



Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Universidad Pública de Navarra

Departamento de Ciencias de la Salud

**Efecto del Ejercicio Físico sobre la Inflamación en Adultos Mayores Hospitalizados  
en Unidad de Agudos**

**TESIS DOCTORAL**

Anel Eduardo Recarey Rodríguez

**Directores:**

Mikel Izquierdo Redín, Ph.D

Robinson Ramírez Vélez, Ph.D

Nicolás Martínez Velilla, M.D, Ph.D

Noviembre 2020

## Tabla de Contenido

	<i>Página</i>
<i>Tabla de contenido</i> .....	2
<i>Índice de tablas</i> .....	3
<i>Índice de figuras</i> .....	4
<i>Lista de abreviaturas</i> .....	5
<i>Resumen / Summary</i> .....	10
<i>Declaración</i> .....	14
<i>Lista de publicaciones</i> .....	15
<i>Agradecimientos</i> .....	16
<i>Introducción General</i> .....	18
<b>Capítulo I: Bases teóricas</b> .....	24
<i>Objetivos y diseño de la tesis / Aim and layouts of the thesis</i> .....	60
<b>Capítulo II: Effects of Exercise Interventions on Inflammatory Parameters in Acutely Hospitalized Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b> .....	64
<b>Capítulo III: Circulating cytokines and lower body muscle performance at hospital admission in older adults</b> .....	77
<b>Capítulo IV: Discusión General</b> .....	92
<b>Capítulo V: Conclusiones, aplicaciones prácticas y perspectivas futuras / Conclusions, practical applications and perspectives</b> .....	102
<b>Capítulo VI: Publicaciones científicas en revistas JRC</b> .....	106

## Índice de Tablas

Página

### Capítulo II

**Tabla 1.** Criterios de Inclusión ..... 65

**Tabla 2.** Características de los estudios incluidos ..... 68

**Tabla 3.** Evaluación de Riesgo de Sesgo (Escala PEDro) ..... 68

### Capítulo III

**Tabla 1.** Características clínicas y funcionales y concentración de citocinas en plasma de la muestra .... 81

**Tabla 2.** Modelos de regresión lineal multivariante que muestran coeficientes de regresión ( $\beta$ , coeficiente de regresión no estandarizado; coeficiente de regresión  $\beta$  estandarizado; y R cuadrado, coeficiente de determinación) con fuerza muscular (1RM en ejercicio de prensa de piernas o 1RM en extensión de piernas) como variable dependiente<sup>a</sup>, y concentración de citocinas enumerada<sup>b</sup> como variables independientes .... 85

# Índice de Figuras

*Página*

## **Capítulo II**

**Figura 1.** Diagrama de flujo sobre búsqueda de literatura ..... 67

**Figura 2.** Diagrama de bosque que muestra el tamaño del efecto (*g* de Hedges) de los programas de ejercicio físico sobre los parámetros inflamatorios y el perfil general ..... 69

## **Capítulo III.**

**Figura 1.** Patrones de Correlación ..... 84

## Lista de Abreviaturas

JCR: Journal Citation Report

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

PCR: Proteína C Reactiva

IGF-1: Factor de Crecimiento similar a la Insulina – 1 / Insulin-Like Growth Factor 1

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de Masa Corporal

1RM: Una Repetición Máxima

IGFBP-1: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein One

RCT: Randomized Controlled Trials

CRP: C Reactive Protein

CI: Confidence Interval

BMI: Body Mass Index

1RM: One-repetition maximum

TNF-  $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

IL-6: Interleucina-6

ECV: Enfermedades cardiovasculares

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EEUU: Estados Unidos de América

OMS: Organización Mundial de la Salud

AVD: Actividades de la vida diaria

EWGSOP: The European Working Group on Sarcopenia in Older People

MME: Masa músculo esquelética

HS: Handgrip strength

GS: Gait speed

CSA: Cross sectional area

PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase pathway

AKT/PKB: RAC-alpha serine/threonine-specific protein kinase or Protein kinase B

mTOR: Mammalian target of rapamycin  
SGK1: Serine/threonine-protein kinase 1  
FOXO: Forkhead family of transcription factors  
MSTN: Myostatin  
ROS: Reactive oxygen species  
mtROS: Mitochondrial reactive oxygen species  
ADN: Ácido desoxirribonucleico  
ETC: Electron transport chain  
ATP: Adenosín Trifosfato  
TLR: Toll-like receptor  
NF- $\kappa$ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas  
F-VII: Factor de coagulación VII  
F-VIII: Factor de coagulación VIII  
Ca<sup>2+</sup>: Calcio 2 positivo  
AMP: Adenosín monofosfato  
PGC-1 $\alpha$ : Coactivador transcripcional, activador gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas 1- $\alpha$   
ARN: Ácido ribonucleico  
ARNm: Ácido ribonucleico mensajero  
ARNr: Ácido ribonucleico ribosomal  
ARNt: Ácido ribonucleico de transcripción  
AMPK: AMP-activated protein kinase  
FOXO3: Forkhead-box O3 protein  
IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 beta  
FVE: Fracción vascular estromal  
IL-1: Interleucina-1  
IL-10: Interleucina-10  
IL-8: Interleucina-8  
ICC: Insuficiencia cardiaca crónica

IL-4: Interleucina-4  
TGF- $\beta$ 1: Transforming growth factor beta 1  
NO: Nitric Oxide  
HSP: Heat Shock Protein  
HRR: Heart rate recovery  
HRV: Heart rate variability  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses  
PICOS: Population, intervention, comparison, outcomes and study design  
RCT: Randomized controlled trial  
CRP: C-reactive protein  
SD: Standard deviation  
CI: Confidence interval  
MAPK: Mitogen-activated protein kinase  
ES: Effect size  
ACE: Acute care  
BMI: Body mass index  
SPPB: Short Physical Performance Battery  
MMSE: Mini-Mental State Examination  
GDS: Yesavage Geriatric Depression Scale  
ADL: activities of daily living  
CIRS: cumulative illness rating scale score  
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético  
ANCOVA: Multiple linear regression analysis and analysis of covariance  
PPI: Protein-protein interaction  
ENA-78 (CXCL5): Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78  
GRO (CXCL2): Growth-regulated protein  
GRO-alpha (CXCL1): Growth-regulated alpha protein  
IL-1beta: Interleukin 1 beta  
IL-2: Interleukin 2

IL-3: Interleukin 3  
IL-4: Interleukin 4  
IL-8: Interleukin 8  
IL-10: Interleukin 10  
IL-15: Interleukin 15  
MCP-1 (CCL2): Monocyte Chemoattractant Protein-1  
MCP-2 (CCL8): Monocyte Chemoattractant Protein-2  
MCP-3 (CCL7): Monocyte Chemoattractant Protein-3  
MCSF (CSF-1): Macrophage colony-stimulating factor  
MIG (CXCL9): Monokine induced by interferon-gamma  
MIP-1beta (CCL4): Macrophage Inflammatory Proteins-1beta  
MIP-1delta (CCL15): Macrophage Inflammatory Proteins-1delta  
RANTES (CCL5): Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted  
SCF (sKITLG): Mast cell growth factor or C-kit ligand  
TARC (CCL17): Thymus and activation regulated chemokine  
EGF: Epidermal growth factor  
IGF-I: Insulin-like growth factor I  
Ang: Angiogenin  
OSM: Oncostatin M  
PDGF-BB: Platelet-derived growth factor-BB  
LEP: Leptin  
BDNF: Brain-derived neurotrophic factor  
BLC: B lymphocyte chemoattractant  
CK-BETA 8 (CCL23): CC chemokine (CCL23)  
CC chemokine (CCL11): Eotaxin-1  
CC chemokine (CCL24): Eotaxin-2  
FGF-6: Fibroblast growth factor 6  
FGF-7: Fibroblast growth factor 7  
FGF-9: Fibroblast growth factor 9



Flt-3 Ligand: Fms-related tyrosine kinase 3 ligand  
Fractalkine: Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1  
GCP-2 (CXCL6): Granulocyte chemotactic protein-2  
GDNF (hGDNF): Glial cell line derived neurotrophic factor  
IGFBP-1: Insulin like growth factor binding protein 1  
IGFBP-2: Insulin like growth factor binding protein 2  
IGFBP-3: Insulin like growth factor binding protein 3  
IGFBP-4: Insulin like growth factor binding protein 4  
IL-16: Interleukin-16  
IP-10 (CXCL10): Interferon gamma-induced protein 10  
LIF (MLPLI): Leukemia inhibitory factor  
LIGHT (HVEM-L): Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14  
MCP-4 (CCL13): Potential role for monocyte chemotactic protein-4  
MIF: Macrophage migration inhibitory factor  
NAP-2 (CXCL7): Neutrophil-activating peptide  
NT-4: Neurotrophin-4  
PARC (CUL9): Cytoplasmic anchor protein in p53  
PLGF: Placental growth factor  
TGF-beta2: Transforming growth factor beta 2  
TGF-beta3: Transforming growth factor beta 3  
TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1  
TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinases-2.  
FDR = false discovery rate  
 $\beta$ =unstandardized regression coefficient  
IFN- $\gamma$ : Interferón gamma

## Resumen

El envejecimiento se asocia con un deterioro del sistema inmunológico, un estado inflamatorio crónico de bajo grado y una serie de alteraciones metabólicas que desencadenan enfermedades como la sarcopenia, conduciendo progresivamente al deterioro de la capacidad funcional que impacta negativamente en la calidad de vida y el bienestar emocional. Dichas alteraciones se asocian, a su vez, con el incremento de enfermedades crónicas, riesgo de hospitalización, costos de la atención sanitaria, morbilidad y muerte para esta vulnerable población. En este sentido, se ha sugerido que el ejercicio físico supervisado puede contrarrestar los efectos negativos del envejecimiento al reducir la inflamación y las alteraciones metabólicas, provocando así un proceso de envejecimiento saludable y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, no está claro qué efecto tienen las intervenciones con ejercicios sobre dichas variables en pacientes muy ancianos durante la hospitalización aguda. En esta Tesis Doctoral, presentamos los resultados de dos estudios: una revisión sistemática y un estudio clínico que examina el impacto de las intervenciones con programas de ejercicio físico multicomponente en la mejora de los resultados metabólicos e inflamatorios, previniendo así el deterioro funcional y mejorando el estado cognitivo y la calidad de vida en pacientes adultos mayores durante la hospitalización aguda, en reconocidas revistas científicas internacionales indexadas JCR reconocidas en la Web of Science - Journal Citation Reports.

### Estudio 1 (Capítulo II)

El propósito de esta revisión sistemática y meta-análisis fue evaluar los efectos agudos del entrenamiento físico sobre los parámetros inflamatorios en adultos mayores hospitalizados. Realizamos una revisión sistemática utilizando las pautas de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se buscaron estudios publicados en Web of Science, PubMed y Medline hasta agosto de 2020. La revisión incluyó todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron y compararon el efecto del ejercicio versus la atención habitual sobre los parámetros inflamatorios en adultos mayores hospitalizados de forma aguda. Dos revisores evaluaron de forma independiente. La calidad de todos los estudios incluidos se evaluó mediante el modelo de varianza inversa de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. Cinco estudios (275 participantes) cumplieron los criterios de inclusión. Las intervenciones de ejercicio incluyeron programas de intervención de resistencia o multicomponente. Los resultados indicaron que, en comparación con la atención habitual, las intervenciones con ejercicio de resistencia o multicomponente tienen un impacto positivo en los parámetros inflamatorios generales, incluida la proteína C reactiva (PCR), el factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-1) y la interleucina-6 (g de Hedge = - 0,18, intervalo de confianza del 95% [IC] -0,35 a -0,02, p = 0,032, I2 = 0%). Sin embargo, los análisis de los parámetros inflamatorios individuales revelaron una tendencia no significativa para las reducciones en la PCR (g de Hedge = -0,20, IC del 95%: -0,47 a 0,07, p = 0,151, I2 = 31,2%) e IGF-I (g de Hedge = - 0,34, IC del 95%: -0,79 a 0,11, p = 0,138, I2 = 0%). Sobre la base de esta revisión, se concluye que el ejercicio durante la hospitalización aguda ofrece una mejoría leve en el perfil inflamatorio sobre la atención habitual

en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, debido al número limitado de ECA, nuestros hallazgos deben interpretarse con cautela y confirmarse en estudios futuros.

## Estudio 2 (Capítulo III)

Las características asociadas con el envejecimiento, incluida la pérdida gradual de la masa muscular esquelética y la inflamación crónica, están relacionadas con la alteración de la composición corporal y el deterioro de la función física, que son factores importantes que contribuyen al proceso de discapacidad. Buscamos explorar la posible relación entre la disminución de la fuerza muscular de miembros inferiores y los mediadores inflamatorios en los adultos mayores. Realizamos un análisis transversal en 38 adultos mayores ingresados en una unidad de agudos de la unidad de geriatría (57,9% mujeres, edad media =  $87,9 \pm 4,9$  años; índice de masa corporal [IMC] medio =  $26,5 \pm 4,7$  kg / m<sup>2</sup>). Se evaluaron los resultados clínicos y funcionales, incluidos el peso, la altura, el IMC, la dependencia, el rendimiento físico y cognitivo, y la fuerza muscular medida por una repetición máxima (1RM) para extensión de piernas, prensa de piernas, prensa de pecho y fuerza de agarre. El contenido en suero sanguíneo de 59 citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento se evaluó mediante análisis de proteómica. Se utilizaron análisis de regresión lineal multivariante para examinar la relación entre las concentraciones de citocinas y los parámetros de fuerza muscular. Después de controlar los factores de confusión (edad, sexo, IMC, puntuación de calificación de enfermedad acumulada y puntuación de rendimiento físico), el 1RM en prensa de piernas tuvo una relación negativa significativa con GRO (CXCL2) ( $\beta = -18,13$ ,  $p = 0,049$ ), MIG (CXCL9) ( $\beta = -13,94$ ,  $p = 0,004$ ), IGF-1 ( $\beta = -19,63$ ,  $p = 0,003$ ), CK-BETA 8 (CCL23) ( $\beta = -28,31$ ,  $p = 0,018$ ) y GCP-2 (CXCL6) ( $\beta = -25,78$ ,  $p = 0,004$ ). Asimismo, el 1RM en extensión de pierna tuvo una relación negativa significativa con IGFBP-1 ( $\beta = -11,49$ ,  $p = 0,023$ ). Por lo tanto, varias citocinas/quimiocinas y factores de crecimiento séricos se asocian negativamente con una fuerza muscular más baja en pacientes mayores. Se requiere más investigación para dilucidar el mecanismo a través del cual los mediadores inflamatorios elevados conducen a una menor fuerza muscular.

## Summary

Aging is associated with a deterioration of the immune system, a chronic low-grade inflammatory state and a series of metabolic alterations that trigger diseases such as sarcopenia, progressively leading to the deterioration of the functional capacity that negatively impacts quality of life and emotional wellness. These alterations are associated, in turn, with an increase in chronic diseases, risk of hospitalization, health care costs, morbidity and death for this vulnerable population. In this sense, it has been suggested that supervised physical exercise can counteract the negative effects of aging by reducing inflammation and metabolic alterations, thus provoking a healthy aging process and improving the quality of life of these patients. However, it is unclear what effect exercise interventions have on these outcomes in very elderly patients undergoing acute hospitalization. In this doctoral Thesis, we present the results of a systematic review and a clinical study that demonstrates the impact of interventions with either resistance and/or multicomponent physical exercise programs in improving metabolic and inflammatory outcomes, thus preventing functional deterioration and improving cognitive status and quality of life in very elderly patients during acute hospitalization, in recognized JCR-indexed international scientific journals on the Web of Science - Journal Citation Reports.

### Study 1 (Chapter II)

The purpose of this systematic review and meta-analysis was to appraise the acute effects of exercise training on inflammatory parameters in hospitalized older adults. We conducted a systematic review using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines. Web of Science, PubMed and Medline were searched for studies published until August 2020. The review included all randomized controlled trials (RCTs) that evaluated and compared the effect of exercise versus usual care on inflammatory parameters in acutely hospitalized older adults. Two reviewers independently assessed. The quality of all the included studies was assessed using the DerSimonian-Laird random-effects inverse-variance model. Five studies (275 participants) met the inclusion criteria. The exercise interventions included resistance or multicomponent intervention programs. The results indicated that, compared with usual care or multicomponent interventions have a positive impact on overall inflammatory parameters including C-reactive protein (CRP), insulin-like growth factor-I (IGF-1) and interleukin-6 (Hedge's  $g = -0.18$ , 95% confidence interval [CI]  $-0.35$  to  $-0.02$ ,  $p = 0.032$ ,  $I^2 = 0\%$ ). However, analyses of individual inflammatory parameters revealed a non-significant trend for reductions in CRP (Hedge's  $g = -0.20$ , 95% CI  $-0.47$  to  $0.07$ ,  $p = 0.151$ ,  $I^2 = 31.2\%$ ) and IGF-I (Hedge's  $g = -0.34$ , 95% CI  $-0.79$  to  $0.11$ ,  $p = 0.138$ ,  $I^2 = 0\%$ ). On the basis of this review, we conclude that exercise during acute hospitalization offers a mild improvement in the inflammatory profile over usual care in older patients. Nevertheless, due to limited number of RCTs, our findings must be interpreted with caution and confirmed in future studies.

## Study 2 (Chapter III)

Aging-related traits, including gradual loss of skeletal muscle mass and chronic inflammation, are linked to altered body composition and impaired physical functionality, which are important contributing factors to the disabling process. We sought to explore the potential relationship between lower-body muscle strength decline and inflammatory mediators in older adults. We performed a cross-sectional analysis in 38 older adults admitted to an acute care of the elderly unit (57.9% women, mean age=87.9±4.9 years; mean body mass index [BMI]=26.5±4.7 kg/m<sup>2</sup>). Clinical and functional outcomes including weight, height, BMI, dependence, physical and cognitive performance, and muscle strength measured by one-repetition maximum (1RM) for leg-extension, leg-press, chest-press and handgrip strength, were assessed. Blood serum content of 59 cytokines, chemokines and growth factors was assessed by protein arrays. Multivariate linear regression analyses were used to examine the relationship between cytokine concentrations and muscle strength parameters. After controlling for confounding factors (age, sex, BMI, cumulative illness rating score and physical performance score), 1RM leg-press had a significant negative relationship with GRO (CXCL2) ( $\beta = -18.13$ ,  $p=0.049$ ), MIG (CXCL9) ( $\beta = -13.94$ ,  $p=0.004$ ), IGF-1 ( $\beta = -19.63$ ,  $p=0.003$ ), CK-BETA 8 (CCL23) ( $\beta = -28.31$ ,  $p=0.018$ ) and GCP-2 (CXCL6) ( $\beta = -25.78$ ,  $p=0.004$ ). Likewise, 1RM leg-extension had a significant negative relationship with IGFBP-1 ( $\beta = -11.49$ ,  $p=0.023$ ). Thus, several serum cytokines/chemokines and growth factors are negatively associated with lower muscle strength in older patients. Further investigation is required to elucidate the mechanism of elevated inflammatory mediators leading to lower muscle strength.

## Declaración

Yo, Anel Eduardo Recarey Rodríguez, declaro que la investigación presentada en esta tesis se basa en 2 artículos (capítulo II y III), que han sido publicados en revistas internacionales revisadas por pares.

Esta tesis describe la justificación, el diseño, las metodologías, y los resultados utilizados en una revisión sistemática y meta-análisis, y un estudio observacional.

## Lista de Publicaciones

Esta Tesis Doctoral Internacional se presenta como un compendio de dos artículos. Las referencias completas de los artículos son las siguientes:

### Estudio I.

R. Ramírez-Vélez; A. García-Hermoso; N. Martínez-Velilla; F. Zambom-Ferraresi; M. L. Sáez de Asteasu; A. E. Recarey; Mikel Izquierdo. Effects of Exercise Interventions on Inflammatory Parameters in Acutely Hospitalized Older Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

### Estudio II.

R. Ramírez-Vélez; M. L. Sáez De Asteasu; N. Martínez-Velilla; F. Zambom-Ferraresi; A. García-Hermoso; A. E. Recarey; J. Fernández-Irigoyen; E. Santamaría; S. Palomino-Echeverría; Mikel Izquierdo. Circulating Cytokines and Lower Body Muscle Performance in Older Adults at Hospital Admission. *J Nutr Health Aging* 2020, 10, doi:10.1007/s12603-020-1480-7. **Impact Factor: 2.791 (2019).**

## Agradecimientos

### **A Dios.**

Quiero empezar agradeciendo a Dios por regalarme la vida y por trazar el camino que me ha tocado andar. Doy gracias a mi creador por toda la bondad, el amor, la sabiduría y la inteligencia que me ha podido regalar a lo largo de mi vida. Gracias Señor por colocar certeramente a cada una de las personas con quienes tendría que tratar. Todas y cada una de ellas me ayudaron a comprender cuáles son mis ideales y mis virtudes. Te doy gracias porque nunca me abandonas y a pesar de todo me tiendes la mano en este duro camino que llamamos vida.

### **A la grandísima Virgen María.**

A ti, mamá María, por ser la intercesora de todas mis peticiones, por cubrirme con tu manto lleno de amor y bondad, por ser madre amorosa. Tú eres quien, a pesar de mis errores, siempre me proteges, me cuidas y me guías en el camino que Dios ha escogido para mí.

### **A mi madre.**

A ti, madre mía, Danabel Rodríguez de Recarey, por ser una madre abnegada. Si busco la definición de madre y amor, esa eres tú. Te agradezco cada segundo de tu tiempo brindado cuando más lo necesitaba, tus palabras de aliento y toda tu comprensión. La guía que me has ofrecido y el apoyo que siempre me has dado son obsequios que me llevo siempre en el corazón. Sin ti no estaría donde estoy.

### **A mi padre.**

A ti papá, José Ángel Recarey, por ser un pilar más en mi vida. Te doy gracias por todas las veces que me viste en aprietos y buscaste la manera de ayudarme y de regalarme tu conocimiento para salir adelante en las distintas tareas que tenía por delante. Por tu amor y comprensión, aunque se que a veces te es difícil. Sin ti y las oportunidades que tu y mamá me han abierto no estaría donde estoy. Por eso y más muchísimas gracias.

### **A mi familia.**

A mi familia por apoyarme y acompañarme en el camino que me ha llevado a ser quien soy, hoy día. Gracias por todas sus palabras de aliento, pues me ayudaron a levantar la mirada cada vez que sentía que no podía más. Gracias porque, sin dudar, todos me extendieron su mano cuando más lo necesitaba.



### **A mis amigos.**

A mis amigos, tanto en Panamá como en España, por ser la familia que Dios me dio la oportunidad de escoger. Por siempre entenderme y regalarme una amistad, y más que eso, una hermandad. Al estar lejos de casa todos ustedes han sido la familia que no he tenido a mi lado. Les agradezco su tiempo, comprensión, apoyo y cariño.

### **A mis tutores y compañeros de trabajo.**

A los doctores Mikel Izquierdo, Nicolás Martínez Velilla, Robinson Ramírez Vélez y demás equipo de trabajo del grupo de investigación y planta de geriatría del Complejo Hospitalario de Navarra, por la orientación que me ofrecieron, a pesar de su poco tiempo libre. Por el conocimiento y apoyo que me aportaron hasta llegar a la finalización de la presente tesis doctoral.

A todos, muchas gracias.

## Introducción

El envejecimiento se ve asociado al deterioro de la competencia del sistema inmune, provocando alteraciones en la producción de células del sistema inmunológico y aumentando los niveles de mediadores pro-inflamatorios en la sangre (1). Las alteraciones del sistema inmunológico asociadas a la edad se correlacionan con el deterioro del sistema cardiovascular y metabólico; consecuentemente, aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diversas alteraciones crónicas características para esta vulnerable población (2). A su vez, la pérdida progresiva de masa muscular, fuerza y por ende función muscular relacionada con la edad, se ve empeorada por la inflamación crónica de bajo grado, contribuyendo de esta manera a la patogénesis de la sarcopenia y aumentando el estrés oxidativo, disfunción endotelial, resistencia a la insulina y demás alteraciones metabólicas provocadas por la acción indirecta de mediadores inflamatorios (3). En base a lo expuesto anteriormente, el descubrimiento de biomarcadores presentes en sangre es un campo a explorar, pudiendo aportar información necesaria para explicar los posibles mecanismos fisiológicos que diferencian el proceso óptimo de envejecimiento saludable y la diferenciación con el proceso de envejecimiento no saludable; entendiendo el impacto de los factores genéticos y ambientales inherentes a cada sujeto; y elucidando aquellas redes de proteínas y/o proteínas individuales como candidatos a biomarcadores que se vean involucrados en la enfermedad y/o procesos de envejecimiento, promoviendo la detección temprana, prevención y mejora de los tratamientos e intervenciones actuales.

La hospitalización, provocada por la agudización de la enfermedad, presenta consecuencias devastadoras para la salud del adulto mayor; ya que está asociada a una pérdida rápida de la condición física, debilidad general, deterioro de la capacidad funcional y cognitiva (4). El desgaste provocado por la enfermedad, en conjunto con los bajos niveles de movilidad provocados por períodos prolongados de reposo en cama y/o por la inactividad física forzada, común durante la hospitalización, genera que más de la mitad de esta población no recupere el estado funcional previo al ingreso hospitalario (5,6); aumentando así la mayor utilización de recursos, carga del cuidador, institucionalización y morbimortalidad (7). Estudios previos asocian la hospitalización con una pérdida rápida (entre 4% y 10%) de la masa muscular en el adulto mayor sano posterior a solo siete días de inactividad hospitalaria (8); en consecuencia, la disminución de masa muscular se asocia a la reducción de probabilidad de supervivencia posterior a la hospitalización (9) y a la pérdida de la capacidad de realizar independientemente 1 o más actividades de la vida diaria desde el ingreso hospitalario hasta el alta, incluso en el caso de un tratamiento exitoso en aproximadamente un tercio de los adultos mayores hospitalizados (10,11). La inflamación crónica de bajo grado, causada por las desregulaciones metabólicas asociadas a la edad, y los cambios de la composición corporal asociados con la disminución de la función física, incrementan la vulnerabilidad del adulto mayor al impacto negativo de la hospitalización (9).

La sarcopenia y dinapenia, alteraciones cuya principal característica es la pérdida de fuerza muscular asociada con la edad, aumentan el riesgo de morbimortalidad por cualquier causa en el adulto mayor; y a su vez, se asocian con un amplio espectro de enfermedades agudas y crónicas que afectan la salud de millones de adultos mayores en todo el mundo (12,13). El proceso de discapacidad en el adulto mayor se ve provocado por una combinación de factores como las enfermedades relacionadas con la edad y la pérdida gradual de la masa músculo esquelética, a su vez relacionadas con alteraciones de la composición corporal (14), deteriorando el estado funcional del adulto mayor y por ende contribuyendo al proceso de discapacidad (15). Diversos artículos demuestran la teoría de que la inflamación puede ser el vínculo que asocie la sarcopenia y dinapenia a la diversidad de enfermedades y alteraciones metabólicas asociadas con el envejecimiento (8,15-17).

Las intervenciones tempranas de movilización y/o ejercicio físico conducen a la generación de miosinas de acción anti-inflamatoria derivadas de los músculos, responsables de una serie de efectos positivos del ejercicio que intervienen en las vías metabólicas asociadas a la inflamación (18), y consecuentemente, aumentando potencialmente las acciones anti-inflamatorias y analgésicas de los tratamientos médicos durante la hospitalización. Las intervenciones de movilización y/o ejercicio físico no siempre son factibles para todos los adultos mayores hospitalizados, debido al mal estado físico en algunos casos y a las limitaciones logísticas en general. No obstante, como se ha confirmado a través de diversos ECAs y meta-análisis recientes, ha sido demostrado que intervenciones muy simples de ejercicio y/o movilización temprana atenúan las consecuencias deletéreas de la hospitalización médica aguda (10,19–21); mejorando la capacidad funcional y cognitiva, calidad de vida y depresión de forma aguda y crónica (19,22–27); y corrigiendo diversos parámetros metabólicos a nivel cardiovascular, síntesis y señalización anabólica y marcadores inflamatorios (20,28–36).

Una amplia variedad de estudios científicos a lo largo de la historia ha elucidado diversos biomarcadores asociados a enfermedades, facilitando su reconocimiento y posibilidad de acción de una forma rápida y efectiva. En la actualidad, ocurre lo mismo con la inflamación y las diversas alteraciones metabólicas y fisiológicas que, a su vez, se asocian a múltiples enfermedades relacionadas con la envejecimiento como la sarcopenia, fragilidad, enfermedades cardiovasculares, etc. Se ha propuesto, no un solo biomarcador ideal, sino una serie de posibles biomarcadores que juntos ayuden a determinar el estado metabólico normal en el paciente adulto mayor. Algunos biomarcadores inflamatorios ya analizados y descritos en la población adulta mayor no institucionalizada podrían ser el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), P-selectina, proteína C-reactiva, proteínas quimioatrayentes de monocitos, etc.; no obstante, en pacientes adultos mayores hospitalizados, no se han alcanzado conclusiones definitivas (16).

Existen fuertes asociaciones entre las vías de inflamación sistémica crónica y los procesos de envejecimiento, pérdida de masa muscular y deterioro de la capacidad funcional que llevan a la discapacidad (17). Un conjunto de biomarcadores asociados a estas perturbaciones de la salud del adulto mayor durante la hospitalización, pueden actuar como herramientas para identificar y/o predecir fenotipos funcionales, establecer estrategias que prevengan estas alteraciones de la salud en el adulto mayor y disminuir los riesgos asociados a la hospitalización.

Por lo tanto, esta tesis describe la justificación, el diseño, las metodologías y los resultados utilizados en dos estudios publicados en revistas internacionales, donde sugiere que las intervenciones tempranas de movilización y/o ejercicio en adultos mayores hospitalizados pueden causar efectos positivos en una serie de variables metabólicas e inflamatorias, ayudando a esclarecer los mecanismos fisiológicos por los cuales el ejercicio provoca la mejora de la capacidad funcional, la calidad de vida y otros aspectos de la salud, ya confirmados a través de diversos estudios científicos. De igual manera, determinar una serie de biomarcadores que incluyen varias citocinas, quimiocinas séricas y factores de crecimiento que presentan asociación con una mayor o menor fuerza muscular en pacientes mayores ingresados en una unidad de cuidados agudos para ancianos; demostrando así, la relación entre la inflamación crónica de bajo grado y diversas enfermedades y/o alteraciones de la salud características del adulto mayor, tales como la disminución de la masa y fuerza muscular y consecuente deterioro del estado funcional.

## Referencias

1. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging. En: *Subcellular Biochemistry* [Internet]. Springer New York; 2019 [citado 30 de junio de 2020]. p. 21–43. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-3681-2\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-3681-2_2)
2. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [Internet]. Vol. 15, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2018 [citado 1 de julio de 2020]. p. 505–22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-018-0064-2>
3. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines [Internet]. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018 [citado 1 de julio de 2020]. p. 1. Disponible en: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
4. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. The role of intervening hospital admissions on trajectories of disability in the last year of life: prospective cohort study of older people. *BMJ* [Internet]. 20 de mayo de 2015 [citado 11 de febrero de 2020];350:h2361. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25995357>
5. Brown CJ, Redden DT, Flood KL, Allman RM. The underrecognized epidemic of low mobility during hospitalization of older adults. *J Am Geriatr Soc*. septiembre de 2009;57(9):1660–5.
6. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA - J Am Med Assoc*. 3 de noviembre de 2010;304(17):1919–28.
7. Martínez-Velilla N, Herrero AC, Cadore EL, Sáez de Asteasu ML, Izquierdo M. Iatrogenic Nosocomial Disability Diagnosis and Prevention [Internet]. Vol. 17, *Journal of the American Medical Directors Association*. Elsevier Inc.; 2016 [citado 30 de junio de 2020]. p. 762–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349623/>
8. Drummond MJ, Timmerman KL, Markofski MM, Walker DK, Dickinson JM, Jamaluddin M, et al. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1 de agosto de 2013;305(3).
9. Reijnierse EM, Verlaan S, Pham VK, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Lower Skeletal Muscle Mass at Admission Independently Predicts Falls and Mortality 3 Months Post-discharge in Hospitalized Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. septiembre de 2019;74(10):1650–6.
10. Valenzuela PL, Joyner M, Lucia A. Early mobilization in hospitalized patients with COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. mayo de 2020 [citado 2 de julio de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231737/>
11. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability “She was probably able to ambulate, but i’m not sure”. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 26 de octubre de 2011 [citado 2 de julio de 2020];306(16):1782–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028354/>
12. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Iliodromiti S, Fan Y, Ntuki UE, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J* [Internet]. 6 de julio de 2016;38(2):116–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw249>
13. Ramírez-Vélez R, Pérez-Sousa MÁ, García-Hermoso A, Zambom-Ferraresi F, Martínez-Velilla N, Sáez de Asteasu ML, et al. Relative Handgrip Strength Diminishes the Negative Effects of Excess Adiposity on Dependence in Older Adults: A Moderation Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020];9(4):1152. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316538/>
14. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: A review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in

- later life [Internet]. Vol. 3, Longevity and Healthspan. BioMed Central Ltd.; 2014 [citado 1 de julio de 2020]. p. 9. Disponible en: <https://longevityandhealthspan.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-2395-3-9>
15. Marzetti E, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ, Gervasoni J, et al. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Exp Gerontol* [Internet]. 15 de julio de 2019 [citado 1 de julio de 2020];122:129–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054959/>
  16. Hunter GR, Singh H, Carter SJ, Bryan DR, Fisher G. Sarcopenia and Its Implications for Metabolic Health. Kuk JL, editor. *J Obes* [Internet]. 2019;2019:8031705. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/8031705>
  17. Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Llaveró F, Lista S, Carrera-Bastos P, Hampel H, et al. Successful aging: Insights from proteome analyses of healthy centenarians. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 29 de febrero de 2020 [citado 1 de julio de 2020];12(4):3502–15. Disponible en: [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
  18. Ramírez-Vélez R, Martínez-Velilla N, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, Palomino-Echeverría S, Izquierdo M. Influence of short-term training on functional capacity and (anti-)inflammatory immune signalling in acute hospitalization. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 8 de junio de 2020 [citado 16 de junio de 2020];jcs.12582. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcs.12582>
  19. Izquierdo M, Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez De Asteasu ML, Lucia A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de enero de 2019;179(1):28–36.
  20. Ramírez-Vélez R, Martínez-Velilla N, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, Palomino-Echeverría S, Izquierdo M. Influence of short-term training on functional capacity and (anti-)inflammatory immune signalling in acute hospitalization. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 8 de junio de 2020 [citado 2 de julio de 2020];jcs.12582. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcs.12582>
  21. Valenzuela PL, Morales JS, Castillo-García A, Mayordomo-Cava J, García-Hermoso A, Izquierdo M, et al. Effects of exercise interventions on the functional status of acutely hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 16 de junio de 2020];61:101076. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163720301288>
  22. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res*. 1 de febrero de 2015;18(1):57–89.
  23. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. Vol. 41, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1510–30.
  24. Carvalho TC, Valle AP do, Jacinto AF, Mayoral VF de S, Boas PJFV. Impact of hospitalization on the functional capacity of the elderly: A cohort study. *Rev Bras Geriatr e Gerontol*. abril de 2018;21(2):134–42.
  25. Lee JH, Kim DH, Kim CK. Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. Vol. 8, *Diabetes Therapy*. Springer Healthcare; 2017. p. 459–73.
  26. Smart DA, Dermody G, Coronado ME, Wilson M. Mobility Programs for the Hospitalized Older Adult: A Scoping Review. *Gerontol Geriatr Med*. enero de 2018;4:233372141880814.
  27. de Asteasu MLS, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero A, Izquierdo M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized

- clinical trials. Vol. 37, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 117–34.
28. Schild M, Eichner G, Beiter T, Zügel M, Krumholz-Wagner I, Hudemann J, et al. Effects of Acute Endurance Exercise on Plasma Protein Profiles of Endurance-Trained and Untrained Individuals Over Time. *Mediators Inflamm.* 2016;2016.
  29. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. Vol. 23, *Cell Metabolism.* Cell Press; 2016. p. 1034–47.
  30. Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020;11(4).
  31. Rodrigues RD, Carvalho BL, Gonçalves GKN. Effect of physical exercise on cardiometabolic parameters in post-menopause: an integrative review. *Rev Bras Geriatr e Gerontol.* 2019;22(5).
  32. Gonçalves IDO, Bandeira AN, Coelho-Júnior HJ, Aguiar SDS, Camargo SM, Asano RY, et al. Multicomponent exercise on physical function, cognition and hemodynamic parameters of community-dwelling older adults: A quasi-experimental study. *Int J Environ Res Public Health.* 1 de junio de 2019;16(12).
  33. Junior HJC, Sanches IC, Doro M, Asano RY, Feriani DJ, Brietzke C, et al. Multicomponent Exercise Improves Hemodynamic Parameters and Mobility, but Not Maximal Walking Speed, Transfer Capacity, and Executive Function of Older Type II Diabetic Patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
  34. Agergaard J, Bulow J, Jensen JK, Reitelseder S, Drummond MJ, Schjerling P, et al. Light-load resistance exercise increases muscle protein synthesis and hypertrophy signaling in elderly men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* abril de 2017;312(4):E326–38.
  35. Agergaard J, Bulow J, Jensen JK, Reitelseder S, Borno A, Drummond MJ, et al. Effect of light-load resistance exercise on postprandial amino acid transporter expression in elderly men. *Physiol Rep.* septiembre de 2017;5(18).
  36. Francois ME, Durrer C, Pistawka KJ, Halperin FA, Little JP. Resistance-based interval exercise acutely improves endothelial function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* [Internet]. 2016 [citado 4 de abril de 2020];311:1258–67. Disponible en: [www.ajpheart.org](http://www.ajpheart.org)

# Capítulo I

**Bases teóricas**

## 1. Bases teóricas

### 1.1 Envejecimiento

#### 1.1.1 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso natural que forma parte del ciclo vital desde la concepción hasta la muerte (1). El envejecimiento puede ser definido desde distintos ámbitos o puntos de vista. Una definición biológica que explica el envejecimiento es "el cambio gradual en un organismo que conduce a un mayor riesgo de debilidad, enfermedad y muerte. Tiene lugar en una célula u órgano o el organismo total en el lapso de vida de un adulto o cualquier ser vivo. Hay una disminución en las funciones biológicas y en la capacidad para adaptarse al estrés metabólico. Cambios en órganos incluyen el reemplazo de las células funcionales con tejido fibroso. Efectos generales del envejecimiento incluyen inmunidad reducida, pérdida de fuerza muscular, disminución de la memoria y otros aspectos de la cognición" (2). En resumen, el envejecimiento es un proceso irreversible, intrínseco y único para cada organismo vivo, caracterizado por el conjunto de cambios morfológicos y fisiológicos que ocurren de forma gradual, provocando el deterioro de la capacidad adaptativa en células, órganos, sistemas o en la totalidad del organismo; y resultando en el incremento de la vulnerabilidad, enfermedad y muerte.

#### 1.1.2 Transición Demográfica y Epidemiológica

En la actualidad, el envejecimiento, aparte de ser un proceso común a nivel fisiológico, actúa como uno de los fenómenos sociales de mayor impacto del presente siglo (1). La población en el mundo está envejeciendo (3), y esto da lugar al incremento de la morbimortalidad en aquellas personas con enfermedades asociadas al proceso de envejecimiento, como son las patologías crónicas osteomusculares, cardiovasculares, respiratorias y tumorales, entre otras. Dicha transición demográfica mundial se debe principalmente a la combinación de avances médicos, tecnológicos y de salud pública que mejoran las condiciones de vida; incrementando muy rápidamente la expectativa de vida; aunque observando una disminución en los años de vida con buena salud (4). Esto, en combinación con la disminución de las tasas de fertilidad, provoca un continuo envejecimiento poblacional que amenaza a la estabilidad de los servicios de salud (5,6). La proporción mundial de personas mayores ha aumentado del 8% y el 9% en 1950 y 1990, respectivamente, al 12% en 2013; y ya se ha estimado un incremento exponencial de hasta el 21% para 2050 (5). El aumento notablemente más rápido en la población adulta mayor, en comparación con otros grupos de edad, se presenta actualmente y seguirá actuando como un reto a nivel social, económico y político; incrementando la demanda a los sistemas de salud y poniendo en riesgo la salud de esta población de no tomar las medidas necesarias.

Dicha transición demográfica, ha provocado a su vez, una importante transición epidemiológica inducida por el cambio en la carga de enfermedades, en las que las enfermedades transmisibles han disminuido, en conjunción con un incremento en la prevalencia de enfermedades no transmisibles (5,7), tales como enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diabetes y cáncer. Dichas enfermedades afectan principalmente a los adultos mayores debido a la evolución natural de las mismas, caracterizadas por su lenta progresión y larga duración, lo que tiene un impacto negativo manifestado a través del aumento de hospitalización y su consecuente carga socioeconómica (3). Por lo tanto, es de suma importancia el mantenimiento de un estado físico óptimo en el adulto mayor con el objetivo de reducir el impacto negativo del envejecimiento.



### 1.1.3 Envejecimiento y Fragilidad

La fragilidad es descrita como una disminución de la reserva funcional que ejerce un impacto en el estado clínico del individuo y que se encuentra asociada al envejecimiento. La lentitud, debilidad, agotamiento y baja actividad física se combinan, afectando negativamente el desempeño de las tareas funcionales (8). La discapacidad, hospitalización, fragilidad, riesgo de caídas y fractura, institucionalización y mortalidad temprana son las principales consecuencias de la fragilidad asociada al envejecimiento (9,10). Esta ocurre debido a la desregulación de múltiples sistemas fisiológicos, conduciendo eventualmente a la pérdida de función; tales como la alteración del funcionamiento musculoesquelético asociado a la sarcopenia, la desregulación del sistema inflamatorio que provoca alteraciones metabólicas, el desequilibrio del sistema endocrino y/o alteraciones cardiometabólicas (11–13). La fragilidad se puede considerar como un fenómeno complejo, en la que estudios proponen que la misma puede ser definida como un estado de riesgo causado por la acumulación de déficits asociados a la edad. Este modelo de acumulación sugiere que cuanto más déficit acumulan las personas, más riesgo tienen de un resultado adverso para la salud (12,13).

### 1.1.4 Envejecimiento y Actividad Física en el Adulto Mayor

El envejecimiento como proceso fisiológico ya juega un papel importante en el aumento de la carga de la enfermedad en el adulto mayor, pero no está solo. El sedentarismo, la inactividad física y los hábitos de vida inapropiados entre los adultos mayores juegan un papel importante como factores de riesgo. Los niveles de actividad física diaria disminuyen en general en el grupo poblacional en cuestión, ya que observamos que solo el 27-44% de los adultos mayores de EE.UU. cumplen con las recomendaciones internacionales de actividad física ( $\geq 150$  min por semana de actividad física moderada a vigorosa) (14). Esta creciente prevalencia de inactividad física actúa como un importante problema de salud pública en combinación con el envejecimiento poblacional (15,16).

La literatura ha presentado una clara distinción entre la actividad física y el ejercicio, que podrían definirse como todo gasto energético provocado por la actividad física espontánea del día a día como puede ocurrir con el desplazamiento, tareas del hogar, etc.; y como la actividad física que forma parte de un programa estructurado, respectivamente (17). Dicha diferenciación nos ayuda a entender la importancia de la actividad física en la salud de la población, en especial del adulto mayor.

La OMS reportó que alrededor de 3.2 millones de muertes son atribuidas a la inactividad física o sedentarismo, estableciéndola como uno de los cinco factores de riesgo asociados con el incremento de la mortalidad (18,19). A su vez, tres de los factores de riesgo de mortalidad más importantes (hipertensión arterial, diabetes y obesidad) se ven asociados al sedentarismo (20). Un gran número de patologías crónicas se encuentran asociadas al sedentarismo (20–22) y el envejecimiento incrementa el riesgo de desarrollo de dichas patologías crónicas (23). Junto a la creciente incidencia de estos factores de riesgo con el envejecimiento, hay una alteración en muchos sistemas fisiológicos que provocan una pérdida de masa muscular generando disminución en la capacidad de equilibrio, reducción en la fuerza y resistencia muscular (24); y una disminución en el rendimiento cognitivo (25); cuyo conjunto, impacta en la independencia funcional. El aumento de los niveles de actividad física es la intervención más importante para mejorar la salud de la población (21). En el caso de los adultos mayores, extender la vida es un factor importante, pero el mantenimiento de la independencia funcional también es de gran importancia, tanto para mantener la calidad de vida como para administrar los recursos de salud; siendo la actividad física un pilar fundamental para extender años de vida independiente, reducir la discapacidad y mejorar la calidad

de vida de las personas mayores; minimizando así la carga sobre los sistemas de salud y asistencia social a través del envejecimiento saludable (26,27).

## 1.2 Hospitalización

Si bien las personas viven más años en casi todos los países del mundo, la prevalencia de enfermedades crónicas y discapacidad aumenta a medida que la población envejece. Esta transición humana genera nuevos desafíos en casi todos los aspectos de la vida (sociales, políticos y económicos) con implicaciones negativas que se traducen en mayores exigencias para los sistemas de salud (28–30). Los adultos mayores, como miembros vulnerables de la sociedad con respecto a su salud, han aumentado de forma constante la frecuencia de hospitalización en todo el mundo (31); constituyendo una población importante que requiere de estos servicios de atención (32). Se observa, por ejemplo, que el cuarenta por ciento de las personas hospitalizadas en los Estados Unidos tienen 65 años de edad o más (33); a su vez, los mayores de 65 años son hospitalizados tres veces más que los de 45 a 64 años y las personas de 85 años y mayores representan el 9.2 por ciento de todos los egresos hospitalarios a pesar de representar solo el 1.8 por ciento de la población total (34). Con la edad avanzada, los pacientes tienden a presentar enfermedades crónicas y discapacidad, lo que los hace más vulnerables durante la hospitalización a eventos adversos, incluidas las complicaciones nosocomiales y las reacciones adversas a los medicamentos; impactando de forma negativa la capacidad funcional (35). Mientras que la mayoría de los pacientes más jóvenes son dados de alta a su domicilio, el 40 por ciento de los pacientes de 85 años o más son dados de alta a centros especializados, aumentando el costo de atención debido al deterioro funcional provocado durante la hospitalización (36). Se estima que las hospitalizaciones y gasto en atención médica enfocado a los adultos mayores aumenten a medida que la población continúa envejeciendo.

La medicina, en conjunto con demás profesiones de salud, dedican esfuerzos significativos para mejorar la calidad de vida del adulto mayor. El punto focal que afecta el bienestar personal es la capacidad de funcionar de manera independiente, siendo uno de los aspectos más evaluados en la literatura científica (37–39). Actualmente, se conoce el impacto negativo de la hospitalización sobre el adulto mayor, asociado al incremento del deterioro funcional y cognitivo; no obstante, los investigadores han dado un paso más allá al estudiar el origen o causa que genera la discapacidad. Entre las causas más importantes asociadas a la discapacidad se puede mencionar la sarcopenia, alteraciones metabólicas y un estado crónico de inflamación de bajo grado que persisten en el adulto mayor de forma inherente debido al envejecimiento, y que empeoran durante el proceso de hospitalización. Durante el envejecimiento, el objetivo principal de la atención médica no es solo aumentar la expectativa de vida, sino el extender los años en que la persona cuenta con una alta calidad de vida y un mínimo de discapacidad (esperanza de vida sin discapacidad) (40).

Se ha identificado una amplia gama de factores que contribuyen a la discapacidad funcional en la edad avanzada (41,42), siendo la hospitalización aguda uno de los factores más significativos (43,44). Los pacientes ingresan al hospital con un diagnóstico que no conduce directamente al deterioro funcional, sin embargo, posterior a la estancia hospitalaria cuentan con una disminución general de dichas capacidades (45–47). Entre los primeros hallazgos del impacto negativo que genera la hospitalización en el adulto mayor describieron, a finales de la década de 1980, McVey et al. (48) que alrededor del 30% de los adultos mayores desarrollaron discapacidades adicionales en las actividades de la vida diaria (AVD) durante la hospitalización aguda. Estudios previos habían observado una alta incidencia de nuevas discapacidades en adultos mayores en una encuesta realizada en 1982 entre 279 pacientes en un hospital comunitario, en la que más de la mitad de los pacientes de 75 años o más necesitaban asistencia en AVD después de la hospitalización (49).

Revisiones recientes de la literatura muestran que el deterioro funcional es uno de los resultados negativos más comunes de la hospitalización, con consecuencias a largo plazo para el paciente, la familia y los sistemas de salud (50–52). De igual manera, los estudios científicos continúan elucidando las fuertes asociaciones entre las vías de inflamación sistémica crónica, la alteración de los procesos metabólicos durante el envejecimiento y las alteraciones asociadas a la pérdida de masa muscular; con el deterioro de la capacidad funcional y cognitiva que lleva a la discapacidad (53).

La hospitalización, a pesar de ser un recurso importante en la atención del adulto mayor que busca la mejora de la salud del paciente, se ve asociada a consecuencias negativas para su salud, desencadenando una serie de desequilibrios o alteraciones metabólicas y estados crónicos de inflamación de bajo grado que generan la consecuente discapacidad funcional, empeoramiento de la calidad de vida e incremento de la fragilidad; especialmente si son repetidas y prolongadas (54,55). Esto implica que la hospitalización en el adulto mayor debe indicarse solo cuando se hayan agotado todas las demás acciones y servicios para el manejo adecuado de los problemas de salud. Los períodos prolongados de reposo en cama conducen al catabolismo y por ende a la atrofia del músculo esquelético y, en consecuencia, a una pérdida significativa de la masa corporal magra principalmente en las extremidades inferiores (56). De igual manera, la inflamación crónica de bajo grado, causada por las desregulaciones metabólicas asociadas a la edad, y los cambios de la composición corporal asociados con la disminución de la función física, incrementan la vulnerabilidad del adulto mayor al impacto negativo de la hospitalización (57). Lo anteriormente expuesto acrecienta la importancia de intervenciones preventivas durante la hospitalización que tienen como fin el disminuir las alteraciones cardiometabólicas, musculares y la inflamación asociadas al deterioro de la capacidad funcional y cognitiva; reduciendo así los efectos negativos tales como la pérdida de movilidad, dependencia, reducción de la calidad de vida y/o el mayor costo de atención médica causado por caídas, reingresos o la necesidad de mayores niveles de atención.

### 1.3 Sarcopenia

#### 1.3.1 Sarcopenia

El músculo esquelético es un órgano importante ya que provee de soporte al cuerpo y permite la locomoción. Sin embargo, el músculo esquelético puede degradarse por el envejecimiento y las alteraciones fisiológicas que lo caracterizan, la malnutrición, el desuso y los cambios en los niveles hormonales. Este fenómeno se conoce como "sarcopenia", y conduce a la fragilidad, caquexia, osteoporosis, síndromes metabólicos y muerte.

La sarcopenia fue presentada por primera vez por Irwin Rosenberg en 1989 para explicar la disminución de la masa muscular relacionada con la edad. Sin embargo, en los últimos años su definición se ha ampliado para incluir una masa muscular baja y una función muscular deficiente. De hecho, el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores ("The European Working Group on Sarcopenia in Older People" o "EWGSOP") propuso que la baja masa muscular y la baja función muscular (fuerza o rendimiento) se consideren características diagnósticas esenciales de la sarcopenia (58).

La sarcopenia hace referencia al deterioro de la masa musculo-esquelética, fuerza y función muscular (59). Ha sido tratada tradicionalmente como un síndrome geriátrico (59), no obstante, desde 2016 ha sido reconocida como una enfermedad, obteniendo un código de Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud relacionados (ICD-10-CM M62.84) (60). La sarcopenia es un área de investigación importante no solo en gerontología y geriatría, ya que se ha observado su importante

asociación con enfermedades específicas de otras especialidades médicas, pudiendo alterar la capacidad respiratoria y cardiovascular (61); y ejerciendo un impacto negativo para la salud pública a través del aumento del costo de atención, tasa de reingresos y saturación de los sistemas de salud (62,63).

Hasta la fecha, al menos siete grupos internacionales han publicado directrices o consensos para definir la sarcopenia (64,65); lo que actúa como un obstáculo importante para la investigación y su traslación a la práctica clínica, debido a la falta de una definición única o criterios de diagnóstico de la sarcopenia. Sin embargo, la directriz del Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores es la primera y más ampliamente utilizada en el área de investigación de la sarcopenia en todo el mundo (58,61). Según el EWGSOP, la sarcopenia se define por una masa músculo esquelética baja (MME), una fuerza muscular baja (como la fuerza de agarre o “handgrip strength”, HS) y/o un bajo rendimiento o función física (como la velocidad de la marcha o “gait speed”, GS) (58). La sarcopenia definida por EWGSOP se ha relacionado con una amplia variedad de resultados clínicos adversos como caídas, fracturas, fragilidad física y discapacidad, mala calidad de vida e incremento de la mortalidad (66,67).

Más recientemente, el EWGSOP actualizó las directrices para la definición y criterios de diagnóstico (EWGSOP2); según el cual, la sarcopenia se define solo en base a la MME baja y baja fuerza muscular, mientras que el deterioro de la función física (como GS) ya no es un componente de la sarcopenia, sino un criterio para determinar la gravedad de la sarcopenia (68). Por otro lado, los puntos de corte de MME baja y HS bajo también se alteran en el EWGSOP2 (pero el límite de GS bajo en el EWGSOP2 es el mismo que en el EWGSOP) (58,68,69). Un estudio reciente evaluó la asociación de ambas directrices y criterios de diagnóstico con la incidencia de caídas y hospitalización, determinando que la sarcopenia definida por EWGSOP2 es más sensible que la sarcopenia definida por EWGSOP para predecir la incidencia de caídas u hospitalización (70).

### 1.3.2 Mecanismos Potenciales de la Sarcopenia asociada al Envejecimiento

Múltiples mecanismos pueden verse involucrados en el inicio y la progresión de la sarcopenia. Se estima que, después de los 50 años, la reducción en el área de la sección transversal muscular (Cross Sectional Area o CSA) es de aproximadamente 1% al año (71,72), y se ve relacionada con una disminución tanto del tamaño como del número de fibras musculares (73). Las fibras musculares tipo I generalmente se reclutan para la mayoría de las actividades de la vida diaria (AVD) y durante el ejercicio submáximo, por ejemplo, al caminar. Las fibras musculares tipo II se reclutan sobre todo durante las actividades de alta intensidad. Al examinar la sección transversal del músculo vastus lateralis a través de una autopsia, se observa la atrofia selectiva de las fibras tipo II, con una preservación de las fibras tipo I, durante el envejecimiento, probablemente provocado por la reducción de actividades de alta intensidad (72,74). Dentro del músculo, hay una disminución en el área no contráctil junto con una disminución en el puente cruzado de miosina-actina; la fuerza intrínseca de fibra única disminuye; hay una disminución en el número de receptores de dihidropiridina del túbulo T y un aumento en los receptores de ryanodina no acoplados; y el tiempo de contracción de la fibra muscular y la velocidad máxima de acortamiento son menores (75).

A nivel del tejido muscular, la reducción de la fuerza intrínseca es el resultado del efecto combinado de los cambios en la arquitectura muscular, las propiedades mecánicas del tendón, el impulso neural (agonista reducido y aumento de la actividad muscular antagonista) y la tensión específica de la fibra. También se ha demostrado que las alteraciones tanto en la arquitectura muscular como en las propiedades mecánicas del tendón contribuyen a la pérdida de la fuerza muscular intrínseca con el envejecimiento. Por ejemplo, la sarcopenia del flexor plantar, es definida como una reducción del 25% en

el volumen muscular, asociada con una reducción del 10% en la longitud del fascículo de la fibra y una reducción del 13% en el ángulo de peneación. Estas alteraciones arquitectónicas fueron acompañadas por una disminución del 10% en la rigidez del tendón (76).

A nivel molecular, la sarcopenia es el resultado de una disminución desproporcionada en la síntesis de proteínas del músculo esquelético y/o un aumento de la degradación de proteínas. Varios estudios realizados sobre las vías moleculares de la hipertrofia muscular demostraron que las hormonas anabólicas y la actividad muscular impulsan el sistema a través de la activación del sistema Akt de fosfatidil inositol 3 quinasa / serina-treonina quinasa (PI3K/Akt) (77). Este sistema estimula la síntesis de proteínas musculares a través de la activación del blanco mamífero de la rapamicina (mTOR) y la p70 S6 quinasa (SGK1) e inhibe la atrofia al fosforilar los factores de transcripción FOXO. El músculo esquelético también contiene una señal autocrina clave para limitar el crecimiento muscular: la miostatina (MSTN), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , que ha demostrado desempeñar un papel importante en el crecimiento muscular como inhibidor de la hipertrofia (78).

Existe una amplia variedad de factores y vías involucradas en la patogénesis de la sarcopenia, como causas ambientales, problemas endocrinos, pérdida de neuronas motoras, activación de vías inflamatorias y reducciones en el recuento de células satélite (58). En la actualidad, investigaciones sugieren que la disfunción mitocondrial y la activación de la señalización apoptótica son aspectos críticos de la patogénesis de la sarcopenia relacionada con la edad (79).

#### a. Radicales Libres Mitocondriales y Disfunción Mitocondrial

Las especies reactivas de oxígeno a nivel mitocondrial (mtROS) están asociadas con el estrés oxidativo en el envejecimiento del músculo esquelético y es una causa importante de sarcopenia inducida por la edad. La acumulación de ROS mitocondriales en el envejecimiento del músculo esquelético conduce a la degradación del tejido, la atrofia del músculo esquelético, la disfunción muscular y el aumento del tejido fibroso (80). La producción de ROS mitocondriales se asocia, a su vez, con mutaciones del ADN mitocondrial inducidas por el estrés oxidativo, y estas mutaciones resultan en componentes defectuosos de la cadena de transporte de electrones (ETC), interrumpiendo la fosforilación oxidativa, reduciendo la síntesis de ATP y aumentando aún más la producción de ROS (81). En consecuencia, las ROS mitocondriales inducidos por la edad, la mutación de ADN y la disfunción mitocondrial se consideran causas potenciales de sarcopenia (81).

#### b. Apoptosis Mitocondrial

La apoptosis es una vía de destrucción o muerte celular programada, provocada por el mismo organismo (82); que, a nivel muscular, puede caracterizarse por fragmentación celular, pérdida de fibras musculares y atrofia en el músculo esquelético. Las mitocondrias juegan un papel importante durante la apoptosis, y las disfunciones mitocondriales y mtROS desencadenan los eventos iniciales de apoptosis mediada por mitocondrias al provocar la liberación de proteínas proapoptóticas en el citosol (82). Por ende, es considerada un factor importante de la sarcopenia asociada al envejecimiento.

#### c. Dinámica Mitocondrial

La función y la estructura de las fibras del músculo esquelético se ven afectadas principalmente por la dinámica y la morfología mitocondrial, ambas inducidas por señales intracelulares y extracelulares (83). Los cambios en la dinámica y morfología mitocondrial se controlan mediante fusión y fisión continua. La

fusión mitocondrial puede compensar el deterioro mitocondrial, mientras que la fisión mitocondrial puede preservar la función al separar las mitocondrias disfuncionales de las mitocondrias sanas (84). Además, las mitocondrias deterioradas pueden fallar en su proceso de fusión al inactivar la fusión o activar los mecanismos de fisión y así evitar que las mitocondrias dañadas se reincorporen a la red mitocondrial saludable (84). Por lo tanto, la dinámica mitocondrial no solo determina las formas de los orgánulos intracelulares, sino que también tiene efectos sustanciales sobre la regulación del ADN y función mitocondrial. Los desequilibrios de la dinámica mitocondrial afectan negativamente la homeostasis y la función mitocondrial, y recientemente se ha informado que en el músculo esquelético estos desequilibrios inducen senescencia y atrofia muscular (79).

#### d. Autofagia Mitocondrial

La mitofagia o autofagia mitocondrial es un proceso que resulta en la eliminación de mitocondrias innecesarias o deterioradas. Generalmente comienza cuando el potencial de membrana en el músculo esquelético se pierde debido al envejecimiento y está precedido por la fusión mitocondrial. Recientemente, la mitofagia en el músculo esquelético empieza a recibir mayor atención, especialmente en el contexto de la atrofia muscular (85). Varios autores han sugerido que la disfunción mitofágica puede no utilizarse adecuadamente debido al envejecimiento y la alteración metabólica que lo caracteriza, observando una biogénesis mitocondrial reducida y acumulación continua de orgánulos dañados (80). Se establece la hipótesis de que la mitofagia es crítica para el mantenimiento de la función mitocondrial y la masa muscular.

#### e. Miostatina

La miostatina, citosina extracelular y miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , realiza un control negativo en la regulación de la masa y el crecimiento del músculo esquelético, al inhibir la expresión del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de la folistatina, relacionadas positivamente con la hipertrofia muscular (86). Durante la embriogénesis, la miostatina se expresa exclusivamente en el músculo esquelético y controla la diferenciación y proliferación de mioblastos (86). La miostatina se encuentra asociada con el envejecimiento, observando que mujeres mayores físicamente frágiles presentan mayores niveles de miostatina, con una relación inversa a la conservación de masa músculo esquelética (87,88).

#### f. Citocinas Inflamatorias

Se ha demostrado el efecto y contribución de la inflamación sobre el desgaste muscular relacionado con la edad a través de la evaluación de marcadores inflamatorios en pacientes envejecidos sarcopénicos (89). Niveles elevados de TNF- $\alpha$  aumentan el catabolismo muscular al suprimir la vía de señalización Akt/mTOR (89). También parece que las citocinas inflamatorias pueden antagonizar el efecto anabólico del IGF-1 al inducir el desarrollo de resistencia a la hormona del crecimiento, lo que disminuye los niveles circulantes y musculares de IGF-1 (89). Sin embargo, los efectos de estas citocinas son más complejos, por ejemplo, la IL-6 puede desempeñar un papel como citocina pro-inflamatoria o anti-inflamatoria (90). Estudios experimentales han sugerido que la IL-6 en la sangre puede diferenciarse de la IL-6 derivada de los músculos, lo que puede inhibir el TNF- $\alpha$  (90). El papel de las citocinas en la sarcopenia no está totalmente esclarecido, no obstante, la sarcopenia aparenta ser un fenómeno de envejecimiento asociado a la inflamación crónica de bajo grado (90).

### 1.3.3 Sarcopenia y Hospitalización

La sarcopenia es considerada uno de los factores de riesgo más importantes para la movilidad, las caídas, la discapacidad, la pérdida de independencia, la hospitalización y la muerte entre las personas mayores (91). El concepto de sarcopenia se encuentra cada vez con mayor frecuencia en la investigación y la práctica clínica (91), y están surgiendo nuevas evidencias sobre la importancia de la masa corporal magra durante los períodos de enfermedad y recuperación (59).

Los datos sobre la incidencia de sarcopenia entre las personas mayores durante la estancia hospitalaria son escasos; no obstante, en pacientes de edad avanzada, ya se conoce el efecto negativo del evento agudo, que, en conjunción con la hospitalización, podría representar un estrés adicional en términos de la reducción de la ingesta calórica comúnmente observada en esta población durante la hospitalización, la actividad física extremadamente baja y/o el reposo prolongado en cama que alteran la tasa de síntesis proteica, aumentan el catabolismo muscular y llevan al empeoramiento de la salud músculo esquelética de estos pacientes (63,92). En este sentido, los estudios experimentales ya observan que, en las personas mayores sanas, el reposo prolongado en cama se asocia con una disminución significativa en la síntesis de proteínas musculares, la masa magra de las extremidades inferiores y la fuerza (93,94).

El impacto clínico de la sarcopenia ha sido descrito de manera consistente en diferentes entornos, incluidas muestras de viviendas comunitarias, hogares de ancianos y unidades de cuidados agudos (95,96). Revisiones recientes de la literatura han observado que la prevalencia de sarcopenia es significativamente alta en la mayoría de los entornos geriátricos, no obstante, las estimaciones varían de manera abrupta entre los estudios debido a las diferentes características de la población, los criterios de diagnóstico que se utilicen y los métodos de evaluación de la masa muscular, fuerza y función física. Como se mencionó anteriormente, se ha extendido la utilización de los criterios del Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) (58). En base a dichos criterios y métodos de diagnóstico, las tasas de prevalencia varían del 1 al 29% entre las poblaciones que viven en la comunidad y del 17.4 al 32.8% entre las personas institucionalizadas (97). Un estudio realizado en Italia, observó que entre los adultos mayores hospitalizados, la sarcopenia es muy común, y su prevalencia se acrecienta abruptamente en relación al aumento de la edad en ambos sexos (98). Más recientemente, se llevó a cabo una revisión sistemática que incluyó cuarenta y siete artículos con 18.039 pacientes (55% mujeres), y en la cual 39 artículos (8868 pacientes, 62% mujeres) fueron utilizados para un meta-análisis. La agrupación de 11 estudios (2725 pacientes) reveló que el 84% de los pacientes eran físicamente pre-frágiles; el agrupamiento de 15 estudios (4014 pacientes) reveló que el 37% de los pacientes tenían sarcopenia; la agrupación de 28 estudios reveló una prevalencia del 66% de riesgo de malnutrición; la agrupación de 10 estudios (2427 pacientes) reveló una alta asociación (49,7%) entre la pre-fragilidad y el riesgo de malnutrición; y, el agrupamiento de 7 estudios (2506 pacientes) reveló una alta asociación (41.6%) entre la sarcopenia y el riesgo de malnutrición (92).

La sarcopenia, como una de las afecciones más comunes que afectan durante el envejecimiento y caracterizada por la alteración de las vías fisiológicas de síntesis proteica y anabolismo, está asociada a la alteración de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y el consecuente efecto perjudicial sobre otras enfermedades (99). Debido a lo anteriormente expuesto, es de suma importancia prestar atención a los procesos fisiológicos y metabólicos que explican la sarcopenia con el fin de obtener mecanismos para la detección estandarizada de estas afecciones al ingreso hospitalario y para guiar las intervenciones o estrategias necesarias que buscan disminuir el impacto negativo durante la hospitalización.

## 1.4 Inflamación

El envejecimiento está asociado con una alteración en la regulación de la respuesta inflamatoria (100,101). A su vez, la elevación crónica de marcadores inflamatorios se ve implicada en una serie de afecciones crónicas relacionadas con la edad, tales como el síndrome de fragilidad y sarcopenia, enfermedades asociadas al deterioro cognitivo como el Alzheimer, enfermedades asociadas a la alteración cardiometabólica como la aterosclerosis, etc. (102,103). Los efectos de la desregulación inflamatoria relacionada con la edad y su impacto sobre la serie de enfermedades críticas comunes en esta población, continúa siendo incomprendida.

### 1.4.1 Tipos de Respuesta del Sistema Inmunológico

El sistema inmunológico cuenta con dos tipos de respuesta: la respuesta innata y la respuesta adaptativa. La respuesta innata comprende el reconocimiento inicial y destrucción de los patógenos y se caracteriza por su rápida acción y falta de memoria inmunológica. Se activa por el reconocimiento del antígeno de un patógeno por receptores tipo Toll (Toll-like receptor o TLR) en las células inmunes circulantes, dando como resultado la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), que vincula el reconocimiento de patógenos con la respuesta inmune (101). El sistema NF- $\kappa$ B se considera el regulador maestro del sistema inmunológico innato y conduce a la producción de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- $\alpha$  e IL-6, cruciales para la activación de la respuesta inflamatoria y consecuente generación de citocinas y quimiocinas, reclutación de células efectoras inmunes, activación de redes de coagulación y estimulación de la respuesta inmunológica adaptativa. La inmunidad adaptativa difiere de la inmunidad innata en su capacidad para formar una memoria inmunológica y, por lo tanto, adaptar su respuesta a los patógenos encontrados anteriormente. Al eliminar el patógeno, los mecanismos para resolver la respuesta inmune se activan para evitar daños no intencionados al huésped. Dichos mecanismos incluyen la red de prostaglandinas y la activación de receptores de glucocorticoides, estimulando la producción de glucocorticoides que contrarrestan los efectos del NF- $\kappa$ B activado (104–106). Tanto el inicio como la resolución de la respuesta inmune son procesos altamente coordinados y activos; no obstante, estos se ven alterados durante el envejecimiento.

### 1.4.2 Inflamación y Envejecimiento

El envejecimiento está asociado con niveles circulantes crónicamente elevados de marcadores inflamatorios como la IL-6, el TNF- $\alpha$ , el antagonista del receptor de IL-1 y PCR (101,107). La inflamación crónica está asociada con varias enfermedades crónicas, pero a su vez, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de IL-6 están asociados con el aumento de la edad, independientemente de los estados de enfermedad crónica (108). El aumento de los marcadores inflamatorios en el adulto mayor es en promedio de 2 a 4 veces mayor que en el adulto joven. Dicho estado de inflamación crónica de bajo grado presente durante el envejecimiento está asociado con un estado pro-trombótico, en parte debido a la activación de citocinas inflamatorias asociadas a las redes de coagulación, en los que se observa que los adultos mayores exhiben mayores niveles de fibrinógeno y otros factores de coagulación (F-VII y F-VIII) (109,110); pudiendo explicar el aumento del riesgo de enfermedades asociadas a la alteración de la coagulación tales como la trombosis venosa, aterosclerosis y embolia pulmonar, con la edad (110,111).

La alteración de la inflamación y demás vías metabólicas en el adulto mayor no está clara y probablemente se deba a su carácter multifactorial (112). Diversas teorías expuestas ayudan a elucidar los varios aspectos que contribuyen a la alteración de la respuesta inflamatoria durante el envejecimiento, tales



como las infecciones latentes, que pueden actuar como estímulos crónicos del sistema inflamatorio (113,114); el papel del estrés oxidativo en la creación de estados pro-inflamatorios (115); el aumento de las prostaglandinas pro-inflamatorias, como la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa; la alteración de los sistemas antioxidantes que disminuyen su capacidad, llevando a un desequilibrio en el estado redox y la activación del factor de transcripción sensible a redox NF-kB (101); la activación de NF-kB, que conduce a la expresión de mediadores pro-inflamatorios, incluidos TNF e IL-6, así como a la regulación positiva de las moléculas de adhesión (115,116); la activación persistente de los linfocitos B y T por las citocinas inflamatorias que extinguen el potencial replicativo de las células inmunes (117); o el acortamiento de los telómeros, indicativos de una replicación extensa y causantes de una disminución del repertorio de receptores de células T, asociado al envejecimiento de estas células del sistema inmunológico y que limitan la capacidad del sistema inmunitario adaptativo para responder a los nuevos antígenos (118).

Estudios epidemiológicos sugieren que los estados de inflamación crónicos aumentan la susceptibilidad a la infección y consecuente hospitalización; de manera que, la inflamación crónica es un factor de riesgo de hospitalización asociado a la aparición de neumonía en adultos mayores sanos, observando incluso, en una cohorte de adultos mayores sanos entre 70 y 79 años, que los tertiles más altos de TNF e IL-6 circulantes se asociaron con un mayor riesgo de neumonía, independientemente de las afecciones médicas coexistentes, el tabaquismo o el uso de medicamentos esteroides (119).

#### 1.4.3 Inflamación y Fragilidad

La fragilidad, como se ha mencionado anteriormente, puede ser definida generalmente como la alteración de la reserva y la función asociada con la edad, dando como resultado una reducción de la capacidad para hacer frente a los estresores agudos, como el empeoramiento de la enfermedad y consecuente hospitalización, o externos, a los que el adulto mayor se enfrenta cada día (13). La fragilidad es de suma importancia para la medicina geriátrica, ya que se asocia con un mayor riesgo de caídas, depresión, discapacidad y mortalidad (120). La fragilidad se ha convertido en una de las condiciones clínicas más importantes que afectan a las personas mayores, con una prevalencia del 10% para los mayores de 65 años y del 30% para los mayores de 80 años (120).

A pesar de un aumento en el interés por la fragilidad, los cambios fisiopatológicos subyacentes que anteceden a la misma, no se conocen con claridad. En este caso, la inflamación crónica de bajo grado es uno de esos posibles cambios fisiopatológicos que puede estar estrechamente relacionado con la fragilidad (121). Las citocinas pro-inflamatorias pueden influir en la fragilidad ya sea directamente, al promover la degradación de las proteínas; o indirectamente, al afectar importantes vías metabólicas (122). A pesar de la existencia de investigadores que detallan que estos marcadores no predicen la fragilidad del incidente en los ancianos (123); se ha observado una asociación directa entre la fragilidad y los niveles elevados de inflamación, marcados por la elevación de marcadores inflamatorios tales como la IL-6, PCR, fibrinógeno y factor VIII, independiente de los estados de enfermedad crónica común (124). Una revisión y meta-análisis reciente, con el objetivo de elucidar el papel y el estado de la inflamación en la fragilidad, analizó 35 estudios, observando que, en comparación con 6757 participantes robustos, los 1698 participantes frágiles y 8568 participantes pre-frágiles presentaron significativamente más niveles de PCR; la fragilidad (n = 1057) y la pre-fragilidad (n = 4467) se asociaron con niveles séricos más altos de IL-6 en comparación a personas robustas (n = 2392); y, la fragilidad y pre-fragilidad se asociaron significativamente con niveles elevados de glóbulos blancos y fibrinógeno; concluyendo que, la fragilidad y la pre-fragilidad se asocian con parámetros inflamatorios más altos; en particular, con PCR e IL-6 (125).

## 1.5 Ejercicio como intervención coadyuvante

### 1.5.1 Ejercicio y Hospitalización

El envejecimiento es caracterizado por la alteración de procesos fisiológicos que resultan en el empeoramiento del funcionamiento general del organismo. Una de las alteraciones más comunes, abarca los cambios en la composición corporal, caracterizados por la reducción de la masa ósea y músculo esquelética, y aumentos en la masa grasa, lo que lleva a la alteración del rendimiento funcional (126); considerado como uno de los problemas más importantes relacionados con la salud del adulto mayor. La baja función física está relacionada con una alta incidencia de malnutrición, caídas, alta morbilidad, mortalidad y discapacidad, y reducciones en la calidad de vida (127,128). Por lo tanto, la pérdida de la función física representa un desafío para los servicios de salud, al incrementar la demanda de recursos y, por ende, la carga económica (129).

La enfermedad y consecuente hospitalización, en conjunción al estrés provocado por la alteración de los procesos metabólicos y de las vías de inflamación sistémica crónica durante el envejecimiento, generalmente aceleran el deterioro funcional, asociándose nuevamente con una rápida alteración de la fuerza muscular, masa muscular, estado nutricional y calidad de vida (130); aumentando el riesgo de resultados negativos como la dependencia o la mortalidad (131–133); e impactando de peor manera a mayor edad (134). Esta disminución de las capacidades puede continuar meses después del alta (134,135), incluso más de un año después del ingreso hospitalario (136), y sin una intervención adecuada, el deterioro funcional asociado a la hospitalización tiene el potencial de precipitar resultados negativos de forma crónica (137,138).

Los programas de ejercicio físico multicomponente que incluyen entrenamiento de fuerza, resistencia y equilibrio son efectivos para atenuar los efectos adversos asociados con el envejecimiento (139–141). Cuando se realizan durante y/o después de una hospitalización aguda, estas intervenciones aumentan la fuerza muscular y la capacidad funcional y son efectivas para mejorar la función física y el estado cognitivo (142–145). Sin embargo, se utiliza como excusa que las intervenciones de ejercicio a menudo son difíciles de implementar durante la hospitalización debido a la gravedad de la enfermedad y la complejidad de la atención médica; y la mayoría de los programas de ejercicio físico posteriores a la hospitalización son solo implementados con pacientes sometidos a patologías cardíacas y pulmonares o después de una cirugía de cadera o rodilla (146–148). De esta manera, son pocos los estudios que evalúan los programas de ejercicios durante la hospitalización en adultos mayores con afecciones para las cuales el ejercicio no se considera como parte del tratamiento (143,149).

En este sentido, el ejercicio tiene efectos antienvjecimiento multisistémicos (150), pudiendo disminuir los efectos nocivos del envejecimiento, de la inactividad física característica durante la hospitalización, de la agudización de la enfermedad y de las alteraciones metabólicas e inflamatorias, expandiendo así la esperanza de vida saludable (22). Se han formulado diversas estrategias de intervención con ejercicios para combatir los efectos negativos de la hospitalización en adultos mayores, pero ninguna ha mostrado el fuerte efecto del ejercicio de fuerza y/o resistencia muscular, solo o en combinación con otras estrategias (151,152). El ejercicio, como estrategia o intervención coadyuvante para el mantenimiento de la salud del adulto mayor y reconocida a través de diversos estudios científicos, genera efectos positivos, incluso durante períodos cortos o agudos de intervención, obteniendo mejoras en la capacidad funcional y cognitiva, la calidad de vida, la depresión, etc. (145,153–156); no obstante, también ha demostrado la capacidad de mejorar parámetros cardiometabólicos, la síntesis de proteínas musculares, los niveles de marcadores inflamatorios y otros parámetros metabólicos (157–161).

## 1.5.2 Ejercicio y Sarcopenia

El ejercicio es esencial para la salud, sobre todo en enfermedades asociadas al deterioro de la función muscular y discapacidad como la sarcopenia, ya que aumenta la masa muscular, reduce la grasa corporal y mejora la fuerza muscular, la resistencia, la función inmune y el sistema cardiovascular. En consecuencia, el ejercicio debe ser considerado un pilar imprescindible en las estrategias terapéuticas dirigidas a la sarcopenia relacionada con la edad.

### a. Ejercicio Aeróbico y Sarcopenia

El envejecimiento se caracteriza por una disminución progresiva en la capacidad de ejercicio aeróbico, caracterizada por la reducción del consumo máximo de oxígeno, y relacionado, a nivel de órganos o sistemas, con la reducción de la eficiencia cardiovascular y, a nivel celular, a una cantidad o calidad reducida de mitocondrias musculares (162–165). El ejercicio aeróbico provoca la producción de ATP en las mitocondrias dentro del músculo esquelético y se asocia con la mejora de la capacidad aeróbica, la regulación metabólica y la función cardiovascular. Es bien sabido que el ejercicio aeróbico induce un aumento en las mitocondrias del músculo esquelético. Las adaptaciones mitocondriales musculares al entrenamiento aeróbico parecen ser el resultado de aumentos inducidos por el ejercicio en la transcripción de genes mitocondriales. Diversas señales, incluyendo  $\text{Ca}^{2+}$  y adenosina monofosfato (AMP), producidas dentro del músculo esquelético en funcionamiento durante el ejercicio agudo, activan las vías de señalización intracelular que conduce a una mayor transcripción de genes mitocondriales. El entrenamiento aeróbico causa el efecto acumulativo de estos pulsos agudos en la transcripción génica, lo que resulta en la síntesis e incorporación de nuevas proteínas mitocondriales (165). El ejercicio induce la activación transcripcional transitoria del gen PGC-1 $\alpha$  (coactivador transcripcional, activador gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas 1- $\alpha$ ) en el músculo esquelético; considerado un regulador fundamental de este proceso debido a su capacidad de coactivar varios factores de transcripción que regulan la biogénesis mitocondrial (166), y que ayuda a preservar la calidad muscular y la capacidad aeróbica durante el envejecimiento (167). El aumento del contenido mitocondrial muscular y/o la función mitocondrial mejorada después del ejercicio aeróbico conducen a un mejor control metabólico, lo que resulta en una reducción del estrés oxidativo y una capacidad de ejercicio optimizada (168,169). Además de estimular las vías de inducción de biogénesis y dinámica mitocondrial, contribuye a la restauración del metabolismo mitocondrial, reducción de las expresiones de genes catabólicos y aumento de la síntesis de proteínas musculares (170–172). Se ha observado que 12 semanas de entrenamiento con ejercicios aeróbicos mejoran la biogénesis mitocondrial y la proteína de fisión mitocondrial en sujetos mayores. Colectivamente, el ejercicio aeróbico parece contrarrestar las alteraciones relacionados con las mitocondrias y, a su vez, mejorar la hipertrofia muscular y la fuerza (173,174). Diversos estudios han demostrado que, por un lado, el entrenamiento de resistencia puede suprimir la vía apoptótica en el músculo esquelético, y, que el ejercicio aeróbico promueve el mantenimiento y expresión de la proteína autofágica, pudiendo incluso aumentar la expresión de proteínas relacionadas con la autofagia en el músculo esquelético (85). A su vez, diversos autores han demostrado que el ejercicio aeróbico controla la expresión de ARN mitocondrial de miostatina (175). También se sabe que el ejercicio aeróbico aumenta la sensibilidad a la insulina del músculo esquelético, pero los mecanismos subyacentes aún no se conocen bien (176). Estudios sugieren que esta acción depende de la señalización de la insulina, el aumento de los transportadores de glucosa muscular y la función mitocondrial (177). La resistencia a la insulina es una característica común del envejecimiento (178) y puede precipitar la pérdida de masa del músculo esquelético al reducir los efectos fisiológicos de la insulina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1). Dado que estos factores moleculares están asociados con la sarcopenia relacionada con la edad, se puede concluir que el ejercicio aeróbico tiene un efecto protector para la salud del adulto mayor.

## b. Ejercicio de Resistencia y Sarcopenia

El ejercicio de fuerza o resistencia muscular a baja velocidad (es decir, realizar la fase concéntrica y excéntrica de cada contracción muscular en 2 a 3 segundos respectivamente), es una intervención segura, factible y eficaz, y debe ser utilizada como una estrategia para prevenir el desgaste muscular, ya que estimula la hipertrofia muscular y aumenta el mantenimiento y/o ganancia de fuerza en el adulto mayor (179). El entrenamiento de resistencia genera un cambio en el equilibrio de las vías anabólicas y catabólicas, aumentando la síntesis de proteínas musculares (180), la activación y proliferación de las células satélite (181), la producción de hormonas anabólicas y la disminución de la actividad de las hormonas y citocinas catabólicas asociadas a los procesos de degradación (162,182). Se ha demostrado que el ejercicio de resistencia regular aumenta el tamaño y las áreas transversales de las fibras musculares, especialmente las fibras de contracción rápida (tipos IIa y IIx) y la masa de tejido magro de todo el cuerpo en adultos mayores, con un efecto ligeramente menor sobre las fibras de contracción lenta (tipo I), lo que conduce a un aumento de la fuerza muscular (80,183). El ejercicio de resistencia tiene ciertas limitaciones, en particular, tiene un pequeño efecto sobre las expresiones de las proteínas mitocondriales o sus funciones, siendo estas son consideradas causas potenciales de la sarcopenia relacionada con la edad. No obstante, el ejercicio de resistencia es un pilar significativo en el desarrollo de estrategias para la prevención y/o tratamiento de la sarcopenia en términos de mejora de la masa muscular y la función, ya que se ha demostrado que el entrenamiento de resistencia progresivo promueve la estimulación de las vías metabólicas de síntesis de proteínas musculares y la hipertrofia de las fibras músculo esqueléticas, aumentando así la capacidad de generación de fuerza, la calidad muscular, el rendimiento físico, el consumo máximo de oxígeno, y, por ende, la calidad de vida en general (162,184).

Diversos estudios han llevado a cabo intervenciones a largo plazo con entrenamiento de resistencia en adultos mayores y sugieren que estas estrategias son capaces de reducir el deterioro relacionado con el envejecimiento y el impacto negativo sobre la masa de tejido magro de todo el cuerpo, tamaño de los músculos regionales y fuerza de las extremidades superiores e inferiores; pudiendo incluso alcanzar la capacidad observada en hombres jóvenes no entrenados (185). Revisiones y meta-análisis recientes concluyen que el entrenamiento de resistencia muscular es eficaz para obtener ganancias en la masa corporal magra del adulto mayor, particularmente a mayor volumen de entrenamiento (186) y que se relaciona al aumento de la fuerza muscular (187). Una revisión Cochrane reciente que incluyó 121 ensayos con 6700 participantes, observó que las intervenciones de entrenamiento de resistencia progresiva tienen un gran efecto positivo sobre la fuerza muscular y una significativa mejora en la capacidad física, observando mejoras en la velocidad de la marcha y un gran efecto en la capacidad para levantarse de una silla; concluyendo así, que el entrenamiento de resistencia es una intervención eficaz para mejorar la fuerza y el funcionamiento físico en las personas mayores, incluido el desempeño funcional de algunas tareas simples y complejas (188).

Autores, como Raue et al., presentan nuevas e intrigantes hipótesis que buscan explicar los mecanismos de acción del entrenamiento de resistencia sobre el músculo (189). Esto ha sido realizado mediante la evaluación de los efectos de una sesión de ejercicio de resistencia, programas de entrenamiento a largo plazo y el envejecimiento en el transcriptoma del músculo esquelético humano en individuos jóvenes y mayores. El transcriptoma es el conjunto de todas las moléculas de ácido ribonucleico (ARN), incluido el ARN mensajero (ARNm), el ARN ribosomal (ARNr), el ARN de transcripción (ARNt) y otros ARN no codificantes producidos en una célula o población de células. Los autores generaron una firma transcriptómica de las adaptaciones asociadas al entrenamiento de resistencia que incluyen 661 genes y se correlacionan con el aumento en el tamaño y la fuerza de todo el músculo. El análisis de microarrays específicos del tipo de fibra sugirió que la respuesta del gen inducida por el entrenamiento se dirige

específicamente a las fibras musculares de contracción rápida y al músculo esquelético de los adultos jóvenes. Los datos del transcriptoma resaltan la potencia de un estímulo de ejercicio para el medio molecular del músculo esquelético y brindan más información sobre la base molecular de la sarcopenia y el impacto del entrenamiento de resistencia en cuanto al nivel específico del tipo de fibra.

Hasta hace poco, la investigación se ha centrado en el impacto del entrenamiento de resistencia en la fuerza muscular en lugar de la potencia, que es el producto de la fuerza y la velocidad. La disminución de la potencia muscular es mucho más pronunciada (3-4% por año después de los 60 años) que la fuerza y da como resultado una disminución de la capacidad para producir fuerza rápidamente (190). La potencia muscular es un predictor significativo de la realización de AVDs (es decir, jardinería, cargar comestibles, subir escaleras) y se reduce con la edad a velocidades lentas y rápidas (191). En este caso, el entrenamiento de resistencia de alta velocidad o enfocado a la potencia (es decir, realizar la fase concéntrica lo más rápido posible y tomar 2 segundos para realizar la fase excéntrica de cada contracción muscular) parece ser una intervención imprescindible para los adultos mayores con el objetivo de mejorar la potencia muscular (192). Con la posterior atrofia de las fibras de tipo II con el envejecimiento, los movimientos de alta velocidad son importantes para preservar la salud de los músculos envejecidos. Varios estudios han mostrado un aumento significativo en la potencia muscular con entrenamiento de resistencia de alta velocidad en adultos mayores, debido a un mayor reclutamiento de unidades motoras de fibras de tipo II (193-195). Por lo tanto, se deben considerar las contracciones de alta velocidad al diseñar programas de entrenamiento para adultos mayores.

Tomando en cuenta la naturaleza multifactorial del proceso fisiopatológico de la sarcopenia, se necesitan intervenciones integrales. Además del enfoque nutricional y los tratamientos farmacológicos, la actividad física y ejercicio juegan un papel fundamental. De esta manera, se concluye que la mejor intervención de ejercicio físico para mantener y/o potenciar la masa, fuerza, potencia y función muscular, estimulando las vías de anabolismo muscular y disminuyendo el impacto negativo de las vías catabólicas que conducen a la degradación del músculo esquelético, es el entrenamiento de resistencia, sobre todo en personas mayores (196), el cual puede ser posteriormente acompañado por otras intervenciones multicomponente como el ejercicio aeróbico, equilibrio, flexibilidad, etc.

### c. Mecanismos de Acción del Ejercicio en la Sarcopenia

Son múltiples los mecanismos a través de los cuales el ejercicio de resistencia muscular genera una serie de beneficios que ayudan a la prevención y mejora de la sarcopenia en el adulto mayor. Es importante detallar cada uno de estos mecanismos, que, aunque se superponen ampliamente, el conjunto de sus efectos a nivel muscular, neural y molecular genera el elevado efecto protector expuesto anteriormente.

#### i. A nivel muscular

A nivel muscular, el ejercicio de resistencia neutraliza una amplia variedad de mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia, induciendo cambios positivos en el estado de inflamación, apoptosis de la célula muscular, regeneración de estas fibras y la función y anatomía del músculo. Con respecto a la estructura, y por ende a la función del músculo esquelético, el ejercicio de resistencia aumenta el número de sarcómeros en paralelo y en serie (197), aumentando así la rigidez y el módulo elástico longitudinal (módulo de Young) de los tendones (76,198); mejorando así la calidad muscular.

El estado de inflamación crónica de bajo grado en el adulto mayor es un factor etiológico importante en lo que respecta a la sarcopenia. El ejercicio de resistencia ha demostrado un impacto positivo

en estos aspectos a través de la reducción del estado crónico de inflamación en personas de edad avanzada al disminuir el nivel de mediadores pro-inflamatorios producidos por monocitos/macrófagos, aumentando la producción de citocinas anti-inflamatorias o reduciendo la respuesta inflamatoria al ejercicio agudo. De igual manera, el ejercicio de resistencia también reduce la expresión de genes que codifican proteínas proteolíticas y aumenta la expresión de enzimas antioxidantes (199–201). Dado que el aumento de la masa grasa y la reducción de los niveles de hormonas sexuales está asociado con el aumento de las citocinas pro-inflamatorias (90), la reducción de la cantidad de masa grasa y de grasa muscular infiltrada mediante la práctica de ejercicio de resistencia es otro de los mecanismos que promueve la reducción del estado inflamatorio crónico en la población de edad avanzada que muestra obesidad sarcopénica.

La apoptosis miofibrilar es otro de los mecanismos involucrados en el deterioro de la fibra muscular durante la sarcopenia en el adulto mayor. Una sesión de ejercicio agudo induce la activación de la maquinaria de apoptosis en algunas de las fibras musculares, estimulando la maquinaria de reparación en el músculo y el proceso de regeneración muscular. La práctica regular de ejercicio de resistencia induce adaptaciones importantes y beneficiosas en las vías apoptóticas, como una menor actividad en caspasas, menores cantidades de proteínas pro-apoptóticas, aumento de la expresión de genes anti-apoptóticos y aumento de los niveles de marcadores anti-apoptóticos (202,203). La restricción calórica, que desempeña un importante papel adyuvante a los efectos beneficiosos del ejercicio, también contribuye a la reducción de la apoptosis en las fibras musculares (203,204).

La disfunción mitocondrial es común durante el envejecimiento y se debe a la acumulación del daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN mitocondrial. Esta disfunción compromete la producción de energía en las fibras musculares y reduce la capacidad física en las personas mayores (205–207). La práctica de ejercicios, tanto de resistencia como aeróbicos, reduce estos efectos adversos del envejecimiento (90,208–211).

Los mecanismos de reparación y regeneración se degeneran a medida que envejecemos (76,200,212,213). Una de las vías de activación en la regeneración de las fibras musculares dañadas depende de la IGF. La isoforma I (IGF-I) promueve la proliferación y diferenciación de mioblastos e induce la síntesis de proteínas en el músculo, mientras que la isoforma II (IGF-II) promueve la diferenciación de células satélite; de manera que, el IGF promueve la recuperación muscular a través de la estimulación de las vías anabólicas en las fibras musculares y activando la proliferación y diferenciación de las células satélite (76,212). En las personas mayores, el músculo mantiene la capacidad de producir IGF-I, pero se observa una resistencia a su acción. En este sentido, el ejercicio aumenta la capacidad de producir IGF-I, la síntesis de sus receptores y la actividad de las vías dependientes de IGF-I (212,214–218). Los ejercicios excéntricos, que al inicio inducen un mayor daño muscular en comparación con la contracción concéntrica, aumentan los niveles de ARNm de IGF-I en el músculo (214); siendo estos especialmente indicados para el tratamiento de la sarcopenia en personas mayores. Otros autores han relacionado el aumento de la sensibilidad al IGF-I y la disminución de los niveles de homocisteína producidos por la práctica de ejercicios de resistencia, con la prevención del deterioro cognitivo inducido por este tipo de ejercicio (219).

## ii. A nivel neuromotor

La dinapenia y sarcopenia dependen de las alteraciones en la cantidad muscular, calidad contráctil y de la activación neuronal. En este caso, el mantenimiento de la función neuromuscular a través de la práctica regular de ejercicio físico resulta fundamental para el mantenimiento de la fuerza muscular y la independencia física en las personas mayores (220).

La realización de programas de entrenamiento de fuerza genera incrementos en la fuerza muscular mayor que los observados a nivel de la masa muscular. Este hecho resalta la importancia de las adaptaciones neuromusculares inducidas por este tipo de ejercicio. Estas adaptaciones consisten en mejoras de las inervaciones musculares y patrones de activación muscular (90,221) por aumentos de estímulos nerviosos musculares del sistema nervioso central; mejora de la sincronización durante la contracción (222); cambios en el compromiso de fibras (223) y aumento de la tasa máxima de descarga en unidades motoras (205); disminución de la co-activación de músculos antagonistas (224–226); y, aumento de la expresión de genes que participan en la función y plasticidad de la sinapsis (227).

### iii. A nivel molecular

El desgaste muscular durante el envejecimiento se ve relacionado a la desregulación de los mecanismos implicados en el mantenimiento de las fibras musculares. Por ende, es fundamental comprender mejor los procesos metabólicos implicados en la regulación de la masa muscular, y de esta manera, diseñar y desarrollar estrategias más efectivas para prevenir este proceso (228). Entre los factores implicados en la sarcopenia relacionada a la edad, la desregulación de la síntesis de proteínas musculares es uno de los más frecuentes; por ende, las intervenciones para tratar o prevenir la sarcopenia deben mejorar la regulación de los factores moleculares que contribuyen al equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas (229). Una de las principales vías de señalización que controlan la síntesis de proteínas en el músculo esquelético depende de la quinasa Akt/PKB. Uno de los principales objetivos de Akt/PKB es la vía mTOR, que se ha demostrado recientemente como un sensor clave del estado nutricional y la esperanza de vida. Estudios en animales han demostrado que la vía dependiente de Akt/mTOR está regulada a la baja en el músculo durante el envejecimiento (230), y muestra una respuesta retardada tanto al ejercicio de fuerza como al tratamiento con aminoácidos esenciales en comparación con los jóvenes (231). Por un lado, estos efectos pueden deberse probablemente a la modificación oxidativa de Akt por s-nitrosilación (232); de igual manera, la respuesta retardada probablemente se deba a la resistencia a la insulina, ya que algunos experimentos han demostrado que dosis suprafisiológicas de insulina pueden inducir un anabolismo proteico en el músculo de adultos mayores (233). El ejercicio aeróbico ha demostrado su capacidad para superar la resistencia a la insulina en el músculo (234), por ende, la combinación de ejercicio aeróbico y de fuerza debe incrementar la respuesta del músculo y aumentar la actividad del anabolismo proteico dependiente de Akt/mTOR.

La actividad mitocondrial es otro de los principales factores que intervienen en el mantenimiento de la actividad de las fibras musculares, por ende, la prevención del daño mitocondrial podría ser uno de los mecanismos clave para retrasar o evitar la sarcopenia. Recientemente, estudios realizados en modelos de ratón para el análisis de mutaciones mitocondriales, han demostrado que el ejercicio previene la disfunción mitocondrial y la apoptosis al aumentar la remodelación mitocondrial (235–237), lo que indica la importancia de la función mitocondrial en el mantenimiento muscular.

La biogénesis mitocondrial depende de múltiples factores que convergen en la activación del receptor PGC-1- $\alpha$  (238). Este factor es el centro de un sistema de inducción de genes que regula la renovación de los componentes mitocondriales y mantiene la función de las mitocondrias, y que, a su vez, está regulada por varios factores, incluida la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). La AMPK es un sensor clave del metabolismo y el estado nutricional de la célula (239), y su actividad también se ve afectada negativamente por el envejecimiento, lo que contribuye a la disminución de la biogénesis mitocondrial y, posteriormente, a la sarcopenia. Se ha demostrado recientemente que la prevención del daño mitocondrial mediante el aumento de las actividades antioxidantes previene la disfunción mitocondrial asociada a la edad y mejora la resistencia a la insulina (240), mejorando el metabolismo oxidativo al mismo tiempo que

mejora el anabolismo proteico al incrementar la sensibilidad a la insulina. En el adulto mayor, la mitocondriogénesis inducida por el ejercicio parece ser limitada (241), aunque algunos informes en humanos indican la inducción de esta vía en edades avanzadas (242,243), probablemente al inducir la actividad de las sirtuinas, factores clave en la longevidad y el metabolismo mitocondrial (238,244,245).

Por último, la biogénesis mitocondrial debe mantener un equilibrio con la eliminación de mitocondrias viejas y dañadas por mitofagia, y así mantener un metabolismo equilibrado y evitar el daño oxidativo producido por una mayor liberación de ROS. Este proceso es dependiente de la familia de factores de transcripción FOXO (Forkhead Box). En el músculo, la proteína FOXO3 regula la expresión de ambos mecanismos de catabolismo proteico dependientes del proteosoma y auto-mitofagia, implicados en el desgaste muscular (246–248). Por otro lado, la activación de la expresión de PGC-1- $\alpha$  en el músculo inhibe la degradación de proteínas dependientes de FOXO y previene la atrofia (249,250). El ejercicio es capaz de estimular ambas vías, la síntesis de proteínas y la actividad dependiente del proteosoma, lo que indica un mecanismo de remodelación de proteínas en la fibra muscular (251).

Todos los mecanismos anteriormente mencionados se ven afectados de forma distinta dependiente del tipo de ejercicio realizado, la calidad de los nutrientes y la cantidad de calorías consumidas por cada individuo. Además, se deben tener en cuenta otros efectores hormonales para comprender el complejo sistema involucrado en la fisiología muscular. Parece claro que las vías de señalización intracelular se ven afectadas negativamente por el envejecimiento y que aquellos mecanismos capaces de incrementar su actividad durante el envejecimiento son importantes para evitar o, al menos, retrasar la sarcopenia. En este sentido, se ha expuesto la importancia del ejercicio como terapia o intervención coadyuvante para el mantenimiento de la función muscular a distintos niveles y por ende a la salud y calidad de vida del adulto mayor.

#### iv. Otros mecanismos

El ejercicio de resistencia ha demostrado la capacidad de mejorar el perfil hormonal de las personas mayores afectando especialmente los niveles de testosterona (252–254); hormona de crecimiento (90,202,255,256); estrógenos (257–259); IGF-I (90,202,212,214–218,252,260); e insulina, y la respuesta a la misma (252). De esta manera, se confirma nuevamente el importante papel que juega el ejercicio de resistencia en la salud del adulto mayor, previniendo el deterioro de la musculatura esquelética a través de la estimulación de múltiples vías fisiológicas, mejorando la función muscular y reduciendo la progresión de la sarcopenia (261).

#### 1.5.3 Ejercicio e Inflamación

El envejecimiento se ve asociado a un estado de inflamación crónica de bajo grado que se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad, deterioro de la función física y morbimortalidad. Las estrategias que reducen la inflamación relacionada con la edad pueden mejorar la calidad de vida del adulto mayor. La práctica de ejercicio regular, en las personas mayores, se recomienda por una variedad de razones, incluido el aumento de la masa muscular y la reducción del riesgo de enfermedades crónicas del corazón y del sistema metabólico. Últimamente, se ha acrecentado el análisis de los efectos del ejercicio en el contexto de la inflamación, buscando elucidar la influencia del entrenamiento físico sobre los biomarcadores inflamatorios en los adultos mayores y presentando los posibles mecanismos que podrían explicar por qué el ejercicio ejerce un efecto anti-inflamatorio.



La evidencia científica detalla que la pérdida de tejido adiposo causada por el ejercicio es uno de los medios clave que ejerce un efecto beneficioso sobre el estado de inflamación crónica presente durante el envejecimiento, provocando la reducción de los marcadores séricos de inflamación asociados al ejercicio. El tejido adiposo, especialmente la grasa visceral en sujetos obesos produce citocinas pro-inflamatorias que contribuyen en gran medida a la inflamación sistémica (262,263). A su vez, contienen niveles más altos de macrófagos pro-inflamatorios intercalados entre los adipocitos (264), pudiendo formar células gigantes multinucleadas alrededor de adipocitos muertos o envejecidos (265). Se sabe menos sobre el tejido adiposo envejecido, pero hay evidencia de que el tejido adiposo visceral de ratones viejos expresa niveles más altos de ARNm de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 en comparación con los mismos depósitos de grasa en ratones más jóvenes (266). Contrario a la obesidad, en la que tanto los adipocitos como la fracción vascular estromal (FVE) del tejido adiposo que contienen macrófagos presentan un estado de inflamación regulado al alza; los adipocitos envejecidos, y no la FVE, parecen ser los principales productores de citocinas pro-inflamatorias en el tejido adiposo envejecido (266). Es de destacar que la restricción calórica también reduce los marcadores de inflamación local y sistémica en el envejecimiento (267) y la obesidad (268), lo que aporta evidencia adicional a la idea de que la pérdida de grasa contribuye a reducir la inflamación sistémica; no obstante, la inclusión de ejercicio durante la pérdida de peso, principalmente el ejercicio de resistencia enfocado al trabajo de la musculatura esquelética, aumenta la eficacia del efecto anti-inflamatorio observando una mayor disminución de citocinas pro-inflamatorias como la PCR (269), demostrando la existencia de otras vías mediante las cuales el ejercicio presenta un papel anti-inflamatorio.

Como se menciona anteriormente, existen otros mecanismos, independientes de la pérdida de grasa, mediante los cuales el ejercicio puede reducir la inflamación sistémica en los ancianos. La activación de las vías inflamatorias provocadas por una sesión de ejercicio hace que sea casi contradictorio que el ejercicio regular sirva para reducir la inflamación crónica. No obstante, la evidencia muestra que la respuesta inflamatoria provocada por el ejercicio agudo juega un papel importante en las adaptaciones producidas por el entrenamiento y observadas a nivel del músculo esquelético. El músculo esquelético contraído produce y secreta varias citocinas (miocinas), sobre todo IL-6, que median los cambios metabólicos durante el ejercicio (270). La liberación de IL-6 en el músculo aumenta hasta 100 veces durante el ejercicio contráctil y su producción da como resultado un aumento de las citocinas anti-inflamatorias como antagonista del receptor de IL-1 e IL-10 y como inhibidor de la producción de TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (271), demostrando que puede actuar también de forma anti-inflamatoria (272,273). La liberación de IL-6 puede mediar aumentos en las concentraciones de ácidos grasos libres durante el ejercicio a través de sus actividades lipolíticas y también puede ayudar a regular la homeostasis de la glucosa al afectar la producción de glucosa hepática y/o la captación de glucosa muscular. También hay datos que sugieren que el aumento de IL-6 inducido por el ejercicio a nivel muscular inhibe la producción de TNF $\alpha$  en presencia de inflamación crónica de bajo grado (273). Además, la expresión de IL-8 del músculo esquelético también aumenta con el ejercicio agudo, y este aumento puede desempeñar un papel en la estimulación de la angiogénesis en respuesta a la actividad física (274). Por lo tanto, el ejercicio agudo activa una respuesta inflamatoria, pero los efectos son principalmente anti-inflamatorios y contribuyen al mejoramiento del metabolismo de lípidos y glucosa. Dado que el efecto del ejercicio es debido a la acumulación de muchos episodios de ejercicio agudo individuales, tales aumentos agudos de IL-6 contribuyen a través de la reducción de la inflamación crónica a largo plazo; a su vez, el ejercicio regular/crónico no solo conduce a niveles más bajos de marcadores inflamatorios circulantes, sino que también reduce la respuesta inflamatoria al ejercicio agudo.

El ejercicio también reduce la expresión de mediadores inflamatorios dentro del músculo esquelético. Por ejemplo, el entrenamiento aeróbico reduce los niveles de ARNm de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en el músculo esquelético de pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (275), y el

entrenamiento combinado de resistencia y aeróbico disminuye la expresión génica de IL-6 y TNF $\alpha$  del músculo esquelético en adultos mayores obesos y frágiles (276). De manera similar, algunos estudios han demostrado que el entrenamiento de resistencia puede reducir la inflamación sistémica, sin embargo, los mecanismos fisiológicos y metabólicos responsables de esto no se encuentran totalmente clarificados. Se ha observado que el TNF- $\alpha$  se encuentra elevado en el músculo esquelético de ancianos frágiles; no obstante, se observan reducciones significativas en la expresión del gen, ARNm y proteínas de TNF $\alpha$  después del entrenamiento de resistencia en hombres y mujeres ancianos frágiles (277). Además, la tasa de síntesis de proteínas musculares, incrementada posterior a la realización del ejercicio de resistencia muscular, se relaciona inversamente con el TNF- $\alpha$  (277). Por lo tanto, las reducciones en las citocinas inflamatorias con el entrenamiento físico son evidentes tanto localmente dentro del músculo esquelético como sistémicamente en la circulación.

Los práctica continua de ejercicio conduce a cambios bioquímicos en el músculo ejercitado que, en última instancia, contribuyen a mejorar el estado inflamatorio y la función muscular con el tiempo. Es probable que estas mejoras en la inflamación en respuesta a la actividad regular se deban, en parte, a reducciones en la producción sistémica de mediadores inflamatorios por parte de las células del sistema inmune, y a las adaptaciones que ocurren localmente en el músculo esquelético. En un estudio, el entrenamiento con ejercicios aeróbicos en adultos con alto riesgo de cardiopatía isquémica resultó en una reducción del 58% en la producción de células mononucleares de citocinas aterogénicas (interferón  $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL-1 $\alpha$ ), mientras que la producción de citocinas ateroprotectoras (IL-10, IL-4 y TGF $\beta$ 1) aumentaron en un 36% (278). De igual manera, el entrenamiento también induce reducciones en los monocitos CD14+, CD16+ y en la producción de TNF $\alpha$  por los monocitos (279). Se desconoce el mecanismo a través del cual el ejercicio físico modifica la producción de citocinas por las células mononucleares, pero, puede deberse a las adaptaciones en el sistema inmunológico provocadas por aumentos en las citocinas derivadas de los músculos (miocinas) durante el ejercicio agudo, que cuando se realiza de forma crónica, da como resultado una menor liberación de citocinas de las células mononucleares.

Las mejoras en el estado inflamatorio inducidas por el entrenamiento también pueden resultar de la modulación de las vías de señalización intracelular y la función celular que están mediadas por el óxido nítrico (NO) y las especies reactivas de oxígeno (ROS). De esta manera, otra vía mediante la cual la práctica habitual de ejercicio ayuda a regular la respuesta inflamatoria durante el envejecimiento, se debe a la reducción del estrés oxidativo a través de la regulación positiva de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos (280). La sobreproducción de ROS durante el envejecimiento, tales como el óxido nítrico, el peroxinitrito y el radical hidroxilo, es un factor importante que provoca la activación de las células inmunes pro-inflamatorias (281); y aunque se generan a tasas bajas en condiciones de reposo, la producción de estas moléculas aumenta transitoriamente durante el ejercicio y juegan un papel en la inducción de mecanismos de defensa anti-inflamatorios (282). Los ROS y NO tienen efectos agudos sobre la regulación contráctil y ejercen efectos crónicos sobre la expresión de genes musculares. En particular, el proceso adaptativo implica la regulación positiva de genes que codifican enzimas antioxidantes y proteínas de choque térmico (Heat Shock Protein o HSP). Por ejemplo, el entrenamiento en cinta rodante en ratas reduce la liberación de ROS y NO de los músculos en contracción y aumenta el contenido de antioxidantes del músculo esquelético (283). Estos datos indican que el aumento de las enzimas antioxidantes y las HSPs con el ejercicio ayuda a proteger el músculo esquelético contra la exposición posterior a los aumentos en la generación de ROS inducidos por el ejercicio. Dado que los ROS intervienen en algunos de los efectos catabólicos del TNF- $\alpha$  en el músculo esquelético, las reducciones en la generación de ROS pueden conducir a la atenuación de la respuesta inflamatoria, acompañada con reducciones significativas en la degradación de proteínas. También se ha informado una reducción significativa en la expresión de la NO-sintasa del músculo esquelético después de sesiones agudas de entrenamiento, y estos cambios se acompañan de

reducciones en el contenido de nitrotirosina del músculo esquelético, un marcador del daño de las proteínas derivadas del NO (275). Por lo tanto, de manera similar a los efectos anti-inflamatorios de la producción y liberación aguda de citocinas durante la contracción muscular, estas respuestas adaptativas en vías sensibles a redox también pueden servir para proteger contra la inflamación sistémica crónica de bajo grado.

Se ha sugerido, en base a ciertos estudios, que la estimulación del sistema nervioso parasimpático, a través del nervio vago eferente, inhibe la producción de citocinas pro-inflamatorias y protege contra la inflamación sistémica (284). Se refieren a esta vía como la "vía antiinflamatoria colinérgica" y se ha descrito como un mecanismo homeostático central por el cual la división simpática del sistema nervioso autónomo estimula la respuesta inflamatoria a través de la liberación de epinefrina y norepinefrina, mientras que el sistema nervioso parasimpático actúa recíprocamente para suprimir esta liberación de citocinas pro-inflamatorias (284). Por ejemplo, una función importante del nervio vago es controlar la frecuencia cardíaca, que generalmente se mide mediante la recuperación de la frecuencia cardíaca (Heart Rate Recovery o HRR) después del ejercicio y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Heart Rate Variability o HRV). Una adaptación importante al entrenamiento de ejercicios cardiovasculares a largo plazo es una disminución en ambas medidas, HRR y HRV. Por lo tanto, el entrenamiento con ejercicios aeróbicos puede aumentar la actividad del nervio vago eferente y este aumento de actividad puede contribuir al efecto anti-inflamatorio del ejercicio. Dicha hipótesis se ve respaldada por un estudio transversal que observó una asociación entre la HRR y la PCR, demostrando que la HRR era el mejor predictor de PCR en adultos de edad avanzada (285).

El ejercicio reduce la masa grasa y, por ende, la inflamación provocada por el exceso de tejido adiposo que contribuye a la inflamación sistémica (262,263). Independientemente de las pérdidas de masa grasa, el ejercicio también ejerce un beneficio directo aumentando la producción muscular de IL-6, que reduce la producción de TNF- $\alpha$  y aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias (273). El entrenamiento físico también aumenta el tono vagal (286), que de acuerdo con el reflejo anti-inflamatorio colinérgico (284), podría conducir a reducciones de la inflamación sistémica. Se sabe que el cortisol tiene potentes efectos anti-inflamatorios (287) y las catecolaminas producidas durante el ejercicio pueden inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias (288). Otros estudios han demostrado que el entrenamiento puede regular negativamente el receptor 4 de tipo toll (Toll-Like Receptor 4 o TLR4), cuya ligadura activa cascadas pro-inflamatorias (289,290). Todo lo anteriormente mencionado demuestra que el ejercicio físico tiene efectos beneficiosos en un amplio espectro de sistemas fisiológicos y sus acciones antiinflamatorias se complican por la intrincada interacción entre órganos y citocinas. Aunque no se ha demostrado que todos los mecanismos anteriormente mencionados funcionen en los adultos mayores, es muy probable que estén en juego varios de los mecanismos mencionados anteriormente y otros aún no descubiertos.

## Referencias

1. Alvarado García AM, Salazar Maya ÁM. Aging concept analysis. *Gerokomos* [Internet]. 1 de junio de 2014 [citado 21 de julio de 2020];25(2):57–62. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-928X2014000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2014000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Aging | Definition of Aging by Merriam-Webster [Internet]. [citado 21 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/aging>
3. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 1 de octubre de 2014;44(4):1055–68.
4. McPhee JS, French DP, Jackson D, Nazroo J, Pendleton N, Degens H. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology* [Internet]. 2016/03/02. junio de 2016;17(3):567–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936444>
5. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division World Population Ageing 2013 United Nations • New York, 2013 [Internet]. New York; 2013 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf%0Ahttps://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeingReport2013.pdf>
6. Wang H, Dwyer-Lindgren L, Lofgren KT, Rajaratnam JK, Marcus JR, Levin-Rector A, et al. Age-specific and sex-specific mortality in 187 countries, 1970-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 15 de diciembre de 2012 [citado 30 de marzo de 2020];380(9859):2071–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245603>
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 1 de diciembre de 2012;380(9859):2095–128.
8. Xue Q-L. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):1–15.
9. Cooper R, Kuh D, Cooper C, Gale CR, Lawlor DA, Matthews F, et al. Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40(1):14–23.
10. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study. *Age Ageing*. 2013;42(2):203–9.
11. Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Omaha)*. 2013;35(6):2493–501.
12. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3821–8.
13. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
14. Keadle SK, McKinnon R, Graubard BI, Troiano RP. Prevalence and trends in physical activity among older adults in the United States: A comparison across three national surveys. *Prev Med (Baltim)*. 1 de agosto de 2016;89:37–43.
15. He W, Goodkind D, Kowal P. *An Aging World: 2015*. Washington, D.C.; 2016.
16. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: The LIFE study randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(23):2387–96.
17. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness:

- definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* [Internet]. 1985;100(2):126–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3920711>
18. Organization WH. Physical activity fact sheet No. 385. Geneva World Heal Organ Retrieved Febr. 2014;13:2017.
  19. Taylor D. Physical activity is medicine for older adults. *Postgrad Med J* [Internet]. 1 de enero de 2014;90(1059):26 LP – 32. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/90/1059/26.abstract>
  20. Blair SN, Sallis RE, Hutber A, Archer E. Exercise therapy - the public health message. *Scand J Med Sci Sports*. agosto de 2012;22(4):e24-8.
  21. Paterson DH, Jones GR, Rice CL. Ageing and physical activity: evidence to develop exercise recommendations for older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(S2E):S69–108.
  22. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. Vol. 41, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1510–30.
  23. Organization WH. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization; 2009.
  24. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
  25. Salthouse TA. Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17(3):162–7.
  26. Davis MG, Fox KR. Physical activity patterns assessed by accelerometry in older people. *Eur J Appl Physiol*. 2007;100(5):581–9.
  27. Chodzko-Zajko WJ, Fiatarone MA, Singh MD, Minson CT, Nigg CR, George J, et al. Exercise and physical activity for older adults. *ACSM Position Stand. Med Sci Sport Exerc Spec Comun*. 2009;1510–30.
  28. Sokolovsky J. *The cultural context of aging: Worldwide perspectives*. Praeger Publishers/Greenwood Publishing Group; 2009.
  29. Division UND of E and SAP. World population ageing 2009. UN, UK distributor: Stationery Office; 2010.
  30. Ortman JM, Velkoff VA, Hogan H. *An aging nation: the older population in the United States*. United States Census Bureau, Economics and Statistics Administration, US ...; 2014.
  31. Naruishi K, Kunita A, Kubo K, Nagata T, Takashiba S, Adachi S. Predictors of improved functional outcome in elderly inpatients after rehabilitation: a retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2133.
  32. Conroy SP, Stevens T, Parker SG, Gladman JRF. A systematic review of comprehensive geriatric assessment to improve outcomes for frail older people being rapidly discharged from acute hospital: 'interface geriatrics'. *Age Ageing*. 2011;40(4):436–43.
  33. (US) MPAC. Report to the Congress, Medicare Payment Policy. Medicare Payment Advisory Commission; 2003.
  34. Prevention C for DC and. Number, percent distribution, rate, days of care with average length of stay, and standard error of discharges from short-stay hospitals, by sex and age: United States, 2010. 2010.
  35. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*. 2008;98(7):1198–200.
  36. Wier L, Pfuntner A, Steiner C. Hospital utilization among oldest adults, 2008: statistical brief# 103. 2011;
  37. Maddox GL. *The encyclopedia of aging: a comprehensive resource in gerontology and geriatrics*. Springer; 2013.
  38. Knight MM. Cognitive ability and functional status. *J Adv Nurs*. 2000;31(6):1459–68.
  39. Miller DK, Lui L-YL, Perry III HM, Kaiser FE, Morley JE. Reported and measured physical

- functioning in older inner-city diabetic African Americans. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 1999;54(5):M230–6.
40. Minicuci N, Noale M, León Díaz EM, Gómez León M, Andreotti A, Mutafova M. Disability-free life expectancy: a cross-national comparison among Bulgarian, Italian, and Latin American older population. *J Aging Health*. 2011;23(4):629–81.
  41. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1173–80.
  42. Colón-Emeric CS, Whitson HE, Pavon J, Hoenig H. Functional decline in older adults. *Am Fam Physician*. 2013;88(6):388.
  43. Stuck AE, Walthert JM, Nikolaus T, Büla CJ, Hohmann C, Beck JC. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. *Soc Sci Med*. 1999;48(4):445–69.
  44. Boyd CM, Landefeld CS, Counsell SR, Palmer RM, Fortinsky RH, Kresevic D, et al. Recovery of activities of daily living in older adults after hospitalization for acute medical illness. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2171–9.
  45. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(4):451–8.
  46. Gill TM, Allore HG, Holford TR, Guo Z. Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. *Jama*. 2004;292(17):2115–24.
  47. van Eps CL, Jeffriess L, Haluska B, Hawley CM, Coombes J, Matsumoto A, et al. Cardiac and vascular structure and function parameters do not improve with alternate nightly home hemodialysis: an interventional cohort study. *BMC Nephrol*. octubre de 2011;12:51.
  48. McVey LJ, Becker PM, Saltz CC, Feussner JR, Cohen HJ. Effect of a geriatric consultation team on functional status of elderly hospitalized patients: a randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1989;110(1):79–84.
  49. Warshaw GA, Moore JT, Friedman SW, Currie CT, Kennie DC, Kane WJ, et al. Functional disability in the hospitalized elderly. *Jama*. 1982;248(7):847–50.
  50. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability “She was probably able to ambulate, but i’m not sure”. *JAMA - J Am Med Assoc*. 26 de octubre de 2011;306(16):1782–93.
  51. Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Ferri M, Barbisoni P, et al. Relationship Between Functional Loss Before Hospital Admission and Mortality in Elderly Persons With Medical Illness. *Journals Gerontol Ser A [Internet]*. 1 de septiembre de 2005;60(9):1180–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/60.9.1180>
  52. King BD. Functional decline in hospitalized elders. *Medsurg Nurs*. 2006;15(5):265.
  53. Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Llaveró F, Lista S, Carrera-Bastos P, Hampel H, et al. Successful aging: Insights from proteome analyses of healthy centenarians. *Aging (Albany NY) [Internet]*. 29 de febrero de 2020 [citado 1 de julio de 2020];12(4):3502–15. Disponible en: [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
  54. Dutra MM, Moriguchi EH, Lampert MA, Poli-de-Figueiredo CE. Validade preditiva de instrumento para identificação do idoso em risco de hospitalização. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):106–12.
  55. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *American College of Physicians*; 1993.
  56. Kanach FA, Pastva AM, Hall KS, Pavon JM, Morey MC. Effects of structured exercise interventions for older adults hospitalized with acute medical illness: A systematic review. Vol. 26, *Journal of Aging and Physical Activity*. Human Kinetics Publishers Inc.; 2018. p. 284–303.
  57. Reijnierse EM, Verlaan S, Pham VK, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Lower Skeletal Muscle Mass at Admission Independently Predicts Falls and Mortality 3 Months Post-discharge in Hospitalized Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. septiembre de 2019;74(10):1650–6.

58. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. julio de 2010 [citado 29 de octubre de 2016];39(4):412–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392703>
59. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. enero de 2010 [citado 20 de octubre de 2016];13(1):1–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915458>
60. Morley JE, Bauer JM. The future of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):1–3.
61. Witham MD, Stott DJ. *A new dawn for sarcopenia*. Oxford University Press; 2019.
62. Drew L. Fighting the inevitability of ageing. *Nature*. 2018;555(7695).
63. Antunes A, Araújo D, Veríssimo M, F Amaral T. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study: Sarcopenia and hospitalization costs in older adults. *Nutr Diet*. 1 de junio de 2016;74.
64. Dupuy C, Lauwers-Cances V, Guyonnet S, Gentil C, Abellan Van Kan G, Beauchet O, et al. Searching for a relevant definition of sarcopenia: results from the cross-sectional EPIDOS study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(2):144–54.
65. Morley JE, Malmstrom TK. Can sarcopenia be diagnosed without measurements? *Eur Geriatr Med*. 2014;5(5):291–3.
66. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):11–7.
67. Landi F, Calvani R, Cesari M, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, et al. Sarcopenia: an overview on current definitions, diagnosis and treatment. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):633–8.
68. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
69. Arai H. Sarcopenia diagnostic criteria update by EWGSOP: what has been changed? Springer; 2018.
70. Yang M, Liu Y, Zuo Y, Tang H. Sarcopenia for predicting falls and hospitalization in community-dwelling older adults: EWGSOP versus EWGSOP2. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9(1):17636. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53522-6>
71. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol*. 2000;88(4):1321–6.
72. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. *J Neurol Sci*. 1988;84(2):275–94.
73. Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med*. 1983;6(8):588–95.
74. Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability. *Scand J Med Sci Sports*. 1995;5(3):129–42.
75. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249–56.
76. Narici M V, Maganaris CN. Adaptability of elderly human muscles and tendons to increased loading. *J Anat*. 2006;208(4):433–43.
77. Kandarian SC, Jackman RW. Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med*. 2006;33(2):155–65.
78. Serrano AL, Muñoz-Cánoves P. Regulation and dysregulation of fibrosis in skeletal muscle. *Exp Cell Res*. 2010;316(18):3050–8.
79. Yoo S-Z, No M-H, Heo J-W, Park D-H, Kang J-H, Kim SH, et al. Role of exercise in age-related

- sarcopenia. *J Exerc Rehabil.* 2018;14(4):551.
80. Heo J-W, No M-H, Min D-H, Kang J-H, Kwak H-B. Aging-induced Sarcopenia and Exercise. *Off J Korean Acad Kinesiol.* 2017;19(2):43–59.
  81. Alexeyev MF. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? *FEBS J.* 2009;276(20):5768–87.
  82. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(11):M999–1001.
  83. Seo AY, Joseph A-M, Dutta D, Hwang JCY, Aris JP, Leeuwenburgh C. New insights into the role of mitochondria in aging: mitochondrial dynamics and more. *J Cell Sci.* 2010;123(15):2533–42.
  84. Ni H-M, Williams JA, Ding W-X. Mitochondrial dynamics and mitochondrial quality control. *Redox Biol.* 2015;4:6–13.
  85. Yan Z, Lira VA, Greene NP. Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality. *Exerc Sport Sci Rev.* 2012;40(3):159.
  86. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(3):143.
  87. Yarasheski KE, Bhasin S, Sinha-Hikim I, Pak-Loduca J, Gonzalez-Cadavid NF. Serum myostatin-immunoreactive protein is increased in 60-92 year old women and men with muscle wasting. *J Nutr Heal aging.* 2002;6(5):343–8.
  88. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges-a mini-review. *Gerontology.* 2014;60(4):289–93.
  89. Budui SL, Rossi AP, Zamboni M. The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clin cases Miner bone Metab.* 2015;12(1):22.
  90. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Heal Aging.* 2008;12(7):433–50.
  91. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170.
  92. Ligthart-Melis GC, Luiking YC, Kakourou A, Cederholm T, Maier AB, de van der Schueren MAE. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-) occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;
  93. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *Jama.* 2007;297(16):1769–74.
  94. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Wolfe RR, Evans WJ. Bed rest promotes reductions in walking speed, functional parameters, and aerobic fitness in older, healthy adults. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2015;70(1):91–6.
  95. Cruz-Jentoft AJ, Landi F. Sarcopenia. *Clin Med (Northfield Il).* 2014;14(2):183.
  96. Bianchi L, Ferrucci L, Cherubini A, Maggio M, Bandinelli S, Savino E, et al. The predictive value of the EWGSOP definition of sarcopenia: results from the InCHIANTI study. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2016;71(2):259–64.
  97. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing.* 2014;43(6):748–59.
  98. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia, identified according to the EWGSOP definition and diagnostic algorithm, in hospitalized older people: the GLISTEN study. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2017;72(11):1575–81.
  99. Agergaard J, Bulow J, Jensen JK, Reitelseder S, Borno A, Drummond MJ, et al. Effect of light-load resistance exercise on postprandial amino acid transporter expression in elderly men. *Physiol Rep.*



- septiembre de 2017;5(18).
100. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and sepsis in older adults. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(3):633–47.
  101. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF- $\kappa$ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev.* 2008;7(2):83–105.
  102. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39(5):687–99.
  103. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333–41.
  104. Serhan CN. The resolution of inflammation: the devil in the flask and in the details. *FASEB J.* 2011;25(5):1441.
  105. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136(6):1631–43.
  106. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- $\kappa$ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev.* 2003;24(4):488–522.
  107. Bruunsgaard H, Pedersen M, Pedersen BK. Aging and proinflammatory cytokines. *Curr Opin Hematol.* 2001;8(3):131–6.
  108. Cohen HJ, Pieper CF, Harris T, Rao KMK, Currie MS. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(4):M201–8.
  109. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. 1995;
  110. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med.* 2003;114(3):180–7.
  111. McDermott MM, Greenland P, Green D, Guralnik JM, Criqui MH, Liu K, et al. D-dimer, inflammatory markers, and lower extremity functioning in patients with and without peripheral arterial disease. *Circulation.* 2003;107(25):3191–8.
  112. Freund A, Orjalo A V, Desprez P-Y, Campisi J. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences. *Trends Mol Med.* 2010;16(5):238–46.
  113. Almanzar G, Schwaiger S, Jenewein B, Keller M, Herndler-Brandstetter D, Würzner R, et al. Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in elderly persons. *J Virol.* 2005;79(6):3675–83.
  114. Schmaltz HN, Fried LP, Xue Q, Walston J, Leng SX, Semba RD. Chronic cytomegalovirus infection and inflammation are associated with prevalent frailty in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(5):747–54.
  115. Chung HY, Lee EK, Choi YJ, Kim JM, Kim DH, Zou Y, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. *J Dent Res.* 2011;90(7):830–40.
  116. Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, Cho CG, Choi JS, Chung HY. Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(12):1589–95.
  117. Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ. T-cell senescence: a culprit of immune abnormalities in chronic inflammation and persistent infection. *Trends Mol Med.* 2004;10(3):119–24.
  118. Vallejo AN. Age-dependent alterations of the T cell repertoire and functional diversity of T cells of the aged. *Immunol Res.* 2006;36(1–3):221–8.
  119. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R, Kanaya A, Newman AB, Harris T, et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.*

- 2005;172(11):1440–6.
120. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. marzo de 2001 [citado 19 de agosto de 2016];56(3):M146–56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253156>
  121. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9:433.
  122. Lang P-O, Michel J-P, Zekry D. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009;55(5):539–49.
  123. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):79–87.
  124. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M158–66.
  125. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1–8.
  126. Brady AO, Straight CR, Evans EM. Body composition, muscle capacity, and physical function in older adults: an integrated conceptual model. *J Aging Phys Act*. 2014;22(3):441–52.
  127. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.
  128. Hu X, Zhang L, Wang H, Hao Q, Dong B, Yang M. Malnutrition-sarcopenia syndrome predicts mortality in hospitalized older patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–9.
  129. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3–19.
  130. Van Ancum JM, Scheerman K, Jonkman NH, Smeenk HE, Kruizinga RC, Meskers CGM, et al. Change in muscle strength and muscle mass in older hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2017;92:34–41.
  131. Oliveira MRM, Fogaça KCP, Leandro-Merhi VA. Nutritional status and functional capacity of hospitalized elderly. *Nutr J*. 2009;8(1):54.
  132. Deutz NEP, Ashurst I, Ballesteros MD, Bear DE, Cruz-Jentoft AJ, Genton L, et al. The underappreciated role of low muscle mass in the management of malnutrition. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(1):22–7.
  133. Sauer AC, Goates S, Malone A, Mogensen KM, Gewirtz G, Sulz I, et al. Prevalence of malnutrition risk and the impact of nutrition risk on hospital outcomes: results from nutritionDay in the US. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(7):918–26.
  134. Chen CC-H, Wang C, Huang G-H. Functional trajectory 6 months posthospitalization: a cohort study of older hospitalized patients in Taiwan. *Nurs Res*. 2008;57(2):93–100.
  135. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, Dong X, Leurgens SE, Evans DA. Cognitive decline after hospitalization in a community population of older persons. *Neurology*. 2012;78(13):950–6.
  136. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA - J Am Med Assoc*. 3 de noviembre de 2010;304(17):1919–28.
  137. Suetta C, Magnusson SP, Beyer N, Kjaer M. Effect of strength training on muscle function in elderly hospitalized patients. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(5):464–72.
  138. Kanach FA, Pastva AM, Hall KS, Pavon JM, Morey MC. Effects of structured exercise interventions for older adults hospitalized with acute medical illness: A systematic review [Internet]. Vol. 26, *Journal of Aging and Physical Activity*. Human Kinetics Publishers Inc.; 2018 [citado 30 de marzo de 2020]. p. 284–303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605230>
  139. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions

- on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res.* 2013;16(2):105–14.
140. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(23):2387–96.
  141. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Zarrazquin I, Echeverria I, Yanguas JJ, Iturburu M, et al. A multicomponent exercise program improves physical function in long-term nursing home residents: a randomized controlled trial. *Exp Gerontol.* 2018;103:94–100.
  142. Timonen L, Rantanen T, Rynänen O, Taimela S, Timonen TE, Sulkava R. A randomized controlled trial of rehabilitation after hospitalization in frail older women: effects on strength, balance and mobility. *Scand J Med Sci Sports.* 2002;12(3):186–92.
  143. Stevens-Lapsley JE, Loyd BJ, Falvey JR, Figiel GJ, Kittelson AJ, Cumbler EU, et al. Progressive multi-component home-based physical therapy for deconditioned older adults following acute hospitalization: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2016;30(8):776–85.
  144. Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, de Asteasu MLS, Lucia A, Galbete A, et al. Effect of exercise intervention on functional decline in very elderly patients during acute hospitalization: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2019;179(1):28–36.
  145. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero A, Cadore EL, Galbete A, et al. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Med.* 2019;16(7):e1002852.
  146. Benzo R, Wetzstein M, Neuenfeldt P, McEvoy C. Implementation of physical activity programs after COPD hospitalizations: lessons from a randomized study. *Chron Respir Dis.* 2015;12(1):5–10.
  147. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, Raposeiras S, van't Hof A, Meindersma E, et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Int J Cardiol.* 2016;223:436–43.
  148. Mudge AM, Denaro CP, Scott AC, Meyers D, Adsett JA, Mullins RW, et al. Addition of supervised exercise training to a post-hospital disease management program for patients recently hospitalized with acute heart failure: the EJECTION-HF randomized phase 4 trial. *JACC Hear Fail.* 2018;6(2):143–52.
  149. Bäck M, Jivegård L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, et al. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med.* 2015;47(9):801–8.
  150. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. *Rejuvenation Res.* 1 de febrero de 2015;18(1):57–89.
  151. Izquierdo M, Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez De Asteasu ML, Lucia A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2019;179(1):28–36.
  152. Lee JH, Kim DH, Kim CK. Resistance Training for Glycemic Control, Muscular Strength, and Lean Body Mass in Old Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis. Vol. 8, *Diabetes Therapy.* Springer Healthcare; 2017. p. 459–73.
  153. Carvalho TC, Valle AP do, Jacinto AF, Mayoral VF de S, Boas PJFV. Impact of hospitalization on the functional capacity of the elderly: A cohort study. *Rev Bras Geriatr e Gerontol.* abril de 2018;21(2):134–42.
  154. Izquierdo M, Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez De Asteasu ML, Lucia A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During

- Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 de enero de 2019;179(1):28–36.
155. Ortiz-Alonso J, Bustamante-Ara N, Valenzuela PL, Vidán-Astiz M, Rodríguez-Romo G, Mayordomo-Cava J, et al. Effect of a simple exercise program on hospitalization-associated disability in older patients: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;
  156. McCullagh R, O'Connell E, O'Meara S, Dahly D, O'Reilly E, O'Connor K, et al. Augmented exercise in hospital improves physical performance and reduces negative post hospitalization events: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr [Internet].* 2020;20(1):46. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12877-020-1436-0>
  157. Cartee GD, Hepple RT, Bamman MM, Zierath JR. Exercise Promotes Healthy Aging of Skeletal Muscle. Vol. 23, *Cell Metabolism.* Cell Press; 2016. p. 1034–47.
  158. Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, et al. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis.* 2020;11(4).
  159. Rodrigues RD, Carvalho BL, Gonçalves GKN. Effect of physical exercise on cardiometabolic parameters in post-menopause: an integrative review. *Rev Bras Geriatr e Gerontol.* 2019;22(5).
  160. Gonçalves IDO, Bandeira AN, Coelho-Júnior HJ, Aguiar SDS, Camargo SM, Asano RY, et al. Multicomponent exercise on physical function, cognition and hemodynamic parameters of community-dwelling older adults: A quasi-experimental study. *Int J Environ Res Public Health.* 1 de junio de 2019;16(12).
  161. Junior HJC, Sanches IC, Doro M, Asano RY, Feriani DJ, Brietzke C, et al. Multicomponent Exercise Improves Hemodynamic Parameters and Mobility, but Not Maximal Walking Speed, Transfer Capacity, and Executive Function of Older Type II Diabetic Patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
  162. Johnston APW, De Lisio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2008;33(1):191–9.
  163. Staunton L, O'Connell K, Ohlendieck K. Proteomic profiling of mitochondrial enzymes during skeletal muscle aging. *J Aging Res.* 2011;2011.
  164. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1967;242(9):2278–82.
  165. Wagenmakers AJM, Hawley JA, Hargreaves M, Zierath JR. Signalling mechanisms in skeletal muscle: role in substrate selection and muscle adaptation. *Essays Biochem.* 2006;42:1–12.
  166. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1 $\alpha$  regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Metab.* 2010;299(2):E145–61.
  167. Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD. Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1 $\alpha$  gene in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2003;546(3):851–8.
  168. Forbes SC, Little JP, Candow DG. Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health. *Endocrine.* 2012;42(1):29–38.
  169. Abadi A, Glover EI, Isfort RJ, Raha S, Safdar A, Yasuda N, et al. Limb immobilization induces a coordinate down-regulation of mitochondrial and other metabolic pathways in men and women. *PLoS One.* 2009;4(8):e6518.
  170. Erlich AT, Tryon LD, Crilly MJ, Memme JM, Moosavi ZSM, Oliveira AN, et al. Function of specialized regulatory proteins and signaling pathways in exercise-induced muscle mitochondrial biogenesis. *Integr Med Res.* 2016;5(3):187–97.
  171. Konopka AR, Harber MP. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. *Exerc Sport Sci Rev.* 2014;42(2):53.
  172. Seo DY, Lee SR, Kim N, Ko KS, Rhee BD, Han J. Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise. *Integr Med Res.* 2016;5(3):182–6.
  173. Harber MP, Konopka AR, Udem MK, Hinkley JM, Minchev K, Kaminsky LA, et al. Aerobic

- exercise training induces skeletal muscle hypertrophy and age-dependent adaptations in myofiber function in young and older men. *J Appl Physiol.* 2012;113(9):1495–504.
174. Bori Z, Zhao Z, Koltai E, Fatouros IG, Jamurtas AZ, Douroudos II, et al. The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Exp Gerontol.* 2012;47(6):417–24.
  175. Ko IG, Jeong JW, Kim YH, Jee YS, Kim SE, Kim SH, et al. Aerobic exercise affects myostatin expression in aged rat skeletal muscles: a possibility of antiaging effects of aerobic exercise related with pelvic floor muscle and urethral rhabdosphincter. *Int Neurourol J.* 2014;18(2):77.
  176. Hawley JA. Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(5):383–93.
  177. Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2005;
  178. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health.* 2007;7(1):220.
  179. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1769–75.
  180. Schulte JN, Yarasheski KE. Effects of resistance training on the rate of muscle protein synthesis in frail elderly people. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001;11(s1):S111–8.
  181. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RAM, Meijer K, Savelberg HHCM, Dendale P, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci.* 2009;64(3):332–9.
  182. Smilios I, Piliandis T, Karamouzis M, Parlavantzas A, Tokmakidis SP. Hormonal responses after a strength endurance resistance exercise protocol in young and elderly males. *Int J Sports Med.* 2007;28(05):401–6.
  183. Mero AA, Hulmi JJ, Salmijärvi H, Katajavuori M, Haverinen M, Holviala J, et al. Resistance training induced increase in muscle fiber size in young and older men. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(3):641–50.
  184. Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, Steger-May K, Brown M, Sinacore DR, et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1921–8.
  185. Candow DG, Chilibeck PD, Abeysekera S, Zello GA. Short-term heavy resistance training eliminates age-related deficits in muscle mass and strength in healthy older males. *J Strength Cond Res.* 2011;25(2):326–33.
  186. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):249.
  187. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(1):M48–61.
  188. Liu C, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2009;(3).
  189. Raue U, Trappe TA, Estrem ST, Qian H-R, Helvering LM, Smith RC, et al. Transcriptome signature of resistance exercise adaptations: mixed muscle and fiber type specific profiles in young and old adults. *J Appl Physiol.* 2012;112(10):1625–36.
  190. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(5):B267–76.
  191. Puthoff ML, Nielsen DH. Relationships among impairments in lower-extremity strength and power, functional limitations, and disability in older adults. *Phys Ther.* 2007;87(10):1334–47.
  192. Sayers SP. High-speed power training: a novel approach to resistance training in older men and

- women. A brief review and pilot study. *J Strength Cond Res.* 2007;21(2):518.
193. Fielding RA, LeBrasseur NK, Cuoco A, Bean J, Mizer K, Singh MAF. High-velocity resistance training increases skeletal muscle peak power in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(4):655–62.
  194. Bottaro M, Machado SN, Nogueira W, Scales R, Veloso J. Effect of high versus low-velocity resistance training on muscular fitness and functional performance in older men. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99(3):257–64.
  195. Porter MM. Power training for older adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006;31(2):87–94.
  196. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, Mauro GL, Moretti A, Giamattei MT, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. septiembre de 2014;11(3):215–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568656>
  197. Reeves ND, Narici M V, Maganaris CN. In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. *Exp Physiol.* 2004;89(6):675–89.
  198. Reeves ND, Maganaris CN, Narici M V. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol.* 2003;548(3):971–81.
  199. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(4):165.
  200. Peake J, Gatta P Della, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2010;298(6):R1485–95.
  201. Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Proteolytic gene expression differs at rest and after resistance exercise between young and old women. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(12):1407–12.
  202. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol* [Internet]. 2010;205(3):201–10. Disponible en: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/205/3/201.xml>
  203. Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):160–8.
  204. Naylor AJD, Leeuwenburgh C. Sarcopenia: The Role of poptosis and Modulation by Caloric Restriction. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(1):19–24.
  205. Jones TE, Stephenson KW, King JG, Knight KR, Marshall TL, Scott WB. Sarcopenia-mechanisms and treatments. *J Geriatr Phys Ther.* 2009;32(2):39–45.
  206. Waters DL, Mullins PG, Qualls CR, Raj DSC, Gasparovic C, Baumgartner RN. Mitochondrial function in physically active elders with sarcopenia. *Mech Ageing Dev.* 2009;130(5):315–9.
  207. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10–11):811–26.
  208. Waters DL, Brooks WM, Qualls CR, Baumgartner RN. Skeletal muscle mitochondrial function and lean body mass in healthy exercising elderly. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(3):301–9.
  209. Kent-Braun JA, Ng A V, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol.* 2000;88(2):662–8.
  210. Jubrias SA, Esselman PC, Price LB, Cress ME, Conley KE. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *J Appl Physiol.* 2001;90(5):1663–70.
  211. Melov S, Tarnopolsky MA, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS One.* 2007;2(5):e465.
  212. Adamo ML, Farrar RP. Resistance training, and IGF involvement in the maintenance of muscle mass during the aging process. *Ageing Res Rev.* 2006;5(3):310–31.

213. Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Metab.* 2008;295(6):E1333–40.
214. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Metab.* 2001;280(3):E383–90.
215. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2003;95(3):1038–44.
216. Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SDR. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol.* 2003;547(1):247–54.
217. Hameed M, Lange KHW, Andersen JL, Schjerling P, Kjaer M, Harridge SDR, et al. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol.* 2004;555(1):231–40.
218. Bickel CS, Slade J, Mahoney ED, Haddad F, Dudley GA, Adams GR. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(2):482–8.
219. Liu-Ambrose T, Donaldson MG. Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? *Br J Sports Med.* 2009;43(1):25–7.
220. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):271.
221. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia≠ dynapenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(8):829–34.
222. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med.* 2002;25(1):17–25.
223. Van Cutsem M, Duchateau J, Hainaut K. Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *J Physiol.* 1998;513(1):295–305.
224. Häkkinen K, Alen M, Kallinen M, Newton RU, Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83(1):51–62.
225. Häkkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(1):51–62.
226. Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Häkkinen A, Valkeinen H, Alen M. Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *J Appl Physiol.* 2001;91(2):569–80.
227. Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CVM, King G. Physical activity and the elderly. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):730–9.
228. McCarthy JJ, Esser KA. Anabolic and catabolic pathways regulating skeletal muscle mass. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(3):230.
229. D'Antona G, Nisoli E. mTOR signaling as a target of amino acid treatment of the age-related sarcopenia. En: *Body Composition and Aging.* Karger Publishers; 2010. p. 115–41.
230. Paturi S, Gutta AK, Katta A, Kakarla SK, Arvapalli RK, Gadde MK, et al. Effects of aging and gender on muscle mass and regulation of Akt-mTOR-p70s6k related signaling in the F344BN rat model. *Mech Ageing Dev.* 2010;131(3):202–9.
231. Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, Fry CS, Dhanani S, Dillon EL, et al. Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol.* 2008;104(5):1452–61.

232. Wu M, Katta A, Gadde MK, Liu H, Kakarla SK, Fannin J, et al. Aging-associated dysfunction of Akt/protein kinase B: S-nitrosylation and acetaminophen intervention. *PLoS One*. 2009;4(7):e6430.
233. Fujita S, Glynn EL, Timmerman KL, Rasmussen BB, Volpi E. Supraphysiological hyperinsulinaemia is necessary to stimulate skeletal muscle protein anabolism in older adults: evidence of a true age-related insulin resistance of muscle protein metabolism. *Diabetologia*. 2009;52(9):1889–98.
234. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*. 2007;56(6):1615–22.
235. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008;43(1):24–33.
236. Hiona A, Sanz A, Kujoth GC, Pamplona R, Seo AY, Hofer T, et al. Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS One*. 2010;5(7):e11468.
237. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(10):4135–40.
238. López-Lluch G, Irusta PM, Navas P, de Cabo R. Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol*. 2008;43(9):813–9.
239. Brown GC, Murphy MP, Jornayvaz FR, Shulman GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*. 2010;47:69–84.
240. Lee H-Y, Choi CS, Birkenfeld AL, Alves TC, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metab*. 2010;12(6):668–74.
241. Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martínez-Bello VE, et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1369–74.
242. Konopka AR, Douglass MD, Kaminsky LA, Jemiolo B, Trappe TA, Trappe S, et al. Molecular adaptations to aerobic exercise training in skeletal muscle of older women. *Journals Gerontol Ser A Biomed Sci Med Sci*. 2010;65(11):1201–7.
243. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol*. 2010;588(6):1011–22.
244. Gurd BJ, Perry CGR, Heigenhauser GJF, Spriet LL, Bonen A. High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(3):350–7.
245. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117):337–42.
246. Giresi PG, Stevenson EJ, Theilhaber J, Koncarevic A, Parkington J, Fielding RA, et al. Identification of a molecular signature of sarcopenia. *Physiol Genomics*. 2005;21(2):253–63.
247. Zheng B, Ohkawa S, Li H, Roberts-Wilson TK, Price SR. FOXO3a mediates signaling crosstalk that coordinates ubiquitin and atrogenin-1/MAFbx expression during glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *FASEB J*. 2010;24(8):2660–9.
248. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogenin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004;117(3):399–412.
249. Brault JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  or 1 $\beta$  overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy. *J Biol Chem*. 2010;285(25):19460–71.
250. Geng T, Li P, Yin X, Yan Z. PGC-1 $\alpha$  promotes nitric oxide antioxidant defenses and inhibits FOXO



- signaling against cardiac cachexia in mice. *Am J Pathol.* 2011;178(4):1738–48.
251. Pasiakos SM, McClung HL, McClung JP, Urso ML, Pikosky MA, Cloutier GJ, et al. Molecular responses to moderate endurance exercise in skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010;20(4):282–90.
  252. Burgos Peláez R. Enfoque terapéutico global de la sarcopenia. *Nutr Hosp.* 2006;21:51–60.
  253. Kovacheva EL, Sinha Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology.* 2010;151(2):628–38.
  254. Verdijk LB, Snijders T, Beelen M, Savelberg HHCM, Meijer K, Kuipers H, et al. Characteristics of muscle fiber type are predictive of skeletal muscle mass and strength in elderly men. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(11):2069–75.
  255. Van Kan GA, Andre E, Bischoff-Ferrari HA, Boirie Y, Onder G y cols, Pahor M, et al. Carla Task Force on Sarcopenia: propositions for clinical trials. *JNHA-The J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):700–7.
  256. Van Kan GA. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *JNHA-The J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):708–12.
  257. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics prospectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *JNHA-The J Nutr Heal Aging.* 2009;13(8):746–56.
  258. Pöllänen E, Sipilä S, Alen M, Ronkainen PHA, Ankarberg-Lindgren C, Puolakka J, et al. Differential influence of peripheral and systemic sex steroids on skeletal muscle quality in pre-and postmenopausal women. *Aging Cell.* 2011;10(4):650–60.
  259. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: a potential role for sex hormones. *Maturitas.* 2011;68(4):331–6.
  260. Kandalla PK, Goldspink G, Butler-Browne G, Mouly V. Mechano Growth Factor E peptide (MGF-E), derived from an isoform of IGF-1, activates human muscle progenitor cells and induces an increase in their fusion potential at different ages. *Mech Ageing Dev.* 2011;132(4):154–62.
  261. Beas-Jiménez J de D, López-Lluch G, Sánchez-Martínez I, Muro-Jiménez A, Rodríguez-Bies E, Navas P. Sarcopenia: implications of physical exercise in its pathophysiology, prevention and treatment. *Rev Andaluz Med del Deport.* 2011;4(4):158–66.
  262. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):847–50.
  263. Harkins JM, Moustaid-Moussa N, Chung Y-J, Penner KM, Pestka JJ, North CM, et al. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. *J Nutr.* 2004;134(10):2673–7.
  264. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821–30.
  265. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347–55.
  266. Wu D, Ren Z, Pae M, Guo W, Cui X, Merrill AH, et al. Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *J Immunol.* 2007;179(7):4829–39.
  267. Horrillo D, Sierra J, Arribas C, García-San Frutos M, Carrascosa JM, Lauzurica N, et al. Age-associated development of inflammation in Wistar rats: Effects of caloric restriction. *Arch Physiol Biochem.* 2011;117(3):140–50.
  268. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med.* 2004;117(6):398–405.

269. Rejeski WJ, Marsh AP, Fanning J, Ambrosius WT, Walkup MP, Nicklas BJ. Dietary Weight Loss, Exercise, and Inflammation in Older Adults with Overweight or Obesity and Cardiometabolic Disease. *Obesity*. 2019;27(11):1805–11.
270. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J*. 2002;16(11):1335–47.
271. Pedersen BK, Åkerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*. 2007;
272. Petersen A, Pedersen B. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl 10):43–51.
273. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J*. 2003;17(8):1–10.
274. Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Retraction: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2011;589(Pt 13):3407.
275. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):861–8.
276. Lambert CP, Wright NR, Finck BN, Villareal DT. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol*. 2008;105(2):473–8.
277. Greiwe JS, Cheng BO, RUBIN DC, Yarasheski KE, SEMENKOVICH CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. *FASEB J*. 2001;15(2):475–82.
278. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama*. 1999;281(18):1722–7.
279. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol*. 2008;84(5):1271–8.
280. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):18–30.
281. Brod SA. Unregulated inflammation shortens human functional longevity. *Inflamm Res*. 2000;49(11):561–70.
282. Scheele C, Nielsen S, Pedersen BK. ROS and myokines promote muscle adaptation to exercise. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(3):95–9.
283. Brooks S V, Vasilaki A, Larkin LM, McArdle A, Jackson MJ. Repeated bouts of aerobic exercise lead to reductions in skeletal muscle free radical generation and nuclear factor  $\kappa$ B activation. *J Physiol*. 2008;586(16):3979–90.
284. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):418–28.
285. Vieira VJ, Valentine RJ, McAuley E, Evans E, Woods JA. Independent relationship between heart rate recovery and C-reactive protein in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):747–51.
286. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(6):303–12.
287. Harbuz MS, CHOVER-GONZALEZ AJ, Jessop DS. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and chronic immune activation. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;992(1):99–106.
288. Ignatowski TA, Gallant S, Spengler RN. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M $\phi$ )-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge. *J Neuroimmunol*. 1996;65(2):107–17.
289. Flynn MG, McFarlin BK. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? *Exerc*

- Sport Sci Rev. 2006;34(4):176–81.
290. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):335–76.

## Objetivos e hipótesis de la tesis

En esta tesis doctoral, nos propusimos como objetivo general, describir los efectos del ejercicio físico, ya sea de resistencia y/o multicomponente, sobre la respuesta inflamatoria; buscando comprender las posibles vías fisiológicas por las cuales se provoca la mejora de capacidad funcional, el estatus cognitivo, el bienestar mental y el cuidado médico, en adultos mayores hospitalizados en unidad de agudos; con el fin de contribuir a los hallazgos demostrados por estudios previos, obteniendo conclusiones mas contundentes, en consecuencia facilitando su implementación en el tratamiento médico habitual.

### Estudio 1 (Capítulo II)

**Título:** Efecto de intervenciones basadas en ejercicio sobre los parámetros inflamatorios en adultos mayores hospitalizados: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados.

**Objetivo de la investigación:** Evaluar los efectos de las intervenciones basadas en ejercicio, de resistencia y/o multicomponente, sobre los parámetros inflamatorios en adultos mayores sometidos a hospitalización en unidad de agudos.

**Hipótesis:** ¿Las intervenciones basadas en ejercicio, ya sea de resistencia y/o multicomponente, son seguras, factibles y tienen beneficios sobre los parámetros inflamatorios en los adultos mayores sometidos a hospitalización en unidad de agudos?

### Estudio 2 (Capítulo III)

**Título:** Citocinas circulantes y rendimiento de los músculos de miembros inferiores al ingreso hospitalario en adultos mayores.

**Objetivo de la investigación:** Examinar la relación entre la disminución de la fuerza muscular y los mediadores inflamatorios, mediante el análisis de posibles asociaciones entre la fuerza máxima de los músculos de miembros inferiores y las citocinas circulantes al ingreso hospitalario en pacientes adultos mayores.

**Hipótesis:** ¿La fuerza máxima de los músculos de miembros inferiores está asociada con citocinas circulantes al ingreso hospitalario en pacientes médicos mayores?

## Aims and hypothesis of the thesis

In this doctoral thesis, we proposed as a general aim, to describe the effects of physical exercise, either resistance and/or multicomponent, over the inflammatory response; seeking to understand the possible physiological pathways through which the improvement of functional capacity, cognitive status, mental wellness and medical care is provoked, in older adults undergoing acute care hospitalization; in order to contribute to the results demonstrated by previous studies, obtaining stronger conclusions, thus facilitating its implementation in usual medical treatment.

### Study 1 (Chapter II)

**Title:** Effects of Exercise Interventions During Acute Hospitalization Over the Inflammatory Parameters in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

**Research aim:** To assess the effects of exercise interventions, either resistance and/or multicomponent, over inflammatory parameters in older adults undergoing acute care hospitalization.

**Hypothesis:** ¿Does exercise interventions, either resistance and/or multicomponent, are safe, feasible and has benefits over inflammatory parameters in older adults undergoing acute care hospitalization?

### Study 2 (Chapter III)

**Title:** Circulating cytokines and lower body muscle performance at hospital admission in older adults.

**Research aim:** To examine the relationship between muscle strength decline and inflammatory mediators, through the examination for potential associations between lower-body maximal muscular strength and circulating cytokines at hospital admission in older medical patients.

**Hypothesis:** ¿Does the lower-body maximal muscular strength its associated with circulating cytokines at hospital admission in older medical patients?

# Capítulo II

**Efectos de intervenciones con ejercicio sobre los  
parámetros inflamatorios en pacientes mayores  
hospitalizados de forma aguda: Revisión sistemática y  
meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados**

**Effects of Exercise Interventions on Inflammatory  
Parameters in Acutely Hospitalized Older Patients: A  
Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized  
Controlled Trials**

## 1. Introduction

Hospitalization can result in rapid deconditioning, overall weakness and functional decline [1], which is related to a substantial loss (~7–10%) in total lean leg mass in as little as 7 days of in-hospital inactivity [2,3]. Loss of muscle mass in hospitalized older patients is associated with a lower likelihood of survival [2,4], and can cause disability even in healthy patients. Hospital -induced disability is – in turn – related to a loss of the ability to independently perform one or more activities of daily living from hospital admission to discharge in approximately one-third of older patients, even in the case of successful treatment [5,6]. It is also associated with an increased risk of re-admission and mortality [5,6] and – in the case of critically ill patients – severe muscle wasting in the first week of hospitalization [5,7]. This is due in large part to the combination of disease and low mobility levels provoked by prolonged periods of bed rest and/or forced physical inactivity [1–7].

As an innate immune system mechanism, inflammation shares several biological pathways with aging and its associated diseases, including metabolic disease [8]. In this context, inflammation can be considered as a long-term chronic physiological stimulation of the innate immune system that can become damaging over time, contributing a several age-related diseases [8]. Chronic, low-grade inflammation increases the vulnerability of older adults to the negative impact of hospitalization because of its relationship with changes in body composition and declining physical function [2,4].

Several non-pharmacological strategies have been shown to prevent the functional decline that often accompanies periods of forced physical inactivity, such as those imposed by hospitalization. Early exercise and/or mobilization interventions – from simple sit-to-stand and walking exercises to more complex resistance exercises – can stimulate the release of skeletal muscle-derived myokines, which are responsible for some of the beneficial effects of exercise in older adults, primarily by enhancing anti-inflammatory pathways [2,9]. Likewise, it has been hypothesized that exercise interventions performed by older adults during acute hospitalization elicit changes in protein content or function in blood, contributing to the numerous multi-system health benefits observed with continued training [10]. Thus, structured early exercise and rehabilitation programs can prevent muscle function deterioration, abbreviate the periods of exacerbation of acute illness, and reduce the impact of subsequent health crises in hospitalized older adults [9]. The potential for early exercise and mobilization interventions in hospitalized older adults to increase the anti-inflammatory and analgesic actions of medications and ameliorate inflammation and age-related diseases is a relatively new concept in health promotion research that is gaining traction as an important component of care for patients

Aging has been associated with immune dysregulation, of which the most evident characteristics are high blood levels of pro-inflammatory immunogenic stimulation [11], which ultimately increase susceptibility to chronic morbidity, disability, frailty, and premature death [12]. The acute effect of exercise on inflammatory parameters during hospitalization of older adults remains, however, undefined.

The purpose of this systematic review and meta-analysis was to analyze the acute effects of exercise training on inflammatory parameters in acutely hospitalized older adults. We hypothesized that the aforementioned interventions would favorably modulate inflammatory signaling during hospitalization over usual care, which might highlight new signaling factors that contribute to physiological adaptations.



## 2. Methods

The conduct and reporting of the present systematic review and meta-analysis conform to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) [13]. This review was not prospectively registered.

### 2.1 Eligibility criteria

Included studies were eligible if they met the population, intervention, comparison, outcomes and study design (PICOS) criteria listed in Table 1. In brief, included articles had to report exercise protocol and parameters –; and the assessment of at least one outcome of an inflammatory parameter. Exclusion criteria were the following: (i) a single session of physical exercise or chronic experimental intervention (i.e., occurring also after acute hospitalization); (ii) evaluation of inflammatory parameters only as a basal assessment during the study; (iii) case-reports, case-series, single-case studies, dissertations, and conference proceedings.

---

**Table 1. Inclusion Criteria**

---

**Design:**

Randomized controlled trial (RCT)  
Parallel and crossover design trials were included  
Published in English or Spanish

**Participants:**

Older adults (mean age  $\geq 65$  years)

**Intervention:**

Exercise training

**Outcome measures:**

Inflammatory parameters

**Comparisons:**

Exercise versus usual care or attention (control), based on a traditional parallel RCT design  
The same group of subjects performing different interventions versus no intervention, based on a crossover RCT design

---

### 2.2 Information sources and search

The review included all RCTs that evaluated the effect of exercise compared with usual care on inflammatory parameters in older adults during acute hospitalization. Queries of the literature were performed using the electronic databases Web of Science, PubMed and Medline for studies published in English or Spanish from the earliest date available (1975) until August 2020. The search terms employed through the scientific databases were made with a combination of subject headings and text words for older adult, inpatient, exercise and usual care: [(“older adults” OR “older patients” OR elderly OR elders OR geriatric\* OR “very old” OR eldest OR oldest OR frail OR senior OR octogenarian OR nonagenarian OR centenarian) AND (hospital\* OR “acute care” OR inpatient) AND (exercise\* OR “physical therapy” OR rehabilitation OR training OR mobilization OR ambulat\*) AND (random\* OR control\* OR “usual care”)]. We narrowed down the search by including only RCTs.

### 2.3 Study selection and data collection process

Potentially eligible studies identified by the search strategy were independently screened by two reviewers (A.G.-H and R.R.-V) through the evaluation of titles and abstracts. If an abstract did not provide enough information for evaluation based on the inclusion and exclusion criteria, the full article was retrieved for a full text assessment.

Regarding interventions, we recorded frequency (times per week and times per day), session duration, type of exercise and intensity, volume (number of repetitions, series and exercises), and training place, to compare the similarity of training methods between trials.

### 2.4 Risk of bias in individual studies

Two reviewers (AER and AGH) independently assessed the methodological quality using the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale [14], which is based on the Delphi List but modified by expert consensus to include two additional items (items 8 and 10).

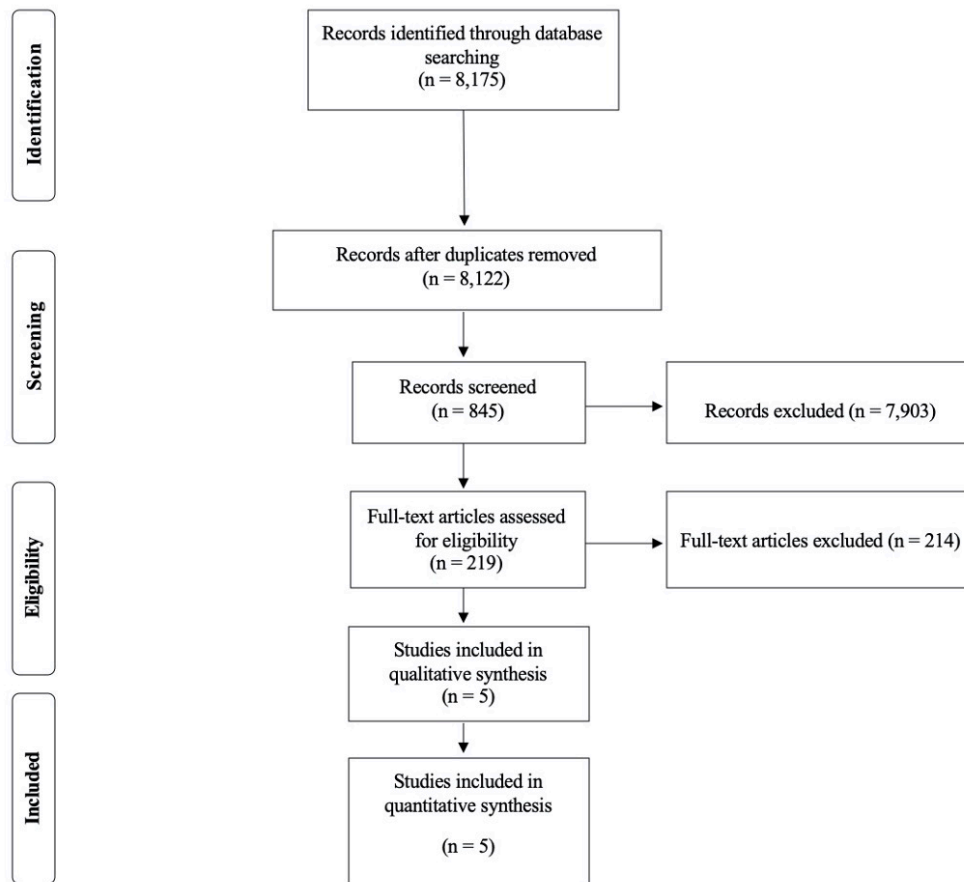
### 2.5. Synthesis of results

All analyses were conducted using the DerSimonian-Laird random-effects inverse-variance model using STATA software (version 13.1; StataCorp, College Station, TX, USA). Changes in C-reactive protein (CRP), Interleukin (IL)-6, and insulin-like growth factor-I (IGF-1) in the RCTs were calculated by subtracting the differences between the exercise and control groups using the pooled standard deviation (SD) of change in both groups (Hedge's  $g$ ). If change score SDs were not available, they were calculated from 95% confidence intervals (CI) for either change outcome or exercise training effect differences, as well as pre- and post-SD values [15]. Heterogeneity across RCTs was calculated using the inconsistency index ( $I^2$ ) [16], and Egger's regression intercept test was used to detect publication bias. No sub-group analysis was performed due to limited number of studies.

## 3. Results

### 3.1. Study selection

A total of five RCTs were included in the meta-analysis [17–21]. The PRISMA flow diagram is shown in Figure 1.



**Figure 1.** Flowchart of literature search

### 3.2. Study characteristics

A summary of the five studies included in this study is detailed in Table 2. The studies involved a total of 275 participants (mean age of 78.8 years), ranging from 36 [21] to 76 [17] older adults per study. All RCTs included males and females (64.8% and 35.2%, respectively).

The studies were conducted at hospitals in France [17], Belgium [21], Brazil [18] and Spain [19,20]. Three studies included patients with chronic obstructive pulmonary disease [18,19,21] and two studies included patients with general medical conditions [17,20]. Exercise interventions included resistance [17,18,21] or multicomponent [19,20] intervention programs.

**Table 2.** Summary of included studies

Author, year, country	Sample (% female) / age (range or mean)	Type	Intervention length (days)	Frequency (sessions/day)	Duration (min)	Inflammatory parameters
Blanc-Bisson et al. 2008 [17]; France	76 (28%) / 85.4 years old	Resistance	5	2	30	Serum albumin; C-reactive protein
Borges and Carvalho 2014 [18]; Brazil	39 (37.9%) / 65.9 years old	Resistance	3	1	-	IL-6; IL-8; IL-10; IL12p-70; IL-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ ; C-reactive protein
Martínez-Velilla et al. 2020 [19]; Spain	86 (43%) / 87 years old	Multicomponent	5–7	2	20	C-reactive protein
Ramírez-Vélez et al. 2020 [22]; Spain	38 (42.1%) / 87.9 years old	Multicomponent	5–7	2	20	Insulin like growth factor-I
Troosters et al. 2010 [21]; Belgium	36 (25%) / 68 years old	Resistance	7	1	-	C-reactive protein; White blood cells neutrophil count; serum; total testosterone level; insulin like growth factor-I

IL, Interleukin

### 3.3. Risk of bias within studies

All included RCTs used a random allocation between groups and provided points and estimates of variability. Only two studies used a concealed allocation [18,21]. Blinding of participants and therapists was not possible because of the nature of the exercise interventions. Assessor blinding was employed in three of the RCTs [18–20]. Details are described in Table 3.

**Table 3.** Assessment Risk of Bias (PEDro Scale)

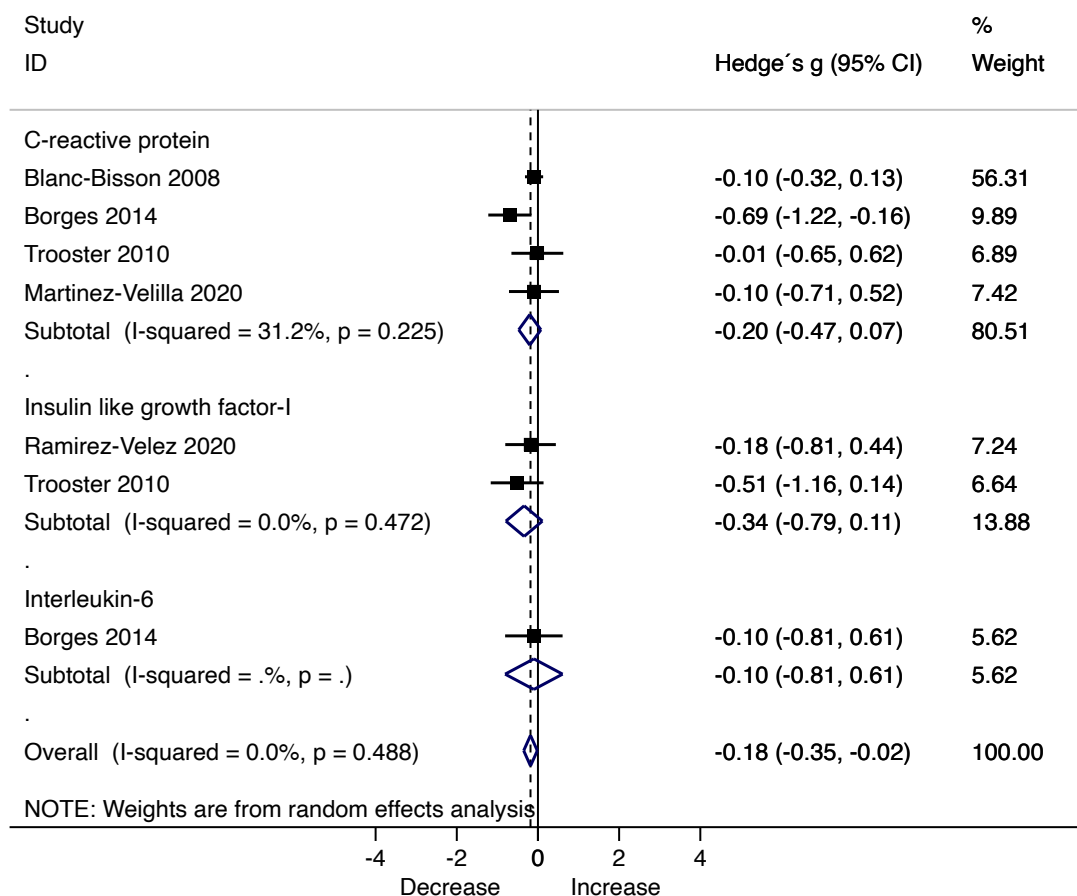
Study, year	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
Blanc-Bisson et al. (2008)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	5
Borges and Carvalho. (2014)	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	6
Martínez-Velilla et al. (2020)	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Ramírez-Vélez et al. (2020)	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	6
Troosters et al. (2010)	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6

\*Item #1 is not used to calculate final rating

1. eligibility criteria were specified; 2. subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received); 3. allocation was concealed; 4. the groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators; 5. there was blinding of all subjects; 6. there was blinding of all therapists who administered the therapy; 7. there was blinding of all assessors who measured at least one key outcome; 8. measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups; 9. all subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome were analyzed by “intention to treat”; 10. the results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome; 11. the study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome.

### 3.4. Synthesis of results

The results indicate that exercise significantly decreased overall inflammation as compared with usual care (Hedge's  $g = -0.18$ , 95% CI  $-0.35$  to  $-0.02$ ,  $p=0.032$ ,  $I^2 = 0\%$ ). However, analyses of individual inflammatory parameters showed a non-significant trend for reductions in CRP (Hedge's  $g = -0.20$ , 95% CI  $-0.47$  to  $0.07$ ,  $p=0.151$ ,  $I^2= 31.2\%$ ) and IGF-I (Hedge's  $g = -0.34$ , 95% CI  $-0.79$  to  $0.11$ ,  $p=0.138$ ,  $I^2= 0\%$ ) (Figure 2).



**Figure 2.** Forest plot showing the effect size (Hedges'  $g$ ) of physical exercise programs on inflammatory parameters and overall profile.

Regarding publication bias, the results showed a  $p$ -value of 0.395, reflecting no publication bias for the present meta-analysis (i.e., no small-study effects).

## 4. Discussion

The main aim of this systematic review and meta-analysis was to appraise the acute effects of exercise training on inflammatory parameters in acutely hospitalized older adults. Our results indicate that exercise during acute hospitalization offers a mild improvement in the inflammatory status as compared with usual care. However, our findings must be interpreted carefully due to limited number of RCTs assessed.

Several studies have confirmed that physical exercise is an effective treatment modality to improve exercise tolerance, reduce morbimortality and enhance functional and cognitive capacity in older adults during acute care hospitalization –thus improving their quality of life during and following this period [9,19,20,23–25]. However, there is a paucity of studies exploring the physiological mechanisms that control these changes.

Chronic systemic inflammation is characterized by a dysregulated immune response that fails to resolve naturally, which exacerbates the mobilization of defense components to create a long-term unresolved immune response [25-28]. Chronic systemic inflammation is related to impaired physical function, morbidity and mortality in the elderly and is implicated in several age-related conditions, such as frailty and sarcopenia syndrome, diseases associated with cognitive impairment such as Alzheimer's disease, diseases associated with cardiometabolic impairment such as atherosclerosis, hypertension and diabetes, and also with cancer [26–31]. The effects of age-related inflammatory dysregulation and its impact on to be misunderstood.

Physical exercise is hypothesized to reduce age-related inflammation through the stimulation of various physiological mechanisms – thus improving the quality of life and general health of the elderly [32–44]. An examination of the associations between exercise and chronic systemic inflammation and aging pathways could be a promising method to establish a panel of biomarkers for predicting functional phenotypes in patients, which would be an important step in guiding their clinical management during hospitalization.

Previous studies have assessed the effects of different types of exercise training on inflammation in healthy older adults, older adults with specific diseases or conditions, and in frail older adults. In a systematic review of 34 studies, Liberman et al. 2017 [45] concluded that different types of exercise intervention have variable effects on inflammation, principally by lowering the circulating levels of the biomarkers CRP, IL-6 and other inflammatory proteins, which appear to mediate some of the metabolic effects of exercise. They also concluded that all exercise protocols were feasible and safe for older adults, irrespective of their health condition. However, there is very little data on the exercise-induced effects in frail older adults, highlighting the importance of the present systematic review and meta-analysis in analyzing the effects of exercise training on inflammation in older adults during hospitalization.

The studies included in the present review [17–21] assessed the effects of resistance or multicomponent exercise intervention on circulating proteins associated with inflammation and its processes, including CRP [17–19,21], IGF-1 [20,21] and IL-6 [18]. CRP is an acute-phase hepatic protein, the circulating levels of which increase in response to inflammation. Specifically, CRP is released in response to IL-6 secretion by macrophages, T-cells and/or adipocytes, and its principal role is to bind to the surface of dead or dying cells (and some types of bacteria) to activate the complement system and facilitate phagocytosis by macrophages. IL-6 is often considered as a pro-inflammatory cytokine, stimulating inflammatory and auto-immune processes related to multiple diseases such as diabetes, atherosclerosis, Alzheimer's disease and cancer [50–55]. However, it can also act as an anti-inflammatory myokine by inhibiting the effects of TNF- $\alpha$  and IL-1 and stimulating the production of IL-1 receptor antagonist and IL-10 [56–59]. IGF-1 is a hormone similar in molecular structure to insulin that plays an important role in childhood growth and has anabolic effects in adults. Nonetheless – when produced in excess – IGF-1 is associated with subclinical inflammation by promoting systemic inflammation, probably via the MAPK signaling pathway [60].

When assessing the effect of resistance and/or multicomponent exercise interventions on CRP levels, the studies from Blanc-Bisson et al. [17], Trooster et al. [21] and Martinez-Velilla et al. 2020 found a non - significant decrease in CRP with a small effect size (ES) when compared to usual care. By contrast, Borges

et al. [18] found a significant decrease in CRP with a medium-to-large ES (Hedge's  $g = -0.69$ , 95% CI  $-1.22$  to  $-0.16$ ). In the case of IGF-I, Ramirez-Velez et al. [20] reported a significant decrease with a small ES (Hedge's  $g = -0.18$ , 95% CI  $-0.81$  to  $0.44$ ) and, similarly, Trooster et al. [21] found a significant decrease in IGF-I with a medium ES (Hedge's  $g = -0.51$ , 95% CI  $-1.16$  to  $0.14$ ). Only the study of Borges et al. [18] assessed the effect of exercise interventions on IL-6, finding a non-significant trend for reduction with a small ES (Hedge's  $g = -0.10$ , 95% CI  $-0.81$  to  $0.61$ ). Our analyses of inflammatory parameters showed a non-significant trend for reductions in CRP in patients receiving exercise interventions. However, the overall findings from our study indicate that exercise significantly decreases inflammation as compared with usual care.

The limited scientific data that is currently available prevents the establishment of definitive conclusions on the effect of exercise interventions on inflammation outcomes in acutely hospitalized older adults. Nonetheless, the results of this review should help establish focal points and opportunities for the design of future research, aiding practitioners and researchers in the design and implementation of exercise interventions in acutely hospitalized older adults, which are warranted before definitive conclusions can be drawn on its effect on these complex and variable parameters.

#### 4. Conclusions

We found significant anti-inflammatory effects of resistance and/or multicomponent exercise in acutely hospitalized older adults. There is a clinical consensus that immobility among hospitalized older adults, combined with the natural disease process of incapacitation, aging and other aspects of inpatient settings, induces adverse outcomes. In this context, inflammation plays a very important role in various physiological pathways and contributes to the process of incapacitation and death. Exercise interventions are hypothesized to help diminish age-related inflammation, thus reducing its negative effects. Results from this review suggest that resistance and/or multicomponent exercise interventions performed appear to be feasible and safe for older patients and may have a positive effect in reducing inflammation compared with usual care. This may help to clarify how exercise interventions provoke the improvement of functional capacity, quality of life and other health outcomes that are associated with inflammation in older adults during acute care hospitalization. However, due to the limited number of RCTs our findings should be interpreted with caution, and more studies are needed to draw definite conclusions on this topic. Furthermore, future recommendations include the realization of standardized, well-designed RCTs to study the effect of resistance and/or multicomponent exercise interventions on inflammatory outcomes in hospitalized older adults.

#### References

1. Kanach, F.A.; Pastva, A.M.; Hall, K.S.; Pavon, J.M.; Morey, M.C. Effects of structured exercise interventions for older adults hospitalized with acute medical illness: A systematic review. *J. Aging Phys. Act.* 2018, 26, 284–303.
2. Ramírez-Vélez, R.; Martínez-Velilla, N.; Fernández-Irigoyen, J.; Santamaría, E.; Palomino-Echeverría, S.; Izquierdo, M. Influence of short-term training on functional capacity and (anti-)inflammatory immune signalling in acute hospitalization. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2020, jcs.12582, doi:10.1002/jcs.12582.
3. Drummond, M.J.; Timmerman, K.L.; Markofski, M.M.; Walker, D.K.; Dickinson, J.M.; Jamaluddin, M.; Brasier, A.R.; Rasmussen, B.B.; Volpi, E. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013, 305, doi:10.1152/ajpregu.00072.2013.

4. Reijnierse, E.M.; Verlaan, S.; Pham, V.K.; Lim, W.K.; Meskers, C.G.M.; Maier, A.B. Lower Skeletal Muscle Mass at Admission Independently Predicts Falls and Mortality 3 Months Post-discharge in Hospitalized Older Patients. *Journals Gerontol. Ser. A* 2018, 74, 1650–1656, doi:10.1093/gerona/gly281.
5. Valenzuela, P.L.; Joyner, M.; Lucia, A. Early mobilization in hospitalized patients with COVID-19. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020, doi:10.1016/j.rehab.2020.04.005.
6. Covinsky, K.E.; Pierluissi, E.; Johnston, C.B. Hospitalization-associated disability “She was probably able to ambulate, but i’m not sure”. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2011, 306, 1782–1793, doi:10.1001/jama.2011.1556.
7. Puthuchery, Z.A.; Rawal, J.; McPhail, M.; Connolly, B.; Ratnayake, G.; Chan, P.; Hopkinson, N.S.; Padhke, R.; Dew, T.; Sidhu, P.S.; et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2013, 310, 1591–1600, doi:10.1001/jama.2013.278481.
8. Franceschi, C.; Garagnani, P.; Parini, P.; Giuliani, C.; Santoro, A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 576–590.
9. Izquierdo, M.; Martínez-Velilla, N.; Casas-Herrero, A.; Zambom-Ferraresi, F.; Sáez De Asteasu, M.L.; Lucia, A.; Galbete, A.; García-Baztán, A.; Alonso-Renedo, J.; González-Glaría, B.; et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 2019, 179, 28–36, doi:10.1001/jamainternmed.2018.4869.
10. Lancaster, G.I.; Febbraio, M.A. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* 2014, 35, 262–269.
11. Müller, L.; Di Benedetto, S.; Pawelec, G. The immune system and its dysregulation with aging. En *Subcellular Biochemistry*; Springer New York, 2019; Vol. 91, pp. 21–43.
12. Ferrucci, L.; Fabbri, E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018, 15, 505–522.
13. Liberati, A.; Altman, D.G.; Tetzlaff, J.; Mulrow, C.; Gøtzsche, P.C.; Ioannidis, J.P.A.; Clarke, M.; Devereaux, P.J.; Kleijnen, J.; Moher, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In *Proceedings of the Journal of clinical epidemiology*; *J Clin Epidemiol*, 2009; Vol. 62, pp. e1–e34.
14. Maher, C.; Sherrington, C.; ... R.H.-P.; 2003, undefined Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *academic.oup.com*.
15. Follmann, D.; Elliott, P.; Suh, I.; Cutler, J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J. Clin. Epidemiol.* 1992, 45, 769–773, doi:10.1016/0895-4356(92)90054-Q.
16. Higgins, J.; Thompson, S.; Deeks, J.; Bmj, D.A.-; 2003, undefined Measuring inconsistency in meta-analyses. *bmj.com*.
17. Blanc-Bisson, C.; Dechamps, A.; Gouspillou, G.; Dehail, P.; Bourdel-Marchasson, I. A randomized controlled trial on early physiotherapy intervention versus usual care in acute car unit for elderly: Potential benefits in light of dietary intakes. *J. Nutr. Heal. Aging* 2008, 12, 395–399, doi:10.1007/BF02982673.
18. Borges, R.C.; Carvalho, C.R. Impact of resistance training in chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute exacerbation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014, 95, 1638–1645, doi:10.1016/j.apmr.2014.05.007.
19. Martínez-Velilla, N.; Valenzuela, P.L.; Zambom-Ferraresi, F.; Sáez de Asteasu, M.L.; Ramírez-Vélez, R.; García-Hermoso, A.; Lucia, A.; Izquierdo, M. Tailored exercise is safe and beneficial for acutely hospitalised older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2020, 2001048, doi:10.1183/13993003.01048-2020.
20. Ramírez-Vélez, R.; Martínez-Velilla, N.; Fernández-Irigoyen, J.; Santamaría, E.; Palomino-Echeverría, S.; Izquierdo, M. Influence of short-term training on functional capacity and (anti-)inflammatory immune signalling in acute hospitalization. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2020, jcsm.12582, doi:10.1002/jcsm.12582.
21. Troosters, T.; Probst, V.S.; Crul, T.; Pitta, F.; Gayan-Ramirez, G.; Decramer, M.; Gosselink, R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic



- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 1072–1077, doi:10.1164/rccm.200908-1203OC.
22. Ramírez-Vélez, R.; ... N.M.-J. of C.; 2020, undefined Influence of short-term training on functional capacity and (anti-) inflammatory immune signalling in acute hospitalization. [ncbi.nlm.nih.gov](https://ncbi.nlm.nih.gov).
  23. de Asteasu, M.L.S.; Martínez-Velilla, N.; Zambom-Ferraresi, F.; Casas-Herrero, Á.; Izquierdo, M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Res. Rev.* 2017, 37, 117–134.
  24. Valenzuela, P.L.; Morales, J.S.; Castillo-García, A.; Mayordomo-Cava, J.; García-Hermoso, A.; Izquierdo, M.; Serra-Rexach, J.A.; Lucia, A. Effects of exercise interventions on the functional status of acutely hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2020, 61, 101076, doi:10.1016/j.arr.2020.101076.
  25. Chung, H.Y.; Kim, D.H.; Lee, E.K.; Chung, K.W.; Chung, S.; Lee, B.; Seo, A.Y.; Chung, J.H.; Jung, Y.S.; Im, E.; et al. Redefining chronic inflammation in aging and age-related diseases: Proposal of the senoinflammation concept. *Aging Dis.* 2019, 10, 367–382.
  26. Cadore, E.L.; Rodríguez-Mañas, L.; Sinclair, A.; Izquierdo, M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res.* 2013, 16, 105–114.
  27. Krabbe, K.S.; Pedersen, M.; Bruunsgaard, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.* 2004, 39, 687–699.
  28. Walston, J.; McBurnie, M.A.; Newman, A.; Tracy, R.P.; Kop, W.J.; Hirsch, C.H.; Gottdiener, J.; Fried, L.P. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch. Intern. Med.* 2002, 162, 2333–2341.
  29. Girard, T.D.; Ely, E.W. Bacteremia and sepsis in older adults. *Clin. Geriatr. Med.* 2007, 23, 633–647.
  30. Salminen, A.; Huuskonen, J.; Ojala, J.; Kauppinen, A.; Kaarniranta, K.; Suuronen, T. Activation of innate immunity system during aging: NF- $\kappa$ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res. Rev.* 2008, 7, 83–105.
  31. Sanada, F.; Taniyama, Y.; Muratsu, J.; Otsu, R.; Shimizu, H.; Rakugi, H.; Morishita, R. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018, 5, doi:10.3389/fcvm.2018.00012.
  32. Fried, S.K.; Bunkin, D.A.; Greenberg, A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 847–850.
  33. Harkins, J.M.; Moustaid-Moussa, N.; Chung, Y.-J.; Penner, K.M.; Pestka, J.J.; North, C.M.; Claycombe, K.J. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. *J. Nutr.* 2004, 134, 2673–2677.
  34. Ignatowski, T.A.; Gallant, S.; Spengler, R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M $\phi$ )-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge. *J. Neuroimmunol.* 1996, 65, 107–117.
  35. Flynn, M.G.; McFarlin, B.K. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2006, 34, 176–181.
  36. Takeda, K.; Kaisho, T.; Akira, S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003, 21, 335–376.
  37. Febbraio, M.A.; Pedersen, B.K. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002, 16, 1335–1347.
  38. Pedersen, B.K.; Åkerström, T.C.A.; Nielsen, A.R.; Fischer, C.P. Role of myokines in exercise and metabolism. *J. Appl. Physiol.* 2007.
  39. Petersen, A.; Pedersen, B. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory. *J Physiol Pharmacol* 2006, 57, 43–51.
  40. Starkie, R.; Ostrowski, S.R.; Jauffred, S.; Febbraio, M.; Pedersen, B.K. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J.* 2003, 17, 1–10.

41. Smith, J.K.; Dykes, R.; Douglas, J.E.; Krishnaswamy, G.; Berk, S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama* 1999, 281, 1722–1727.
42. Timmerman, K.L.; Flynn, M.G.; Coen, P.M.; Markofski, M.M.; Pence, B.D. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J. Leukoc. Biol.* 2008, 84, 1271–1278.
43. Chung, H.Y.; Cesari, M.; Anton, S.; Marzetti, E.; Giovannini, S.; Seo, A.Y.; Carter, C.; Yu, B.P.; Leeuwenburgh, C. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res. Rev.* 2009, 8, 18–30.
44. Tracey, K.J. Reflex control of immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2009, 9, 418–428.
45. Liberman, K.; Forti, L.N.; Beyer, I.; Bautmans, I. The effects of exercise on muscle strength, body composition, physical functioning and the inflammatory profile of older adults: A systematic review. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2017, 20, 30–53, doi:10.1097/MCO.0000000000000335.
46. Thompson, D.; Pepys, M.B.; Wood, S.P. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure* 1999, 7, 169–177.
47. Pepys, M.B.; Hirschfield, G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.* 2003, 111, 1805–1812.
48. Lau, D.C.W.; Dhillon, B.; Yan, H.; Szmitko, P.E.; Verma, S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2005, 288, H2031–H2041.
49. Bray, C.; Bell, L.N.; Liang, H.; Haykal, R.; Kaiksow, F.; Mazza, J.J.; Yale, S.H. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *Wmj* 2016, 115, 317–321.
50. Ferguson-Smith, A.C.; Chen, Y.-F.; Newman, M.S.; May, L.T.; Sehgal, P.B.; Ruddle, F.H. Regional localization of the interferon- $\beta$ 2B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics* 1988, 2, 203–208.
51. Kristiansen, O.P.; Mandrup-Poulsen, T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? *Diabetes* 2005, 54, S114–S124.
52. Dubiński, A.; Zdrojewicz, Z. The role of interleukin-6 in development and progression of atherosclerosis. *Pol. Merkur. Lek. organ Pol. Tow. Lek.* 2007, 22, 291.
53. Dowlati, Y.; Herrmann, N.; Swardfager, W.; Liu, H.; Sham, L.; Reim, E.K.; Lanctôt, K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol. Psychiatry* 2010, 67, 446–457.
54. Swardfager, W.; Lanctôt, K.; Rothenburg, L.; Wong, A.; Cappell, J.; Herrmann, N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 2010, 68, 930–941.
55. Smith, P.C.; Hobisch, A.; Lin, D.-L.; Culig, Z.; Keller, E.T. Interleukin-6 and prostate cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001, 12, 33–40.
56. Febbraio, M.A.; Pedersen, B.K. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2005, 33, 114–119.
57. Petersen, A.M.W.; Pedersen, B.K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* 2005, 98, 1154–1162.
58. Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 2008.
59. Pedersen, B.K. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol* 3: 1337–1362 2013.
60. Wolters, T.L.C.; Netea, M.G.; Hermus, A.R.M.M.; Smit, J.W.A.; Netea-Maier, R.T. IGF1 potentiates the pro-inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells via MAPK. *J. Mol. Endocrinol.* 2017, 59, 129–139, doi:10.1530/JME-17-0062.

# Capítulo III

## Citocinas circulantes y rendimiento de los músculos de miembros inferiores al ingreso hospitalario en adultos mayores

**Circulating cytokines and lower body muscle performance at hospital admission in older adults.**

*The Journal of Nutrition, Health & Aging 2020, 10, doi:10.1007/s12603-020-1480-7*

## 1. Introduction

Aging is associated with a decline in immune competence and is often characterized by the reduced production of immune cells, and by elevated blood levels of pro-inflammatory mediators (1). The deterioration of the immune system with age correlates with age-related changes to the cardiovascular system in this vulnerable population and is a risk factor for cardiovascular diseases and other chronic conditions (2). For instance, chronic low-grade inflammation contributes to the pathogenesis of sarcopenia (defined as age-related loss of muscle mass and function), and can trigger oxidative stress, endothelial dysfunction and insulin resistance through the indirect action of inflammatory mediators (3). In this sense, peripheral blood-based biomarker analysis might provide crucial information on causal mechanisms of healthy (or successful) versus unhealthy aging, as it reflects both inherent genetic and environmental factors. It could also help to unravel the protein networks and individual protein candidates involved in disease or aging processes.

Acute medical illnesses and subsequent hospitalization have devastating consequences on functional capacity, especially in the elderly, and are often sentinel events (4). Low level of mobility and complete bedrest episodes are common in acutely hospitalized older persons, and more than half of this population do not recover preadmission functional status (5, 6), increasing the risk for higher resource use, caregiver burden, institutionalization, and death (7). Previous studies have shown a rapid decline (range 4% to 10%) of total lean leg mass in healthy older adults after only seven days of in-hospital inactivity (8), and lower muscle mass has been associated with a lower likelihood of survival after hospitalization in older patients (9). The chronic inflammation and changes in body composition associated with declining physical function makes older adults even more vulnerable to the negative impact of hospitalization (9).

On the other hand, sarcopenia and dynapenia (defined as age-related loss of muscle strength and power) are associated with an increase in all-cause morbidity and mortality risk in older adults, as well as with a wide range of acute and chronic diseases that affect millions of people worldwide (10, 11). Both age-related conditions and gradual loss in skeletal muscle mass are linked to altered body composition (12) and poorer functionality, which are important contributing factors to the disabling process (13). Additionally, low muscle strength has a crucial role in other chronic diseases such as sarcopenic obesity and frailty, creating a spectrum of phenotypes and several clinical conditions (14). There is evidence to indicate that inflammation could be the bridging link between sarcopenia and dynapenia (8, 14, 15).

There is probably no single, ideal biomarker to measure normal physiological functions, but it is possible that a panel of complementary bio/markers (imaging, serum biomarkers, and functional tests) could be used to gain a better understanding of a person's functional status. Some biomarkers have been tested in community-dwelling older people, including serum cytokines, chemokines and growth factors, and other lymphokine markers, but these have not been explored during hospitalization in older medical patients (14). The integration of various biomarkers measured at different stages during hospitalization might have utility for predicting functional phenotypes.

There are strong associations between chronic systemic inflammation pathways and aging processes, which in turn impact on muscle mass and functional capacity/disability (16). We hypothesized that different cell types including macrophages, adipocytes and muscle cells communicate via metabolic hormones, cytokines/chemokines, adipokines and growth factors to regulate skeletal muscle metabolic and functional properties. Dysregulation of signaling molecule homeostasis due to health state, environmental or genetic changes, may contribute to age-related pre-disability conditions defined by reduced physical

performance and low muscle mass. To better define the possible relationship between muscle strength decline and inflammatory mediators, we performed a cross-sectional analysis to examine for potential associations between maximal muscular strength and circulating cytokines in hospitalized older patients.

## 2. Materials and methods

### 2.1 Design and clinical setting

The study was conducted in the Acute Care of the Elderly (ACE) unit of the Department of Geriatrics in a tertiary public hospital (Complejo Hospitalario de Navarra, Spain). The department has 35 allocated beds with a staff of 11 geriatricians (distributed in the ACE unit, orthogeriatrics and outpatient consultations). Admissions to the ACE unit derive mainly from the Accident and Emergency Department, with heart failure, pulmonary and infectious diseases as the main causes of admissions. The study followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Research Ethics Committee (ID Pyto2018/7, N°264; 15 May 2018). All patients or their legal representatives provided written consent.

Geriatricians evaluated patients admitted to the ACE unit. A trained research assistant conducted a screening interview to determine whether potentially eligible patients met the following inclusion criteria: age  $\geq 75$  years, Barthel Index score  $\geq 60$  points, able to ambulate (with/without assistance) and to communicate and collaborate with the research team. Exclusion criteria included expected length of stay  $< 3$  days, very severe cognitive decline (a score of 7 on the Global Deterioration Scale), terminal illness, uncontrolled arrhythmias, acute pulmonary embolism or myocardial infarction, or extremity bone fracture in the past 3 months.

### 2.2 Clinical and functional parameters

Height was measured to the nearest 0.1 cm and body mass was measured to the nearest 100 g. Body mass index (BMI) was computed as weight in kilograms divided by height in meters squared. Maximal dynamic strength was measured using a one repetition maximum (1RM) test for the bilateral leg-extension, leg-press and chest-press exercise (Exercycle S.L., BH Group, Vitoria, Spain). The participants were instructed to perform each repetition as fast as possible during the assessment (17). Handgrip strength was measured in the seated position using a Takei dynamometer (Takei Scientific Instruments Co., Tokyo, Japan). Participants were asked to perform 2 maximum force trials for each hand, with the dynamometer beside but not against their body, and the measurements were recorded in kilograms. The maximum value attained during the four trials was used as the final score (11). Functional capacity was assessed by the Short Physical Performance Battery (SPPB) (16), which combines balance, gait velocity, and leg strength as a single score on a 0 (worst) to 12 (best) scale. Gait speed was calculated for each participant using distance in meters and time in seconds and was obtained by dividing the distance travelled (4 m) on a flat and unobstructed path by the time to cover that distance. Cognitive function was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE, 30-point questionnaire; scale of 0 [worst] to 30 [best]) (18); mood status with the 15-item Yesavage Geriatric Depression Scale (GDS, Spanish version; scale of 0 [best] to 15 [worst]) (19); and activities of daily living (ADLs) with the Barthel Index of independence, with a scale of 0 (severe functional dependence) to 100 (functional independence) (20). Data related to number of diseases, cumulative illness rating scale score (CIRS) and length of hospital stay were also collected from clinical records.

### 2.3 Cytokine measures

Fasting venous blood samples were collected from the antecubital vein into EDTA vials in the morning after an overnight fast (08:00 to 09:00 am). Samples were centrifuged at  $1500 \times g$  for 10 minutes at  $4^{\circ}\text{C}$  and the serum was collected and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. Quantification of 80 analytes in serum samples was performed using the Abcam Human Cytokine Antibody Array (80 targets; #ab133998) (Myriad RBM, Austin, TX). Briefly, dot-blot protein arrays were blocked with the manufacturer's blocking buffer at room temperature for 30 minutes, and then incubated overnight with 200–250  $\mu\text{g}$  of serum. After washing, a biotinylated anti-cytokine antibody mixture was added to the membranes, followed by incubation with horseradish peroxidase-conjugated streptavidin and then exposure to the manufacturer's peroxidase substrate. Chemiluminescence signals were quantified with the ImageQuant ECL system (Bio-Rad, Madrid, Spain) and normalized to the positive control signals. Perseus software (version 1.5.6.0) was used for statistical analysis (21).

### 2.4 Statistical analysis

Clinical, functional and cytokine values (a.u) are expressed as mean, standard deviation (SD) or frequencies. Unpaired Student's t-test was used to test the differences between the sex groups. Interactions by sex were explored including interaction terms into the models, as there were no significant interactions ( $P_s > 0.1$ ), the analyses were performed for men and women together. Spearman's (rho) rank correlation coefficient was used to assess relationships between clinical/functional parameters and cytokines, adjusted for age and sex. Rho values  $<0.30$  were considered low or weak correlations,  $0.30$ – $0.70$  modest or moderate correlations and  $0.70$ – $0.90$  strong or high correlations, with Rho coefficients  $>0.90$  denoting a very high correlation. To explore the association between muscle strength parameters and serum cytokines, multiple linear regression analysis and analysis of covariance (ANCOVA) were used simultaneously. The value of muscle strength parameters was used as the dependent variable and cytokine concentration levels were used as the independent variables, controlled for age, sex, BMI, CIRS score, and SPPB score confounders. The covariates included in the adjusted analyses were based on a conceptual model according to the literature and association between clinical/functional outcomes and cytokine concentration (Rho  $>0.30$ ).

Preprocessing of cytokine expression levels was applied as described by González-Morales et al. (22). Additionally, the  $\log_2$ -transformed values were normalized using quantile normalization to remove unwanted technical variation and to obtain an approximately normal distribution. The kit can detect 80 cytokines simultaneously in a single sample; however, 31 cytokines were below the limit of detection. All the analyzed cytokines were searched against a human protein database to detect the main biological processes related to the overexpressed proteins (23).

A protein-protein interaction (PPI) network analysis was performed using the STRING 10.0 database (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins), accessible at <https://string-db.org> (24). STRING analysis was performed using the medium confidence score (0.400) to compare our filtered data with homologous proteins in the Homo sapiens database. This tool includes interactions from published literature describing experimentally-studied interactions, as well as those from genome analysis using several well established methods based on domain fusion, phylogenetic profiling and gene neighbourhood concepts. Statistical analyses were performed with SPSS v24.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) as well as the statistics software R, version 3.6.2, and the packages limma and corrplot (25). Statistical significance was considered at a two-tailed p-value of 0.05.

### 3. Results

Analyses were conducted in a convenience sample of 38 older adults (57.9% women), mean (SD) age 87.9 (4.9) years (range, 78–100 years). The mean length of hospital stay was 7.7 days (min and max, 3 and 11 days, respectively). The two groups were comparable for age, sex distribution, and number of comorbid conditions and functional characteristics by SPPB, Barthel Index, and MMSE, score. In total, 80 proteins were measured and 59 were detected and quantified with the Image-Quant ECL system (Table 1).

The association between cytokines concentrations and clinical data was investigated using Spearman rank (Rho) correlation. This analysis revealed the following significant negative relationships between the levels (a.u) of the cytokines ENA-78 (CXCL5), GRO (CXCL2), MIG (CXCL9), IGF-1, CK-BETA 8 (CCL23), GCP-2 (CXCL6), GDNF, IGFBP-1 and the 1RM leg-extension: rho= -0.31 (p=0.049), rho= -0.40 (p=0.013), rho= -0.42 (p=0.008), rho= -0.41 (p=0.010), rho= -0.32 (p=0.045), rho= -0.39 (p=0.014), rho= -0.36 (p=0.025) and rho= -0.34 (p=0.040), respectively. Similarly, IGFBP-1 and GCP-2 (CXCL6) were significantly associated with the 1RM leg-press: rho= -0.34 (p=0.032) and rho= -0.34 (p=0.033) respectively. Finally, leptin levels were significantly associated with BMI, rho= 0.40 (p=0.011), and osteopontin levels were significantly associated with age, rho= 0.54 (p<0.001) (Figure 1A).

Functional enrichments and representative genes are summarized in Figure 1B, and a complete list of module genes can be found in File S1. Gene ontology (GO) was used to assign related gene categories into their associated pathways through an enrichment analysis with multiple testing corrections. As shown in Figure 1B, PPI network analysis showed that the subset composed of GRO (CXCL2), MIG (CXCL9), CK-BETA 8 (CCL23), GCP-2 (CXCL6), IGF-1, and IGFBP-1 were involved in chemokine-mediated signaling pathway (false discovery rate [FDR]:  $2.38 \times 10^{-6}$ ), regulation of signaling receptor activity (FDR:  $1.94 \times 10^{-5}$ ), inflammatory response (FDR: 0.00027), regulation of insulin-like growth factor receptor signaling pathway (FDR: 0.00049), G protein coupled receptor signaling pathway (FDR: 0.0021), positive regulation of cellular process (FDR: 0.0023), and immune response (FDR: 0.0042). Figure 1B summarizes and table S1 the pathway and functional themes of the genes encoding each protein, obtained by STRING analysis (Electronic supplementary material).

Multiple linear regression analyses were performed to confirm the relationship between cytokines and muscle strength parameters. After controlling for confounders, 1RM leg-press showed a significant negative relationship with GRO ( $\beta = -18.13$ ,  $p = 0.049$ ), MIG ( $\beta = -13.94$ ,  $p = 0.004$ ), IGF-1 ( $\beta = -19.63$ ,  $p = 0.003$ ), CK-BETA 8 ( $\beta = -28.31$ ,  $p = 0.018$ ), and GCP-2 ( $\beta = -25.78$ ,  $p = 0.004$ ). Likewise, there was a significant negative relationship between 1RM leg-extension and IGFBP-1 ( $\beta = -11.49$ ,  $p = 0.023$ ), Table 2.



**Table 1.**  
Clinical and functional characteristics and plasma cytokine concentrations of the sample

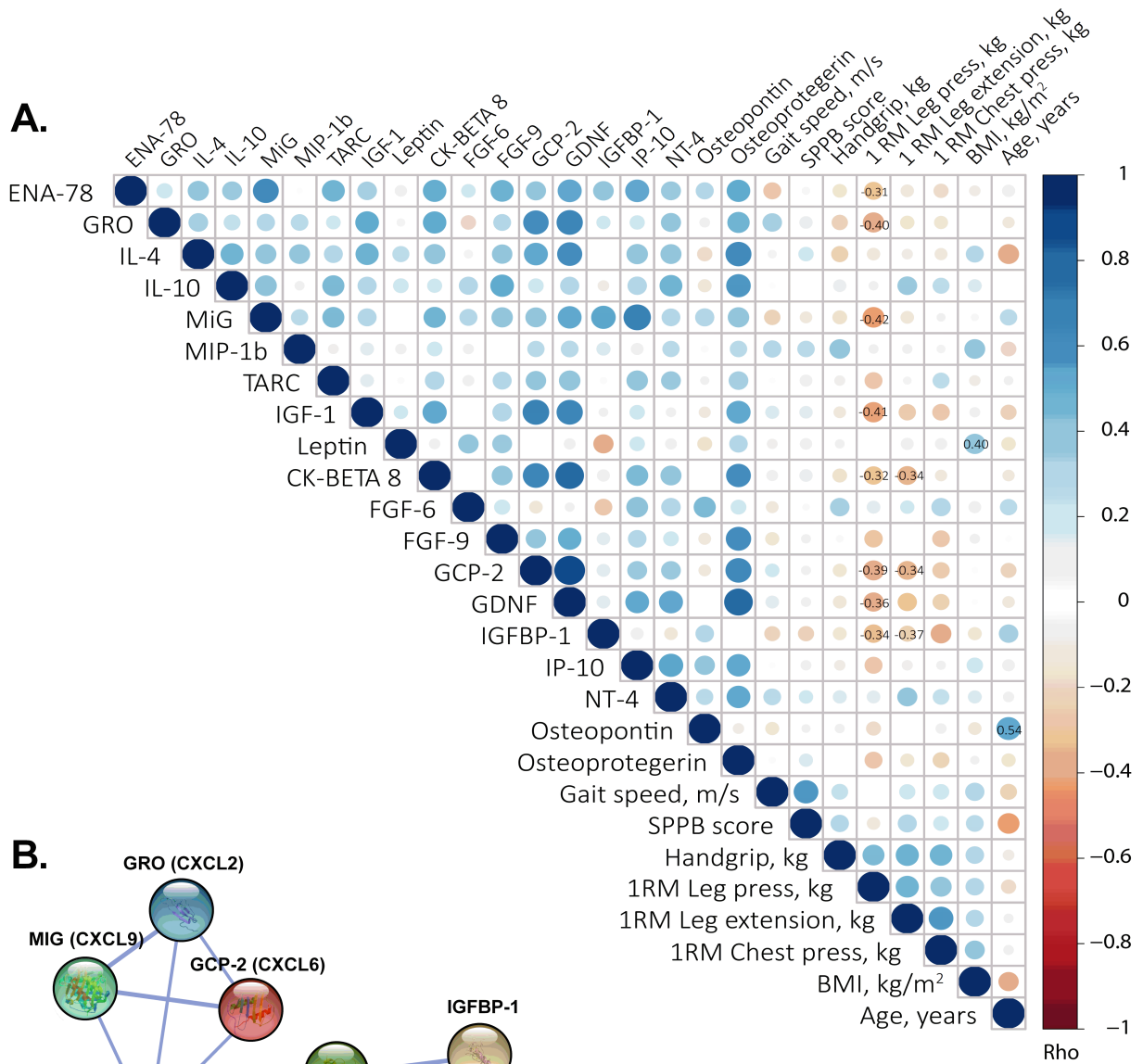
Variable	Full sample <i>n</i> = 38		Women <i>n</i> = 22		Men <i>n</i> = 16		P for sex
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
<i>Clinical and functional characteristics</i>							
Age, years	87.9	4.9	88.0	5.5	87.9	4.5	0.934
Body mass, kg	67.1	15.6	58.8	10.9	73.8	15.8	0.003
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.5	4.7	25.7	4.5	27.1	4.9	0.371
No. of diseases (%) <sup>a*</sup>	21.1/31.6/5.3/13.2/28.9		12.5/37.5/12.5/6.3/31.3		27.3/27.3/18.2/27.3		0.280
CIRS score <sup>b</sup>	13.3	6.8	9.5	4.0	16.0	7.1	0.002
Length of hospital stay, days	7.7	2.1	7.4	2.4	7.8	1.8	0.583
SPPB, score <sup>c</sup>	4.4	2.5	4.9	2.6	4.0	2.4	0.242
Barthel Index (ADLs), score <sup>f</sup>	75.3	17.3	75.2	21.5	75.3	19.6	0.990
Depression (GDS), score <sup>e</sup>	3.9	4.0	3.1	2.8	3.5	3.3	0.479
MMSE, score <sup>d</sup>	23.3	4.0	23.5	3.9	23.1	4.1	0.773
Gait speed, m/s	0.52	0.26	0.51	0.22	0.52	0.29	0.914
1RM Leg extension exercise, kg	64.1	28.3	54.5	20.2	71.1	31.6	0.029
1RM Leg press exercise, kg	134.6	42.7	117.1	47.1	147.3	35.0	0.074
1RM Chess press exercise, kg	29.5	10.4	24.1	7.6	33.4	10.6	0.005
Handgrip strength, kg	16.6	5.6	13.9	4.4	18.4	5.7	0.013
<i>Cytokines concentrations (a.u)</i>							
ENA-78 (CXCL5)	15.8	0.9	16.1	0.7	15.5	1.0	0.041
GRO (CXCL2)	15.9	0.6	16.1	0.6	15.7	0.7	0.151
GRO-alpha (CXCL1)	13.2	0.6	13.3	0.7	13.2	0.6	0.651
IL-1beta	14.0	0.5	14.0	0.6	14.1	0.5	0.857
IL-2	12.6	1.2	12.6	1.3	12.6	1.1	0.893
IL-3	13.8	0.6	13.8	0.6	13.8	0.7	0.725
IL-4	12.4	0.8	12.3	1.0	12.4	0.7	0.647
IL-8	12.5	0.9	12.2	0.9	12.8	0.8	0.052
IL-10	13.9	0.6	13.9	0.6	13.9	0.7	0.757
IL-15	13.7	0.4	13.6	0.4	13.7	0.5	0.463
INF-delta	13.2	1.0	13.3	1.0	13.2	1.1	0.723
MCP-1 (CCL2)	15.7	1.1	15.4	1.0	15.5	1.1	0.474
MCP-2 (CCL8)	12.7	0.8	12.7	0.8	12.6	0.9	0.671
MCP-3 (CCL7)	12.4	0.7	12.3	0.8	12.6	0.6	0.222
MCSF (CSF-1)	12.9	0.6	12.8	0.4	12.9	0.7	0.802
MIG (CXCL9)	14.1	1.3	14.1	0.9	14.1	1.6	0.923
MIP-1beta (CCL4)	14.1	0.6	13.8	0.7	14.2	0.5	0.015
MIP-1delta (CCL15)	17.0	0.6	17.1	0.6	17.0	0.6	0.651
RANTES (CCL5)	20.0	0.5	20.3	0.5	19.9	0.5	0.022
SCF (sKITLG)	13.6	0.6	13.7	0.5	13.6	0.6	0.506
TARC (CCL17)	14.6	0.6	14.7	0.6	14.6	0.6	0.565
EGF	19.0	0.6	19.1	0.5	18.9	0.6	0.213
IGF-I	14.6	0.9	14.8	0.8	14.4	1.0	0.265
Angiogenin	18.8	0.4	18.8	0.4	18.7	0.3	0.936
Oncostatin M	13.5	0.4	13.6	0.4	13.5	0.4	0.413

PDGF-BB	17.1	0.7	17.2	0.5	17.1	0.8	0.651
Leptin (LEP)	17.2	2.2	17.5	2.2	17.0	2.2	0.527
BDNF	18.2	0.7	18.5	0.6	18.0	0.8	0.066
BLC	15.5	2.1	15.2	2.0	15.7	2.2	0.427
CK-BETA 8 (CCL23)	13.3	0.5	13.3	0.6	13.3	0.5	0.808
Eotaxin-1	15.0	1.3	14.8	1.2	15.1	1.5	0.478
Eotaxin-2	14.4	0.5	14.4	0.7	14.4	0.4	0.859
FGF-6	14.7	1.6	14.4	1.6	14.9	1.6	0.338
FGF-7	13.0	0.6	12.8	0.6	13.2	0.6	0.083
FGF-9	13.5	0.5	13.7	0.5	13.4	0.4	0.143
Flt-3 Ligand	13.3	0.7	13.5	0.7	13.2	0.7	0.336
Fractalkine	14.2	0.5	14.2	0.5	14.1	0.6	0.554
GCP-2 (CXCL6)	14.0	0.7	14.0	0.8	13.9	0.6	0.613
GDNF (hGDNF)	14.4	0.5	14.5	0.5	14.4	0.5	0.637
IGFBP-1	15.1	0.9	15.0	0.8	15.1	0.9	0.728
IGFBP-2	18.4	0.4	18.4	0.4	18.4	0.4	0.980
IGFBP-3	13.0	0.5	13.0	0.6	13.1	0.5	0.584
IGFBP-4	13.8	0.8	13.6	0.9	13.9	0.8	0.311
IL-16	14.4	0.5	14.5	0.4	14.4	0.5	0.542
IP-10 (CXCL10)	15.6	0.6	15.6	0.4	15.6	0.8	0.991
LIF (MLPLI)	14.2	0.3	14.2	0.3	14.2	0.4	0.831
LIGHT (HVEM-L)	14.2	0.5	14.3	0.4	14.1	0.6	0.434
MCP-4 (CCL13)	15.0	2.0	14.7	1.9	15.2	2.2	0.463
MIF	14.3	0.7	14.5	0.7	14.3	0.6	0.387
NAP-2 (CXCL7)	17.8	0.4	17.9	0.4	17.7	0.4	0.330
NT-4	14.2	0.6	14.2	0.5	14.2	0.6	0.737
Osteopontin	17.7	0.9	17.6	1.0	17.8	0.8	0.407
Osteoprotegerin	13.6	0.5	13.7	0.5	13.5	0.5	0.175
PARC (CUL9)	14.4	1.8	14.1	1.7	14.6	1.9	0.404
PLGF	13.5	0.6	13.5	0.6	13.5	0.7	0.890
TGF-beta2	14.7	0.5	14.7	0.6	14.6	0.3	0.575
TGF-beta3	13.7	0.9	14.0	0.7	13.6	1.1	0.221
TIMP-1	16.9	0.4	17.0	0.4	16.9	0.5	0.314
TIMP-2	19.4	0.4	19.4	0.4	19.3	0.4	0.612

BMI, body mass index; CIRS, Cumulative Illness Rating Scale; 1RM, 1 repetition maximum; SPPB, Short Physical Performance Battery. <sup>a</sup>The most prevalent diseases were coronary, pulmonary, genitourinary, neurologic and other diseases. <sup>b</sup>The CIRS scale evaluates individual body systems, ranging from 0 (best) to 56 (worst). <sup>c</sup>The SPPB scale ranges from 0 (worst) to 12 (best). <sup>d</sup>MMSE, The Mini-Mental State Examination ranges from 0 (worst) to 30 (best). <sup>e</sup>The Yesavage Geriatric Depression Scale ranges from 0 (best) to 15 (worst). <sup>f</sup>The Barthel Index ranges from 0 (severe functional dependence) to 100 (functional independence). \*Difference by Chi-squared. ENA-78 (CXCL5): Epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78, GRO (CXCL2): Growth-regulated protein, GRO-alpha (CXCL1): Growth-regulated alpha protein, IL-1beta: Interleukin 1 beta, IL-2: Interleukin 2, IL-3: Interleukin 3, IL-4: Interleukin 4, IL-8: Interleukin 8, IL-10: Interleukin 10, IL-15: Interleukin 15, MCP-1 (CCL2): Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-2 (CCL8): Monocyte Chemoattractant Protein-2, MCP-3 (CCL7): Monocyte Chemoattractant Protein-3, MCSF (CSF-1): Macrophage colony-stimulating factor, MIG (CXCL9): Monokine induced by interferon-gamma, MIP-1beta (CCL4): Macrophage Inflammatory Proteins-1beta, MIP-1delta (CCL15): Macrophage Inflammatory Proteins-1delta, RANTES (CCL5): Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, SCF (SKITLG): Mast cell growth factor or C-kit ligand, TARC (CCL17): Thymus and activation regulated chemokine, EGF: Epidermal growth factor, IGF-I: Insulin-like growth factor I, Ang: Angiogenin, OSM: Oncostatin M, PDGF-BB: Platelet-derived growth factor-BB, Leptin (LEP), BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, BLC: B lymphocyte chemoattractant, CK-BETA 8 (CCL23): CC chemokine

(CCL23), Eotaxin-1: CC chemokine (CCL11), Eotaxin-2: CC chemokine (CCL24), FGF-6: Fibroblast growth factor 6, FGF-7: Fibroblast growth factor 7, FGF-9: Fibroblast growth factor 9, Flt-3 Ligand: Fms-related tyrosine kinase 3 ligand, Fractalkine: Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, GCP-2 (CXCL6): Granulocyte chemotactic protein-2, GDNF (hGDNF): Glial cell line derived neurotrophic factor, IGFBP-1: Insulin like growth factor binding protein 1, IGFBP-2: Insulin like growth factor binding protein 2, IGFBP-3: Insulin like growth factor binding protein 3, IGFBP-4: Insulin like growth factor binding protein 4, IL-16: Interleukin-16, IP-10 (CXCL10): Interferon gamma-induced protein 10, LIF (MLPLI): Leukemia inhibitory factor, LIGHT (HVEM-L): Tumor necrosis factor ligand superfamily member 14, MCP-4 (CCL13): Potential role for monocyte chemotactic protein-4, MIF: Macrophage migration inhibitory factor, NAP-2 (CXCL7): Neutrophil-activating peptide, NT-4: Neurotrophin-4, Osteopontin, Osteoprotegerin, PARC (CUL9): Cytoplasmic anchor protein in p53, PLGF: Placental growth factor, TGF-beta2: Transforming growth factor beta 2, TGF-beta3: Transforming growth factor beta 3, TIMP-1: Tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-2: Tissue inhibitor of metalloproteinases-2.

**Figure 1**  
Correlation patterns



**Table 2.** Functional enrichment of proteins

Pathway/functional enrichment (%FDR)	Representative genes (Number)
Chemokine-mediated signaling pathway (2.38e-06)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9 (4)
Regulation of signaling receptor activity (1.94e-05)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9,IGF1 (5)
Inflammatory response (0.00027)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9 (4)
Regulation of insulin-like growth factor receptor signaling pathway (0.00049)	IGF1,IGFBP1 (2)
G proteincoupled receptor signaling pathway (0.0021)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9 (4)
Positive regulation of cellular process (0.0023)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9,IGF1,IGFBP1 (6)
Immune response (0.0042)	CCL23,CXCL2,CXCL6,CXCL9 (4)

A. A clustered heatmap of Rho correlation coefficients over all clinical, functional and proteins pairs (using Rho distance, and average linkage). Dark red denotes high correlation (Rho→1), dark blue high anti-correlation (Rho→-1), and white a lack of correlation ( $r \sim 0$ ). Rho value 0.3 was set as threshold and significance was considered as  $p < 0.05$ .  
 B. Interactome network for deregulated cytokines. Protein-protein interaction analysis based on STRING network analysis with an interaction confidence score of 0.4. Proteins are represented with nodes and edges (physical or functional interactions) are supported by at least a reference from the literature or from canonical information stored in the STRING database. All altered proteins are grouped according to their biologic process as noted in Gen Ontology (GO). FDR = false discovery rate (reported for STRING database).

**Table 2.**

Multivariate linear regression models showing regression coefficients ( $\beta$ , unstandardized regression coefficient; standardized  $\beta$  regression coefficient; and R squared, coefficient of determination) with muscle strength (1RM leg-press exercise or 1RM leg-extension) as dependent variable<sup>a</sup>, and listed cytokines concentration<sup>b</sup> as independent variables

Variables	$\beta$	Standard $\beta$ (95%CI)	R squared	P value for $\beta$
<b>1RM leg-press (dependent)<sup>a</sup></b>				
ENA-78 (CXCL5) <sup>b</sup>	-8.85	-0.19 (-23.9 to 6.2)	0.36	0.242
GRO (CXCL2) <sup>b</sup>	-18.13	-0.27 (-37.5 to -1.2)	0.40	0.049
MIG (CXCL9) <sup>b</sup>	-13.94	-0.42 (-23.2 to -4.6)	0.49	0.004
IGF-1 <sup>b</sup>	-19.63	-0.42 (-32.3 to -7.0)	0.50	0.003
CK-BETA 8 (CCL23) <sup>b</sup>	-28.31	-0.33 (-51.3 to -5.2)	0.49	0.018
GCP-2 (CXCL6) <sup>b</sup>	-25.78	-0.41 (-42.9 to -8.6)	0.49	0.004
GDNF <sup>b</sup>	-19.46	-0.25 (-44.5 to 5.6)	0.38	0.125
IGFBP-1 <sup>b</sup>	-14.13	-0.28 (-28.7 to 0.56)	0.41	0.059
<b>1RM leg-extension (dependent)<sup>b</sup></b>				
GCP-2 (CXCL6) <sup>b</sup>	-11.32	-0.27 (-24.1 to 1.4)	0.35	0.081
IGFBP-1 <sup>b</sup>	-11.49	-0.35 (-21.3 to -1.6)	0.39	0.023

<sup>a</sup>ENA-78 (CXCL5), GRO (CXCL2), MIG (CXCL9), IGF-1, CK-BETA 8 (CCL23), GCP-2 (CXCL6), GDNF, and IGFBP-1.

<sup>b</sup>Adjusted for age, sex, BMI, CIRS score, and SPPB score.  $\beta$ =unstandardized regression coefficient.

#### 4. Discussion

The relationship between muscle performance and pro/ anti-inflammatory cytokines levels is poorly understood. The present study is the first, to our knowledge, to demonstrate an association between cytokine levels and muscle strength. The main finding is that the elevated plasma levels of six cytokines [GRO (CXCL2), MIG (CXCL9), IGF-1, CK-BETA 8 (CCL23), GCP-2 (CXCL6), and IGFBP-1] are negatively associated with lower extremity maximal muscle strength in older patients admitted to an ACE unit, after controlling for confounders such as age, sex, BMI, CIRS score and SPPB score. Although previous evidence has suggested an association between inflammatory markers and frailty in hospitalized older adults (26, 27), this is the first study to examine the relationship between lower dynamic maximal muscle strength with serum cytokines, chemokines, and growth factors markers.

There is some evidence that higher levels of inflammatory markers and low levels of anabolic hormones are, respectively, associated with muscle strength and physical performance decline in older people (28, 29). Aging is known to be characterized by quantitative and qualitative modifications of the immune

system (30). This phenomenon – defined as immunosenescence – is marked by cytokine dysregulation, leading to elevations in pro-inflammatory cytokines and reductions in anti-inflammatory cytokines, triggering a chronic low-grade inflammatory state (31).

The role of the chemokines reported in the present study that are significantly associated with muscle performance has, as far as we know, not been previously investigated in older adults. In a prior study, elevated circulating levels of MIG (CXCL9), CK-BETA 8 (CCL23), and GCP-2 (CXCL6) were associated with motor symptom severity, depression, and functional status in older adults (32). MIG/CXCL9 is a T-cell chemoattractant induced by IFN- $\gamma$  and mostly produced by neutrophils, macrophages and endothelial cells. It is known to be a crucial chemokine in many inflammatory processes, particularly in those that are mediated by T-cells in patients with age-related macular degeneration (33). MIG/CXCL9 may participate in the induction of biomechanical stress within the joint cartilage and in the bony lesion in rheumatic illnesses (34), and it was also recently validated as an indicator of cardiovascular pathology (i.e. subclinical levels of arterial stiffness and cardiac remodeling) independent of age in a large cohort of 1001 subjects (the Stanford 1000 Immunones Project) (35).

In the context of age-related diseases, data on the neutrophil specific pro-inflammatory and chemoattractive cytokines/chemokines CK-BETA 8 (CCL23) and CXCL6 (GCP-2) are sparse. Both chemokines have pleiotropic functions and belong to a group of muscle-secreted myokines whose levels are elevated in response to inflammatory stimuli (i.e., TNF- $\alpha$  treatment), as measured in conditioned medium of human skeletal muscle cells and are implicated in  $\beta$ -cell survival (36). However, the extent to which these increases contribute to the pathogenesis and/or persistence of physical performance decline remains to be addressed.

IGF-1 and IGFBP-1 have an anabolic effect on skeletal muscle, which is related to the preservation of lean body mass (37). Along this line, our multiple linear regression analyses confirmed the negative relationship between IGF-1 and IGFBP-1 and muscle strength parameters. IGF-1 has been implicated in many anabolic pathways in skeletal muscle (38, 39). It has been demonstrated that high levels of IGFBP-1 in catabolic conditions, such as hospitalization, may reflect a pathophysiological state of inhibited IGF-1 bioactivity, leading to reduced muscle protein synthesis (40). In addition to (or possibly in interaction with) nutritional lifestyle, genetic predisposition has been shown to determine a large part (30%– 60%) of variation in circulating IGF-I levels (41). Nevertheless, the literature on the relation between IGF-1 and functional decline as a result of prolonged bed-rest episodes is limited.

The results described here contribute to an improved understanding of the inflammatory changes and poor muscle performance that are present in hospitalized older patients and are consistent with the biological role of these markers, which had not been reported previously as associated in older patients admitted to an ACE unit. The negative impact of hospitalization is considered to involve not only functional decline as a result of prolonged bed-rest episodes, but also functional abnormalities in the organs or tissues – including skeletal muscle – and other tissues with metabolic functions.

Another finding from this study was that leptin and osteopontin are significantly associated with BMI and age, respectively. Beyond its importance as a mediator of energy balance, leptin plays a major role in neuroendocrine, reproductive, and immune functions. Epidemiological studies on leptin are contentious and have reported that it is reduced (42), unchanged (43), or even increased (44) independently of changes in body fat or sex during aging. Baumgartner et al. (44) reported that increases in serum leptin were significantly associated with decreases in serum testosterone but not with changes in BMI in men, whereas in women changes in leptin were associated with changes in BMI but not with changes in serum estrone.

The reason for these conflicting results is not known. Possibly, it might stem from the variability in the experimental design, different ages and/ or the different BMI of the study subjects, or the fact that often the age-leptin relationship was not the main focus of most of the studies.

Osteopontin, a pleiotropic cytokine, is expressed in a variety of tissues including macrophages and bodily fluids, and broadly regulates cell migration, adhesion, immune responses and inflammation (45). Skeletal muscle osteopontin has been shown to increase early after muscle injury and rapidly decline thereafter (45). Our findings are in accordance with previous reports indicating elevated circulating osteopontin levels in aging patients (46). Understanding how and why these changes occur will require further study.

Our study has some limitations that should be considered, including the small sample size, which limits our ability to further explore associations between cytokine proteins and muscle performance in acutely hospitalized older people. The cross-sectional nature of the study limits the interpretation of causality, and only associations can be drawn. Accordingly, longitudinal studies are needed to better understand the effects of hospitalization on cytokines in older patients admitted in an ACE unit, and to inform future interventional strategies that could reduce the acute inflammatory response related to hospital admission, such as intra-hospital physical exercise. In addition, the generalizability of our results is limited because of the inclusion of a selected population with relatively good functional capacity at preadmission (i.e., Barthel Index score  $\geq 60$  points), excluding those older adults with severe dementia, unstable hemodynamic condition or who were unable to walk at admission, which increases the possibility of selection bias. Nevertheless, our study has several strengths. We focused on a particularly vulnerable population of advanced age (mean age 87.9 years), and patients with multiple comorbidities and mild dementia/cognitive impairment were included in the study. Finally, the 1RM test was performed for measuring maximal muscle strength in acutely hospitalized older patients.

## 5. Conclusions and implications

The main finding of the present study is that several serum cytokines/chemokines and growth factors are negatively associated with lower muscle strength in older patients admitted to an ACE unit. Our findings suggest that the reduction in dynamic maximal muscle strength is directly associated with the aggravation of low-grade inflammation related to chronic diseases (47). Further investigation is required to establish the mechanism for elevated cytokine levels leading to lower muscle strength.

## References

1. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The Immune System and Its Dysregulation with Aging. *Subcell Biochem.* 2019; 91:21-43. doi:10.1007/978-981-13-3681-2\_2.
2. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2.
3. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol.* 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586.
4. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. The role of intervening hospital admissions on trajectories of disability in the last year of life: prospective cohort study of older people. *BMJ.* 2015;350:h2361. doi:10.1136/bmj.h2361.
5. Brown CJ, Redden DT, Flood KL, Allman RM. The underrecognized epidemic of low mobility during hospitalization of older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(9):1660-1665. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02393.x.

6. Gill TM, Allore HG, Gahbauer EA, Murphy TE. Change in disability after hospitalization or restricted activity in older persons. *JAMA*. 2010;304(17):1919-1928. doi:10.1001/jama.2010.1568.
7. Martínez-Velilla N, Herrero AC, Cadore EL, Sáez de Asteasu ML, Izquierdo M. Iatrogenic Nosocomial Disability Diagnosis and Prevention. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(8):762-764. doi:10.1016/j.jamda.2016.05.019.
8. Drummond MJ, Timmerman KL, Markofski MM, et al. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(3):R216-223. doi:10.1152/ajpregu.00072.2013.
9. Reijnierse EM, Verlaan S, Pham VK, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Lower Skeletal Muscle Mass at Admission Independently Predicts Falls and Mortality 3 Months Post-discharge in Hospitalized Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(10):1650-1656. doi:10.1093/gerona/gly281.
10. Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, et al. The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J*. 2017;38(2):116- 122. doi:10.1093/eurheartj/ehw249
11. Ramírez-Vélez R, Pérez-Sousa MÁ, García-Hermoso A, Zambom-Ferraresi F, Martínez-Velilla N, Sáez de Asteasu ML, Cano-Gutiérrez CA, Rincón-Pabón D, Izquierdo M. Relative Handgrip Strength Diminishes the Negative Effects of Excess Adiposity on Dependence in Older Adults: A Moderation Analysis. *J Clin Med*. 2020 Apr 17;9(4):E1152. doi: 10.3390/jcm9041152.
12. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Heal*. 2014;3(1):9. doi:10.1186/2046-2395- 3-9.
13. Marzetti E, Picca A, Marini F, Biancolillo A, Coelho-Junior HJ, Gervasoni J, Bossola M, Cesari M, Onder G, Landi F, Bernabei R, Calvani R. Inflammatory signatures in older persons with physical frailty and sarcopenia: The frailty “cytokinome” at its core. *Exp Gerontol*. 2019; 122:129-138. doi: 10.1016/j.exger.2019.04.019.
14. Hunter GR, Singh H, Carter SJ, Bryan DR, Fisher G. Sarcopenia and Its Implications for Metabolic Health. *J Obes*. 2019; 2019:8031705. doi:10.1155/2019/8031705.
15. Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Llaveró F, et al. Successful aging: insights from proteome analyses of healthy centenarians. *Aging*. 2020;12(4):3502-3515. doi:10.18632/aging.102826.
16. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2):M85-94.
17. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Cadore EL, Ramirez-Velez R, Izquierdo M. Inter-individual variability in response to exercise intervention or usual care in hospitalized older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Dec;10(6):1266-1275. doi: 10.1002/jcsm.12481.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
19. Martínez De La Iglesia J, Onís Vilches O, Dueñas Herrero R, et al. The Spanish version of the Yesavage abbreviated questionnaire (GDS) to screen depressive dysfunctions in patients older than 65 years: adaptation and validation [in Spanish]. *MEDIFAM*. 2002;12:620-630.
20. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-709. doi:10.1016/0895- 4356(89)90065-6.
21. Tyanova S, Temu T, Sinitcyn P, et al. The Perseus computational platform for comprehensive analysis of (prote)omics data. *Nat Methods*. 2016;13(9):731-740. doi:10.1038/nmeth.3901.
22. González-Morales A, Lachén-Montes M, Fernandez-Irigoyen J, Santamaría E. Monitoring the Cerebrospinal Fluid Cytokine Profile Using Membrane-Based Antibody Arrays. In: *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*. 2019. p. 233–46.



23. Mi H, Muruganujan A, Casagrande JT, Thomas PD. Large-scale gene function analysis with the PANTHER classification system. *Nat Protoc.* 2013;8(8):1551-1566. doi:10.1038/nprot.2013.092.
24. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jan 8;47(D1):D607-D613. doi: 10.1093/nar/gky1131.
25. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W SG. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(7):e47.
26. Yang Y, Hao Q, Flaherty JH, et al. Comparison of procalcitonin, a potentially new inflammatory biomarker of frailty, to interleukin-6 and C-reactive protein among older Chinese hospitalized patients. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(12):1459-1464. doi:10.1007/s40520-018-0964-3.
27. Kawada T. Inflammatory biomarkers and frailty among older hospitalized patients. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(5):739-740. doi:10.1007/s40520-019-01167-w.
28. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:242-8.
29. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, Kitzman DW, Pahor M, Berry MJ, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:455-61.
30. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):877-882. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.009.
31. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science.* 1996;273(5271):70-74. doi:10.1126/science.273.5271.70
32. Shurin GV, Yurkovetsky ZR, Chatta GS, Tourkova IL, Shurin MR, Lokshin AE. Dynamic alteration of soluble serum biomarkers in healthy aging. *Cytokine.* 2007;39(2):123-129. doi:10.1016/j.cyto.2007.06.006.
33. Spindler J, Zandi S, Pfister IB, Gerhardt C, Garweg JG. Cytokine profiles in the aqueous humor and serum of patients with dry and treated wet age-related macular degeneration. *PLoS ONE.* 2018;13(8):e0203337. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203337>
34. Borzì RM, Mazzetti I, Marcu KB, Facchini A. Chemokines in cartilage degradation. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;(427 Suppl):S53-S61. doi:10.1097/01.blo.0000143805.64755.4f.
35. Sayed N, Gao T, Tibshirani R, Hastie T, Cui L, Kuznetsova T, Rosenberg-Hasson Y, Ostan R, Monti D, Lehallier B, Shen-Orr S, Maecker HT, Dekker CL, Wyss-Coray T, Franceschi C, Jojic V, Haddad F, Montoya JG, Wu JC, Furman D. An Inflammatory Clock Predicts Multi-morbidity, Immunosenescence and Cardiovascular Aging in Humans. *bioRxiv*; 2019. doi: 10.1101/840363.
36. Bouzakri K, Plomgaard P, Berney T, Donath MY, Pedersen BK, Halban PA. Bimodal effect on pancreatic  $\beta$ -cells of secretory products from normal or insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes.* 2011;60(4):1111-1121. doi:10.2337/db10-1178.
37. Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-1. *Br J Pharmacol.* 2008;154(3):557-568.
38. Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, Villa Nova Bacurau A, Nicoletti C, Rizzuto E, Rosenthal N, Scicchitano BM, Musarò A. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell.* 2019;18(3):e12954. doi: 10.1111/accel.12954.
39. Barclay RD, Burd NA, Tyler C, Tillin NA, Mackenzie RW. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. *Front Nutr.* 2019;6:146. doi: 10.3389/fnut.2019.00146.
40. Lang CH, Vary TC, Frost RA. Acute in vivo elevation of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 decreases plasma free IGF-I and muscle protein synthesis. *Endocrinology.* 2003;144(9):3922-3933. doi:10.1210/en.2002-0192.

41. Hall K, Hilding A, Thorén M. Determinants of circulating insulin-like growth factor-I. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(5 Suppl):48-57. PMID: 10442571.
42. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3909-3913. doi:10.1210/jcem.81.11.8923837.
43. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
44. Baumgartner RN, Waters DL, Morley JE, Patrick P, Montoya GD, Garry PJ. Age-related changes in sex hormones affect the sex difference in serum leptin independently of changes in body fat. *Metabolism.* 1999;48(3):378-384. doi:10.1016/s0026-0495(99)90089-6.
45. Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal.* 2009;3(3-4):311-322. doi:10.1007/s12079-009-0068-0.
46. Chang IC, Chiang TI, Yeh KT, Lee H, Cheng YW. Increased serum osteopontin is a risk factor for osteoporosis in menopausal women. *Osteoporos Int.* 2010;21(8):1401-1409. doi:10.1007/s00198-009-1107-7.
47. Barlow JP, Solomon TP. Do skeletal muscle-secreted factors influence the function of pancreatic  $\beta$ -cells? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2018;314(4):E297-E307. doi:10.1152/ajpendo.00353.2017.

# Capítulo IV

## Discusión General

## Discusión General

### 1. Actividad física y ejercicio en los mecanismos biológicos del envejecimiento

Las alteraciones moleculares en múltiples niveles (genético, epigenético, expresión de proteínas) durante el envejecimiento generan cambios morfológicos y fisiológicos que deterioran la capacidad adaptativa a nivel celular, en órganos, sistemas o la totalidad del organismo. Dichas alteraciones muestran fuerte asociación a un estado inflamatorio crónico de bajo grado acompañado de alteraciones metabólicas, del sistema inmunológico y musculoesquelético, que conducen al deterioro de la capacidad funcional y cognitiva y culminan en la discapacidad, enfermedad y muerte (1–5). Comprender estos mecanismos es de suma importancia, ya que tienen el potencial de impactar el proceso de envejecimiento. Actualmente se conoce el efecto beneficioso del ejercicio durante el envejecimiento a nivel funcional, no obstante, los mecanismos moleculares por los cuales la actividad física y el ejercicio podrían influir en los procesos de envejecimiento siguen siendo temas de interés para la investigación.

La hospitalización, a pesar de ser un recurso importante en la atención del adulto mayor, se asocia a consecuencias negativas para su salud. Los períodos prolongados de inactividad física forzada conducen al catabolismo y por ende a la atrofia del músculo esquelético y, en consecuencia, a una pérdida significativa de la masa corporal magra principalmente en las extremidades inferiores, promoviendo así el deterioro de la función física del adulto mayor (6). Este, acompañado de las alteraciones metabólicas e inflamatorias inherentes al proceso de envejecimiento y al proceso de agudización de la enfermedad, acrecientan el impacto negativo de la misma (7–9). Si bien, se sabe que las intervenciones basadas en el ejercicio demuestran un efecto positivo sobre la capacidad funcional y cognitiva, calidad de vida y salud general del paciente adulto mayor durante la hospitalización (10–15), los mecanismos moleculares a través de los cuales las intervenciones basadas en ejercicio ejercen dicha mejoría son múltiples y necesitan ser esclarecidos a través de la investigación.

El ejercicio es capaz de reducir el efecto negativo del envejecimiento, al prevenir e incluso revertir las diversas alteraciones metabólicas e inflamatorias, consecuentemente mejorando la capacidad funcional del sistema musculoesquelético y demás sistemas del organismo. Esto es logrado a través de su impacto en diversas vías fisiológicas tales como la inducción de cambios estructurales que mejoran la calidad y función muscular (16–18); la reducción del tejido adiposo y consecuente disminución de la respuesta inflamatoria (19–21); la regulación de las vías de anabolismo y catabolismo a través de su influencia en vías importantes como las dependientes de IGF-1 y Akt/mTOR (22–29); aumento de la actividad de los sistemas antioxidantes (30); la modulación de la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico (31–35); etc.

El ejercicio físico, como ha sido expuesto en las investigaciones realizadas y a través de literatura científica, es capaz de intervenir en múltiples procesos fisiológicos que se ven alterados durante el envejecimiento, como las alteraciones metabólicas y desequilibrio de las vías de inflamación sistémica que conllevan al aumento de la morbimortalidad de este grupo poblacional; por lo que podría ser una herramienta de gran utilidad tanto en la prevención del deterioro intrahospitalario, como en la vía para alcanzar procesos de envejecimiento saludable.

## 2. Efectos del ejercicio físico sobre los mecanismos metabólicos asociados a la sarcopenia en el adulto mayor

La conservación de la función músculo esquelética es de vital importancia para la salud y calidad de vida del adulto mayor. Estudios actuales consideran que la actividad física y el ejercicio afectan el medio sistémico endógeno, pues su práctica regular estimula una respuesta adaptativa a nivel muscular, neural y molecular, generando un efecto protector a través de múltiples mecanismos. A nivel muscular, el ejercicio induce cambios estructurales a través del aumento del número de sarcómeros en paralelo y en serie (16), aumentando así la rigidez y el módulo elástico longitudinal de los tendones (17,18); mejorando así la calidad y función muscular. La inflamación crónica, otro factor etiológico de importancia en lo que respecta al deterioro de la calidad y función muscular, se ve atenuada al disminuir el nivel de mediadores pro-inflamatorios producidos por monocitos/macrófagos, aumentando la producción de citocinas antiinflamatorias, reduciendo la respuesta inflamatoria al ejercicio agudo y la expresión de genes que codifican proteínas proteolíticas, y aumentando la expresión de enzimas antioxidantes (31–33). A su vez, el aumento de la masa grasa y la reducción de los niveles de hormonas sexuales está asociado con el aumento de citocinas pro-inflamatorias (19); en este sentido, la práctica de ejercicio induce la pérdida de masa grasa intramuscular, visceral y subcutánea, reduciendo así la inflamación. La práctica regular de ejercicio induce también adaptaciones importantes y beneficiosas en las vías apoptóticas del miocito, como una menor actividad en caspasas, menor cantidad de proteínas proapoptóticas, y el aumento de la expresión de genes y marcadores antiapoptóticos (36,37). De igual manera, la práctica de ejercicio reduce la disfunción mitocondrial por acumulación del daño oxidativo (19,38–41), mejorando la producción de energía en las fibras musculares y, por ende, la capacidad física en las personas mayores (42–44). Por último, el envejecimiento se ve asociado al deterioro de los mecanismos de reparación y regeneración del músculo esquelético (17,22,32,45). Una de las vías más importantes de regeneración muscular afectada, es la dependiente del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF); en este sentido, el ejercicio es capaz de aumentar la capacidad de producir IGF-I, la síntesis de sus receptores y la actividad de las vías dependientes de IGF-I (22–27).

La fuerza y función muscular no dependen solo de la cantidad y calidad muscular, sino también de la activación neuronal del mismo. En lo que respecta a las adaptaciones neuromusculares, el ejercicio genera mejoras en las inervaciones musculares y patrones de activación muscular (19,46) a través del aumento de estímulos nerviosos musculares del sistema nervioso central; mejora la sincronización durante la contracción (47); modifica el compromiso de fibras (48) y aumenta la tasa máxima de descarga en unidades motoras (42); disminuye la coactivación de músculos antagonistas (49–51); y, aumenta la expresión de genes que participan en la función y plasticidad de la sinapsis (52).

A nivel molecular, el desgaste muscular durante el envejecimiento se ve relacionado a la desregulación de los mecanismos implicados en el mantenimiento de las fibras musculares. De esta manera, el ejercicio induce una mejora en la regulación de los factores moleculares que contribuyen al equilibrio entre la síntesis y degradación de proteínas (53), incrementando la respuesta del músculo a la insulina y aumentando la actividad del anabolismo proteico dependiente de la vía Akt/mTOR (28,29). A su vez, la actividad mitocondrial es otro de los principales factores que intervienen en el mantenimiento de la actividad de las fibras musculares. Estudios realizados en modelos de animales han demostrado que el ejercicio previene la disfunción mitocondrial y la apoptosis al aumentar la remodelación mitocondrial (54–56). Recientemente, se ha observado que la prevención del daño mitocondrial inducida por ejercicio, mediante el aumento de las actividades antioxidantes, previene la disfunción mitocondrial asociada a la edad y mejora la resistencia a la insulina (57), mejorando el metabolismo oxidativo al mismo tiempo que mejora el

anabolismo proteico al incrementar la sensibilidad a la insulina. En el adulto mayor, la mitocondriogénesis inducida por el ejercicio parece ser limitada (58), no obstante, algunos informes en humanos indican la inducción de esta vía en edades avanzadas (59,60).

Los diversos mecanismos mencionados se ven afectados por las características individuales de cada ser humano, lo que aumenta la complejidad para comprender los sistemas involucrados en el mantenimiento de la función muscular en el adulto mayor. No obstante, se ha observado a través de los estudios evaluados el potente efecto que genera la práctica de ejercicio físico sobre las vías metabólicas e inflamatorias que se asocian al deterioro de la masa y fuerza muscular y, por ende, al mejoramiento de la salud general del adulto mayor; de igual manera, la fuerte asociación que presentan ciertas citocinas pro-inflamatorias con los niveles de fuerza muscular en el adulto mayor al momento del ingreso hospitalario. Es evidente que las vías de señalización intracelular se ven afectadas negativamente por el envejecimiento, y, que el ejercicio como intervención coadyuvante cuenta con mecanismos capaces para mejorar su actividad, manteniendo y/o recuperando la función muscular a distintos niveles y por ende la salud y calidad de vida del adulto mayor. De igual manera, el conocimiento de la relación que presentan ciertas citocinas, a nivel muscular o sistémico, con el mantenimiento de la masa y fuerza muscular, puede promover la utilización de estas como biomarcadores que ayuden a la detección temprana de déficits en el adulto mayor hospitalizado e implementación oportuna de medidas terapéuticas apropiadas.

### **3. Efectos del ejercicio físico sobre los mecanismos de inflamación sistémica crónica en el adulto mayor**

El envejecimiento está asociado a un estado de inflamación crónica relacionado, a su vez, con un mayor riesgo de enfermedad, deterioro de la función física y morbimortalidad (61–64). El ejercicio físico actúa como una estrategia que estimula la reducción de la inflamación relacionada con la edad a través de diversos mecanismos, mejorando la calidad de vida y salud general del adulto mayor.

El ejercicio promueve la pérdida de tejido adiposo subcutáneo, visceral e intramuscular y, por ende, la inflamación provocada por el exceso de tejido adiposo que contribuye a la inflamación sistémica (20,21). Otros mecanismos, independientes de la pérdida de tejido adiposo, mediante los cuales el ejercicio puede reducir la inflamación sistémica incluye el aumento de la producción muscular de miocinas, sobretodo de IL-6, que reduce la producción de TNF- $\alpha$  y aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias (65–68); el aumento de la expresión de IL-8 en el músculo esquelético que puede desempeñar un papel en la estimulación de la angiogénesis en respuesta a la actividad física (69); mejoramiento del metabolismo de lípidos y glucosa (68); reducción de la producción de citocinas aterogénicas y aumento de la producción de citocinas ateroprotectoras en células mononucleares (34); reducción de los niveles de monocitos CD14+, CD16+ y en la producción de TNF- $\alpha$  por los monocitos (35), generando adaptaciones en el sistema inmunológico provocadas por aumentos en las citocinas derivadas de los músculos (miocinas); reducción del estrés oxidativo a través de la regulación positiva de los sistemas de defensa antioxidantes endógenos (30); el aumento del tono vagal (70), que de acuerdo con el reflejo anti-inflamatorio colinérgico (71), podría conducir a reducciones de la inflamación sistémica; la producción de catecolaminas durante el ejercicio que pueden inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias (72); la regulación negativa del receptor 4 de tipo toll (Toll-Like Receptor 4 o TLR4), cuya ligadura activa cascadas pro-inflamatorias (73,74); etc.

El ejercicio físico ha demostrado un potente efecto beneficioso en lo que respecta a la inflamación, ya que interviene en múltiples procesos fisiológicos relacionados con el amplio espectro de sistemas y sus acciones antiinflamatorias, a su vez, complicados por la intrincada interacción entre órganos y citocinas. Esto

demuestra, una vez más, que el ejercicio, como intervención coadyuvante durante el envejecimiento, podría ser una herramienta de gran utilidad tanto en la prevención de la aparición y/o agudización de enfermedades, como en el tratamiento de ellas durante la hospitalización.

## Referencias

1. Aging | Definition of Aging by Merriam-Webster [Internet]. [citado 21 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/aging>
2. Gale CR, Baylis D, Cooper C, Sayer AA. Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age (Omaha)*. 2013;35(6):2493–501.
3. Wong YYE, McCaul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: the Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3821–8.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752–62.
5. Santos-Lozano A, Valenzuela PL, Llaveró F, Lista S, Carrera-Bastos P, Hampel H, et al. Successful aging: Insights from proteome analyses of healthy centenarians. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 29 de febrero de 2020 [citado 1 de julio de 2020];12(4):3502–15. Disponible en: [www.aging-us.com](http://www.aging-us.com)
6. Kanach FA, Pastva AM, Hall KS, Pavon JM, Morey MC. Effects of structured exercise interventions for older adults hospitalized with acute medical illness: A systematic review. Vol. 26, *Journal of Aging and Physical Activity*. Human Kinetics Publishers Inc.; 2018. p. 284–303.
7. Dutra MM, Moriguchi EH, Lampert MA, Poli-de-Figueiredo CE. Validade preditiva de instrumento para identificação do idoso em risco de hospitalização. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):106–12.
8. Creditor MC. Hazards of hospitalization of the elderly. *American College of Physicians*; 1993.
9. Reijnierse EM, Verlaan S, Pham VK, Lim WK, Meskers CGM, Maier AB. Lower Skeletal Muscle Mass at Admission Independently Predicts Falls and Mortality 3 Months Post-discharge in Hospitalized Older Patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. septiembre de 2019;74(10):1650–6.
10. de Asteasu MLS, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Izquierdo M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. Vol. 37, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 117–34.
11. Izquierdo M, Martínez-Velilla N, Casas-Herrero A, Zambom-Ferraresi F, Sáez De Asteasu ML, Lucia A, et al. Effect of Exercise Intervention on Functional Decline in Very Elderly Patients During Acute Hospitalization: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 de enero de 2019;179(1):28–36.
12. Ramírez-Vélez R, Martínez-Velilla N, Fernández-Irigoyen J, Santamaría E, Palomino-Echeverría S, Izquierdo M. Influence of short-term training on functional capacity and (anti-)inflammatory immune signalling in acute hospitalization. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 8 de junio de 2020 [citado 2 de julio de 2020];jcs.12582. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcs.12582>
13. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Cadore EL, Galbete A, et al. Assessing the impact of physical exercise on cognitive function in older medical patients during acute hospitalization: Secondary analysis of a randomized trial. *PLoS Med*. 2019;16(7):e1002852.
14. Ortiz-Alonso J, Bustamante-Ara N, Valenzuela PL, Vidán-Astiz M, Rodríguez-Romo G, Mayordomo-Cava J, et al. Effect of a simple exercise program on hospitalization-associated disability in older patients: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;



15. Valenzuela PL, Morales JS, Castillo-García A, Mayordomo-Cava J, García-Hermoso A, Izquierdo M, et al. Effects of exercise interventions on the functional status of acutely hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 16 de junio de 2020];61:101076. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163720301288>
16. Reeves ND, Narici M V, Maganaris CN. In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. *Exp Physiol*. 2004;89(6):675–89.
17. Narici M V, Maganaris CN. Adaptability of elderly human muscles and tendons to increased loading. *J Anat*. 2006;208(4):433–43.
18. Reeves ND, Maganaris CN, Narici M V. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol*. 2003;548(3):971–81.
19. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Heal Aging*. 2008;12(7):433–50.
20. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847–50.
21. Harkins JM, Moustaid-Moussa N, Chung Y-J, Penner KM, Pestka JJ, North CM, et al. Expression of interleukin-6 is greater in preadipocytes than in adipocytes of 3T3-L1 cells and C57BL/6J and ob/ob mice. *J Nutr*. 2004;134(10):2673–7.
22. Adamo ML, Farrar RP. Resistance training, and IGF involvement in the maintenance of muscle mass during the aging process. *Ageing Res Rev*. 2006;5(3):310–31.
23. Bamman MM, Shipp JR, Jiang J, Gower BA, Hunter GR, Goodman A, et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Metab*. 2001;280(3):E383–90.
24. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 2003;95(3):1038–44.
25. Hameed M, Orrell RW, Cobbold M, Goldspink G, Harridge SDR. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol*. 2003;547(1):247–54.
26. Hameed M, Lange KHW, Andersen JL, Schjerling P, Kjaer M, Harridge SDR, et al. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol*. 2004;555(1):231–40.
27. Bickel CS, Slade J, Mahoney ED, Haddad F, Dudley GA, Adams GR. Time course of molecular responses of human skeletal muscle to acute bouts of resistance exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(2):482–8.
28. Fujita S, Glynn EL, Timmerman KL, Rasmussen BB, Volpi E. Supraphysiological hyperinsulinaemia is necessary to stimulate skeletal muscle protein anabolism in older adults: evidence of a true age-related insulin resistance of muscle protein metabolism. *Diabetologia*. 2009;52(9):1889–98.
29. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*. 2007;56(6):1615–

- 22.
30. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2009;8(1):18–30.
  31. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009;37(4):165.
  32. Peake J, Gatta P Della, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2010;298(6):R1485–95.
  33. Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Proteolytic gene expression differs at rest and after resistance exercise between young and old women. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(12):1407–12.
  34. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama.* 1999;281(18):1722–7.
  35. Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, Markofski MM, Pence BD. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+ CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol.* 2008;84(5):1271–8.
  36. Perrini S, Laviola L, Carreira MC, Cignarelli A, Natalicchio A, Giorgino F. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. *J Endocrinol [Internet].* 2010;205(3):201–10. Disponible en: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/205/3/201.xml>
  37. Marzetti E, Lawler JM, Hiona A, Manini T, Seo AY, Leeuwenburgh C. Modulation of age-induced apoptotic signaling and cellular remodeling by exercise and calorie restriction in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):160–8.
  38. Waters DL, Brooks WM, Qualls CR, Baumgartner RN. Skeletal muscle mitochondrial function and lean body mass in healthy exercising elderly. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(3):301–9.
  39. Kent-Braun JA, Ng A V, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *J Appl Physiol.* 2000;88(2):662–8.
  40. Jubrias SA, Esselman PC, Price LB, Cress ME, Conley KE. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *J Appl Physiol.* 2001;90(5):1663–70.
  41. Melov S, Tarnopolsky MA, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS One.* 2007;2(5):e465.
  42. Jones TE, Stephenson KW, King JG, Knight KR, Marshall TL, Scott WB. Sarcopenia-mechanisms and treatments. *J Geriatr Phys Ther.* 2009;32(2):39–45.
  43. Waters DL, Mullins PG, Qualls CR, Raj DSC, Gasparovic C, Baumgartner RN. Mitochondrial function in physically active elders with sarcopenia. *Mech Ageing Dev.* 2009;130(5):315–9.
  44. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech Ageing Dev.* 2004;125(10–11):811–26.
  45. Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *Am J Physiol Metab.* 2008;295(6):E1333–40.

46. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia≠ dynapenia. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(8):829–34.
47. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med*. 2002;25(1):17–25.
48. Van Cutsem M, Duchateau J, Hainaut K. Changes in single motor unit behaviour contribute to the increase in contraction speed after dynamic training in humans. *J Physiol*. 1998;513(1):295–305.
49. Häkkinen K, Alen M, Kallinen M, Newton RU, Kraemer WJ. Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol*. 2000;83(1):51–62.
50. Häkkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand*. 2001;171(1):51–62.
51. Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Häkkinen A, Valkeinen H, Alen M. Selective muscle hypertrophy, changes in EMG and force, and serum hormones during strength training in older women. *J Appl Physiol*. 2001;91(2):569–80.
52. Hollmann W, Strüder HK, Tagarakis CVM, King G. Physical activity and the elderly. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):730–9.
53. D'Antona G, Nisoli E. mTOR signaling as a target of amino acid treatment of the age-related sarcopenia. En: *Body Composition and Aging*. Karger Publishers; 2010. p. 115–41.
54. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008;43(1):24–33.
55. Hiona A, Sanz A, Kujoth GC, Pamplona R, Seo AY, Hofer T, et al. Mitochondrial DNA mutations induce mitochondrial dysfunction, apoptosis and sarcopenia in skeletal muscle of mitochondrial DNA mutator mice. *PLoS One*. 2010;5(7):e11468.
56. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(10):4135–40.
57. Lee H-Y, Choi CS, Birkenfeld AL, Alves TC, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. *Cell Metab*. 2010;12(6):668–74.
58. Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martínez-Bello VE, et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(14):1369–74.
59. Konopka AR, Douglass MD, Kaminsky LA, Jemiolo B, Trappe TA, Trappe S, et al. Molecular adaptations to aerobic exercise training in skeletal muscle of older women. *Journals Gerontol Ser a Biomed Sci Med Sci*. 2010;65(11):1201–7.
60. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol*. 2010;588(6):1011–22.
61. Girard TD, Ely EW. Bacteremia and sepsis in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2007;23(3):633–47.
62. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF-κB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev*. 2008;7(2):83–105.

63. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004;39(5):687–99.
64. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333–41.
65. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002;16(11):1335–47.
66. Pedersen BK, Åkerström TCA, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol.* 2007;
67. Petersen A, Pedersen B. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(Suppl 10):43–51.
68. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J.* 2003;17(8):1–10.
69. Akerstrom T, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Retraction: Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. *J Physiol.* 2011;589(Pt 13):3407.
70. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol.* 2010;26(6):303–12.
71. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):418–28.
72. Ignatowski TA, Gallant S, Spengler RN. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M $\phi$ )-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge. *J Neuroimmunol.* 1996;65(2):107–17.
73. Flynn MG, McFarlin BK. Toll-like receptor 4: link to the anti-inflammatory effects of exercise? *Exerc Sport Sci Rev.* 2006;34(4):176–81.
74. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):335–76.

# Capítulo V

**Conclusiones, aplicaciones prácticas y perspectivas futuras**

## Conclusiones, aplicaciones prácticas y perspectivas futuras

### Estudio 1 (Capítulo II)

**Conclusión 1.** En la presente revisión sistemática y meta-análisis se encontró un efecto anti-inflamatorio significativo provocado por la implementación de un programa de ejercicio físico, ya sea de resistencia y/o multicomponente, en pacientes ancianos sometidos a hospitalización en unidad de cuidados agudos. Aunque el efecto general de las intervenciones de ejercicio mostró una disminución significativa en los parámetros inflamatorios, hubo mejoras en todas las citocinas/quimiocinas séricas y factores de crecimiento evaluados, observándose una tendencia no significativa a la reducción en el grupo de intervención. En general, la aplicación de intervenciones de ejercicio en adultos mayores hospitalizados produce beneficios y efectos positivos sobre varias citocinas/quimiocinas séricas y factores de crecimiento.

**Aplicación práctica 1.** Estos datos destacan la importancia del ejercicio como componente de prevención esencial en la atención médica multidisciplinar de los adultos mayores hospitalizados. Se debe fomentar la ejecución de intervenciones basadas en ejercicio durante la hospitalización de los adultos mayores, con el objetivo de disminuir el estado inflamatorio, así como las mejoras ya demostradas sobre las capacidades físicas, cognitivas y mentales; ayudando así a prevenir y/o disminuir las complicaciones durante la hospitalización y después del alta hospitalaria.

**Perspectiva futura 1.** Para establecer una conclusión definitiva sobre el efecto de las intervenciones basadas en ejercicio sobre la inflamación en adultos mayores hospitalizados, una cantidad extensa de evidencia se considera necesaria. Por lo tanto, la realización de ECAs estandarizados y bien diseñados se requieren para establecer conclusiones definitivas sobre el efecto de las intervenciones basadas en ejercicios de resistencia y/o multicomponente sobre los parámetros de inflamación, con el fin de demostrar la seguridad y eficacia de implementar estas intervenciones como parte del tratamiento médico habitual.

### Estudio 2 (Capítulo III)

**Conclusión 2.** En el presente estudio observacional, el hallazgo principal fue que los adultos mayores, ingresados en una unidad de cuidados agudos, que mostraban una menor fuerza muscular, estaban asociados con niveles elevados de varias citocinas/quimiocinas séricas y factores de crecimiento, lo que sugiere que la reducción de la fuerza máxima muscular está directamente asociada con el agravamiento de la inflamación. Se considera necesario realizar más investigaciones para reconocer los mecanismos a través de los cuales los niveles elevados de citocinas conducen a una menor fuerza muscular, y cómo esto podría acelerar el deterioro de la salud del paciente durante y después del alta hospitalaria.

**Aplicación práctica 2.** Este estudio destaca la relación entre el deterioro de la fuerza muscular y la presencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado al ingreso a la atención hospitalaria, ya reconocido como factor de riesgo de enfermedades crónicas y morbimortalidad. Los datos obtenidos en este estudio demuestran nuevamente la importancia de incluir intervenciones basadas en ejercicio como parte del tratamiento médico habitual, ya que se ha demostrado previamente su viabilidad y las mejoras que este provoca sobre la capacidad funcional, el bienestar mental y la calidad de vida en adultos mayores sometidos a hospitalización. No obstante, también orienta a los médicos a ampliar los datos evaluados en el ingreso hospitalario estableciendo estos parámetros de inflamación como posibles biomarcadores, que podrían conducir a una mejor valoración del estado del paciente y mejorar el tratamiento y/o terapias que se le imponen.

**Perspectiva futura 2.** Estudios con un tamaño muestral mayor se consideran necesarios para corroborar los hallazgos actuales. Ensayos clínicos aleatorizados y correctamente diseñados deben ser realizados con el objetivo de evaluar los efectos de las intervenciones basadas en ejercicio sobre los parámetros de inflamación y su consiguiente repercusión sobre la fuerza muscular, la capacidad funcional y cognitiva, la morbimortalidad y otros resultados relacionados con la salud de los adultos mayores durante la hospitalización y posterior al alta hospitalaria. Esto ayudará a comprender las múltiples vías fisiológicas a través de las cuales el ejercicio puede actuar como terapia adyuvante durante la hospitalización en adultos mayores. De igual manera, los futuros estudios deberían analizar los beneficios de implementar estos parámetros inflamatorios como posibles biomarcadores que podrían funcionar como una nueva forma de comprender mejor el estado de salud de los pacientes mayores, mejorando así los resultados durante la hospitalización y después del alta hospitalaria.

## Conclusions, practical applications and future perspectives

### Study 1 (Chapter II)

**Conclusion 1.** In this systematic review and meta-analysis study it was found a significant anti-inflammatory effect provoked by the implementation of a physical exercise program, either resistance and/or multicomponent, in elderly patients undergoing acute care hospitalization. Although the overall effect of exercise interventions did show a significant decrease in inflammatory parameters, there were improvements in all serum cytokines/chemokines and growth factors assessed, observing a non-significant trend reduction towards the intervention group. In general, the application of exercise interventions in hospitalized older adults is found to produce benefits and positive effects over several serum cytokines/chemokines and growth factors.

**Practical Application 1.** These data highlight the importance of exercise as an essential and preventive component in the multidisciplinary medical care of hospitalized older adults. The execution of exercise interventions during hospitalization of older adults should be encouraged, with the aim of diminishing inflammation status, as well as the already demonstrated improvements over physical, cognitive, and mental wellness capacities; thus, helping to prevent and/or decrease the complications during hospitalization and after hospital discharge.

**Future Perspective 1.** To establish a definitive conclusion on the effect of exercise interventions over inflammation in hospitalized older adults, an extended amount of evidence deems necessary. Thus, the realization of standardized, well-designed RCTs is required to further establish definitive conclusions on the effect of resistance and/or multicomponent exercise interventions over inflammatory outcomes, in order to demonstrate the safety and efficacy of implementing these interventions as a part of usual medical care.

### Study 2 (Chapter III)

**Conclusion 2.** In this observational study, the main finding was that older patients admitted to an ACE unit, who showed a lower muscle strength, were associated with higher levels of several serum cytokines/chemokines and growth factors, suggesting that the reduction in dynamic maximal muscle strength is directly associated with the aggravation of low-grade inflammation. Further investigation deems necessary to acknowledge the mechanisms through which elevated cytokine levels lead to lower muscle strength, and to how this could accelerate the deterioration of the patient's health during and after hospital discharge.

**Practical Application 2.** This study highlights the relation between the deterioration of muscle strength and the presence of a chronic low-grade inflammation state at the admission to hospital care, already recognized as a risk factor for chronic diseases and morbimortality. The data obtained in this study demonstrates again the importance of including exercise intervention as a usual medical treatment, as it has been proven previously its feasibility and the improvements over the functional capacity, mental wellness, and quality of life in older adults undergoing acute care hospitalization. Nonetheless, it also guides medical practitioners to improve the data evaluated at hospital admission by establishing these inflammation parameters as possible biomarkers, which could lead to a better assessment of the patient state and improve the treatment and/or therapies impose on them.



**Future Perspective 2.** Studies with a larger sample size deemed necessary to corroborate current findings. Well-designed randomized clinical trials should be conducted to assess the effects of exercise interventions over inflammation parameters and its consequential repercussion over muscle strength, functional and cognitive capacity, morbimortality, and other outcomes related to older adult's health while undergoing acute care hospitalization, and after hospital discharge. This would help to understand the many physiological pathways through which exercise can act as an adjuvant therapy during hospitalization in older adults. Nonetheless, future studies should look at the benefits of implementing inflammatory parameters as potential biomarkers that could work as a new way to better understand older patient's health status, thus improving all possible outcomes during hospitalization and after hospital discharge.

# Capítulo VI

**Anexos Publicaciones científicas incluidas en Journal of  
Citation Reports (ISI Clarivate, USA).**