubini, A., Di Bari, M., Bejuit, R., Mshid, J., Andrieu, S., Sinclair, A. J., Sieber, C. C., Vellas, B., Topinkova, E., Strandberg, T., Rodriguez-Manas, L., Lattanzio, F., Pahor, M., Roubenoff, R., Cruz-Jentoft, A. J., Bernabei, R., & Marzetti, E. (2017). The “Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-component Treatment strategies” (SPRINTT) randomized controlled trial: design and methods. *Aging Clinical and Experimental Research*, 29(1), 89–100. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0715-2>.
- LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022a). The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2049–2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>.
- LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022b). The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2049–2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>.
- LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S. (2022c). The clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2049–2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>.
- Lee, B. C., Kim, K. Il, Cho, K. H., & Moon, C.-W. (2024). Effects of resistance training and nutritional support on osteosarcopenia in older, community-dwelling postmenopausal Korean females (ERTO-K study): a study protocol. *BMC Geriatrics*, 24(1), 68. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04667-1>.

- Liu, D., Wang, S., Liu, S., Wang, Q., Che, X., & Wu, G. (2024). Frontiers in sarcopenia: Advancements in diagnostics, molecular mechanisms, and therapeutic strategies. *Molecular Aspects of Medicine*, 97, 101270. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101270>.
- Mellen, R. H., Giroto, O. S., Marques, E. B., Laurindo, L. F., Grippa, P. C., Mendes, C. G., Garcia, L. N. H., Bechara, M. D., Barbalho, S. M., Sinatora, R. V., Haber, J. F. dos S., Flato, U. A. P., Bueno, P. C. dos S., Detregiachi, C. R. P., & Quesada, K. (2023). Insights into Pathogenesis, Nutritional and Drug Approach in Sarcopenia: A Systematic Review. *Biomedicines*, 11(1), 136. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010136>.
- Miedany, Y. El, Gaafary, M. El, Toth, M., Hegazi, M. O., Aroussy, N. El, Hassan, W., Almedany, S., Nasr, A., Bahlas, S., & Galal, S. (2021). Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia? *Clinical Rheumatology*, 40(10), 4225–4232. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05757-w>.
- Mousavi, S. E., Amini, H., Heydarpour, P., Amini Chermahini, F., & Godderis, L. (2019). Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environment International*, 122, 67–90. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.052>.
- Nielsen, B. R., Abdulla, J., Andersen, H. E., Schwarz, P., & Suetta, C. (2018). Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. In *European Geriatric Medicine* (Vol. 9, Issue 4, pp. 419–434). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0079-6>.
- Paintin, J., Cooper, C., & Dennison, E. (2018). Osteosarcopenia. *British Journal of Hospital Medicine*, 79(5), 253–258. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.5.253>.
- Papadopoulou, S. K. (2020). Sarcopenia: A contemporary health problem among older adult populations. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12051293>.
- Phu, S., Boersma, D., & Duque, G. (2015). Exercise and Sarcopenia. *Journal of Clinical Densitometry*, 18(4), 488–492. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.04.011>.
- Pinto, C. L., Botelho, P. B., Carneiro, J. A., & Mota, J. F. (2016). Impact of creatine supplementation in combination with resistance training on lean mass in the elderly. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(4), 413–421. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12094>.

- Reid, I. R., & Billington, E. O. (2022). Drug therapy for osteoporosis in older adults. *The Lancet*, 399(10329), 1080–1092. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02646-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02646-5).
- Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., & Volpato, S. (2019). Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*, 11(12), 2861. <https://doi.org/10.3390/nu11122861>.
- Riancho, J., Peris, P., González-Macías, J., & Pérez-Castrillón, J. (2022). Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 14(1), 13–33. <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2022000100003>.
- Rogeri, P. S., Zanella, R., Martins, G. L., Garcia, M. D. A., Leite, G., Lugaresi, R., Gasparini, S. O., Sperandio, G. A., Ferreira, L. H. B., Souza-Junior, T. P., & Lancha, A. H. (2021). Strategies to Prevent Sarcopenia in the Aging Process: Role of Protein Intake and Exercise. *Nutrients*, 14(1), 52. <https://doi.org/10.3390/nu14010052>.
- Rolland, Y., Dray, C., Vellas, B., & Barreto, P. D. S. (2023). Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*, 149, 155597. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155597>.
- Rooks, D., Praestgaard, J., Hariry, S., Laurent, D., Petricoul, O., Perry, R. G., Lach-Trifilieff, E., & Roubenoff, R. (2017). Treatment of Sarcopenia with Bimagrumab: Results from Phase II, Randomized, Controlled, Proof-of-Concept Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(9), 1988–1995. <https://doi.org/10.1111/jgs.14927>.
- Sakuma, K., Hamada, K., Yamaguchi, A., & Aoi, W. (2023). Current Nutritional and Pharmacological Approaches for Attenuating Sarcopenia. *Cells*, 12(19), 2422. <https://doi.org/10.3390/cells12192422>.
- Santora, A. C., & Sharma, A. (2020). Bisphosphonates: Mechanisms of Action and Role in Osteoporosis Therapy (pp. 277–307). https://doi.org/10.1007/978-3-319-69287-6_14.
- Tarantino, U., Cariati, I., Greggi, C., Gasbarra, E., Belluati, A., Ciolli, L., Maccauro, G., Momoli, A., Ripanti, S., Falez, F., & Brandi, M. L. (2021). Skeletal System Biology and Smoke Damage: From Basic Science to Medical Clinic. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6629. <https://doi.org/10.3390/ijms22126629>.

- Tournadre, A., Vial, G., Capel, F., Soubrier, M., & Boirie, Y. (2019a). Sarcopenia. In *Joint Bone Spine* (Vol. 86, Issue 3, pp. 309–314). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.001>.
- Tournadre, A., Vial, G., Capel, F., Soubrier, M., & Boirie, Y. (2019b). Sarcopenia. In *Joint Bone Spine* (Vol. 86, Issue 3, pp. 309–314). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.001>.
- van Dronkelaar, C., Fultinga, M., Hummel, M., Kruizenga, H., Weijs, P. J. M., & Tieland, M. (2023). Minerals and Sarcopenia in Older Adults: An Updated Systematic Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24(8), 1163–1172. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2023.05.017>.
- Van Dronkelaar, C., van Velzen, A., Abdelrazek, M., van der Steen, A., Weijs, P. J. M., & Tieland, M. (2018). Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. In *Journal of the American Medical Directors Association* (Vol. 19, Issue 1, pp. 6-11. e3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.026>.
- Vandenbroucke, A.-M., Luyten, F., Flamaing, J., & Gielen, E. (2017a). Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12, 1065–1077. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131023>.
- Vandenbroucke, A.-M., Luyten, F., Flamaing, J., & Gielen, E. (2017b). Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. *Clinical Interventions in Aging*, Volume 12, 1065–1077. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131023>.
- Zhang, F., & Li, W. (2024). Vitamin D and Sarcopenia in the Senior People: A Review of Mechanisms and Comprehensive Prevention and Treatment Strategies. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Volume 20, 577–595. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S471191>.