



Universidad de Valladolid



**Facultad
de Fisioterapia
de Soria**

FACULTAD DE FISIOTERAPIA DE SORIA

Grado en Fisioterapia

TRABAJO FIN DE GRADO

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES DE LA
SARCOPENIA: POSIBLE INTERVENCIÓN EN
FISIOTERAPIA CON EL EJERCICIO.**

Juan Cuervo González

Tutor: Dr. Diego Fernández Lázaro

CoTutor: Dr. César Ignacio Fernández Lázaro

Soria, a 10 de Julio de 2019

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN	6
1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. ETIOLOGÍA DE LA SARCOPENIA	8
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SARCOPENIA.....	10
1.3. CELULAS SATÉLITE EN SARCOPENIA.....	11
1.4. IMPORTANCIA DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNOSTICO DE LA SARCOPENIA.	13
2. JUSTIFICACION	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	14
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
5.1. EJERCICIO TERAPEÚTICO.....	28
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	32

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Etiología de la Sarcopenia (creación propia).....	9
Figura 2. Características más relevantes de GDF11 (creación propia).....	19
Figura 3. Características más relevantes de GDF8 (creación propia).....	19
Figura 4. Características más relevantes de PGC-1 α (creación propia).....	20
Figura 5. Características más relevantes de Sirt1 (creación propia).	21
Figura 6. Características más relevantes de la Vascularización (creación propia).	22
Figura 7. Características más relevantes de Pax7 (creación propia).....	23
Figura 8. Características más relevantes de Pax3 (creación propia).	24
Figura 9. Características más relevantes de Myf5 y MyoD (creación propia).	24
Figura 10. Características más relevantes de CD34 (creación propia).....	25
Figura 11. Características más relevantes de MyoG (creación propia).....	26
Figura 12. Características más relevantes de p16INK4a (creación propia).	27
Figura 13. Características más relevantes de Mrf4 (creación propia).	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Base de datos utilizada y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas (creación propia).....	16
Tabla 2. Artículos encontrados en las diferentes bases de datos (creación propia).	17
Tabla 3. Capacidad para interpretar y modificar los biomarcadores de células satélite (creación propia).....	31

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

CaMKIV: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IV

CD34: cúmulo de diferenciación 34

CFPE: índice de intercambio del perímetro de capilar a fibra

dKO: doble knockout

EWGSOP: El Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada

GDF11: El factor de diferenciación de crecimiento 11

GDF8: La miostatina o factor de diferenciación de crecimiento 8

GH: hormona de crecimiento

MEF2: factor potenciador específico de miocito

Mrf4: factor de regulación miogénica 4

MSC: células satélite musculares

MTM: MSC con MyoG

Myf5: myogenic factor 5

MyoD: proteína 1 de diferenciación miogénica

MyoG: miogenina

NAD: nicotinamida adenina dinucleótido

OMS: Organización Mundial de la Salud

p16INK4a: inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina

PARP- α : Poly [ADP-ribose] polymerase α

Pax 7: paired box 7

Pax3: paired box 3

PGC-1 α : El coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma

Sirt1: Sirtuin 1

RESUMEN

Introducción: La sarcopenia es una patología asociada al envejecimiento que da lugar a una pérdida de masa muscular esquelética y de fuerza, y en consecuencia, una calidad de vida deficiente y problemas asociados. El aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población ha convertido a la sarcopenia en una enfermedad cada vez más prevalente, por lo que ha cobrado gran importancia en el ámbito de la salud pública. Cabe destacar el papel de las células satélite, por su función regenerativa en el músculo esquelético, y la posibilidad al ser un biomarcador que permite conocer a tiempo real el estado del paciente sarcopénico lo convierten en una prometedora herramienta para su monitorización.

Objetivo: revisar la evidencia científica referente a la sarcopenia, a las células satélite y a los biomarcadores de estas con el fin de proponer una batería de los más adecuados para establecer la monitorización del tratamiento pautado por el fisioterapeuta.

Material y métodos: Se realiza una revisión narrativa acerca de la sarcopenia, de su diagnóstico, de las células satélite, de sus biomarcadores y de los posibles tratamientos en la base de datos MEDLINE, obteniendo un total de 37 artículos.

Resultados y discusión: Se han analizado una serie de biomarcadores (factor de diferenciación de crecimiento 11 y 8, coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma, Sirtuin 1, la vascularización inadecuada, paired box 7 y 3, myogenic factor 5, proteína 1 de diferenciación miogénica, cúmulo de diferenciación 34, miogenina, inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina y el factor de regulación miogénica 4) de las células satélite y su impacto en la sarcopenia, proponiendo un tratamiento capaz de modificarlos y mejorar así la calidad de vida en la población sarcopénica.

Conclusiones: Se ha propuesto una batería de biomarcadores de células satélite más relevantes para un diagnóstico precoz y para la monitorización cuando la patología esté instaurada, Además, con el ejercicio terapéutico de prescripción por un fisioterapeuta sería posible evaluar su eficacia en la sarcopenia por los cambios que se producen en estos biomarcadores. La óptima aplicación del ejercicio físico permitirá detener la involución de la musculatura esquelética mejorando así la calidad de vida de la población afectada por esta patología.

1. INTRODUCCIÓN

La sarcopenia es un proceso fisiológico que está asociado al envejecimiento. Es por esto, que para poder entender la sarcopenia debemos entender primero el envejecimiento. En esta etapa de la vida se producen una serie de cambios fisiológicos, que conjuntamente al incremento de la esperanza de vida ha aumentado, en consecuencia los problemas de salud asociados al envejecimiento en forma de comorbilidades (1,2).

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) con respecto al envejecimiento, lo define como : *“la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, un aumento del riesgo de enfermedad, y finalmente la muerte.”*(2,3)

El envejecimiento es un proceso que cursa con una pérdida progresiva de capacidades físicas y cognitivas. Además, la alteración en la síntesis y degradación de proteínas, inflamación generalizada causan una pérdida de masa musculoesquelética fuertemente asociada a una disminución de fuerza muscular. Este proceso fue descrito por Rosenberg en el año 1989, denominándolo sarcopenia y lo definió por primera vez como un descenso involuntario de la masa muscular (1,2,4–6).

Este concepto ha ido evolucionando a lo largo de los años hasta que El Grupo Europeo de Trabajo sobre la Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP) en 2010 definió la sarcopenia como: *“síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad.”* (1,5,7,8)

La diferenciación de las etapas de la sarcopenia puede ser de gran ayuda para elegir un tratamiento y establecer unas metas terapéuticas. Según EWGSOP, la sarcopenia tiene tres etapas (1,8,9):

- Primera etapa o “presarcopenia” donde existe una baja masa muscular sin impacto en la fuerza muscular o rendimiento físico.
- Segunda etapa o “sarcopenia” se corresponde con una masa muscular baja, acompañada de baja fuerza muscular o bajo rendimiento físico.

- Tercera etapa o “sarcopenia severa”, presenta masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico bajo.

1.1. ETIOLOGÍA DE LA SARCOPENIA

La sarcopenia es un síndrome geriátrico de origen multifactorial y su progresión está relacionada con los cambios producidos por la edad en el músculo esquelético. Existen diferentes factores etiológicos (5,10):

- Factores neurológicos:

La serie de cambios que se producen en el sistema nervioso debidos al envejecimiento provoca una disminución de las unidades motoras las cuales están formadas por una motoneurona α . La pérdida de estas motoneuronas de la médula espinal y la falta de conducción del impulso nervioso a las fibras musculares de tipo II da lugar a alteraciones en la capacidad contráctil y en la disminución en el número de capilares, por lo que habrá una disminución en la destreza y habilidad de movimientos (5,10).

- Factores hormonales:

Con el envejecimiento se produce una disminución en la producción de ciertas hormonas anabólicas como son la hormona de crecimiento (GH) que regula la función mitocondrial del músculo, con un papel de relevancia en el crecimiento y/o mantenimiento muscular. Los niveles de GH empiezan a disminuir a partir de los 30 años. Con respecto a las y hormonas esteroideas como estrógenos (prevención de pérdida de masa muscular), que disminuyen a lo largo del transcurso de la vida y testosterona (relacionada con la fuerza muscular), comienza a disminuir en la andropausia. La disminución de estas hormonas provoca una pérdida de masa y fuerza muscular por lo que se produce una disminución de la capacidad funcional (5,11).

- Estilo de vida:

Un estilo de vida sedentario está ligado una pérdida rápida de masa y fuerza muscular, dando lugar a dificultades a la hora de poner en práctica la marcha y el equilibrio lo cual conducirá a un mayor sedentarismo, un mayor riesgo de caídas y en consecuencia a un mayor riesgo de fracturas y deterioro de la calidad de vida(1,5,11).

- Factores nutricionales:

Una carencia de nutrientes conduce a una pérdida de peso, masa y fuerza muscular. Esto es conocido como anorexia del envejecimiento, que se caracteriza por falta de apetito, enlentecimiento del vaciado gástrico que ocasiona diversas comorbilidades. Contrariamente, una ingesta en exceso puede provocar hiperadiposidad provocando una toxicidad lipídica y un estado inflamatorio crónico que agrava el ya de por si ocasionado por la sarcopenia (5,11,12).

- Factores musculares:

A partir de la tercera década de vida comienza a haber una pérdida de tejido muscular acompañada de infiltración grasa y de tejido conectivo patológico. Esto comienza con una pérdida de proteínas contráctiles, que hacen más delgadas los miocitos y se reemplazan por tejido conjuntivo colágeno atrófico. Esto implica que haya una disminución tanto del tamaño de la fibra muscular como del número y una pérdida de espacio contráctil efectivo.

De la misma manera las células satélites, las mitocondrias miocíticas y las miofibrillas que componen el músculo involucionan en el proceso sarcopénico (5,12).



Figura 1. Etiología de la Sarcopenia (creación propia).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA SARCOPENIA

La sarcopenia es una enfermedad que cursa junto con otras situaciones clínicas patológicas que se afectan reciprocamente. Estas enfermedades dan lugar a un aumento del catabolismo muscular cuyas consecuencias son el aumento de la discapacidad del individuo y su morbimortalidad. Debido a la similitud entre estas patologías cabe establecer diferencias entre ellas (1,13):

- Fragilidad:

La fragilidad es un síndrome geriátrico en el que la acumulación de distintos deterioros del organismo relacionados con el envejecimiento, como la alteración homeostática, pérdida involuntaria de peso, agotamiento, debilidad, marcha lenta, menor soporte al estrés están relacionados directamente con la sarcopenia, pues ambas repercuten en el estado físico, funcional y psicológico de la persona (1,14).

- Caquexia:

La caquexia es un síndrome considerado como un desorden metabólico complejo asociado a enfermedades subyacentes y que se caracteriza por pérdida de masa muscular con o sin pérdida de masa grasa. Se trata de una degeneración muscular multifactorial, inducida principalmente por mediadores proinflamatorios provocando su efecto catabólico, que dará lugar a una disminución de la actividad física, anorexia, disminución en la ingesta calórica y alteraciones hormonales como deficiencia de insulina y aumento de la producción de glucocorticoides. Cabe destacar, que la mayoría de las personas con caquexia padecen también sarcopenia, sin embargo, la mayoría de las personas que padecen sarcopenia, no padecen de caquexia (1,13,15).

- Obesidad sarcopénica:

A lo largo del proceso de envejecimiento se produce un descenso de la masa muscular que está fuertemente ligado a un paralelo aumento de la masa grasa, la cual se distribuye a zonas donde antes no había, siendo de gran cantidad en la musculatura de brazos y piernas (16).

- Osteoporosis:

Es una enfermedad esquelética ligada a la edad, que se caracteriza por una reducida masa ósea y un deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo y de la unión miotendinosa. Esto contribuye a un aumento de la fragilidad y una mayor

predisposición a sufrir caídas, dando lugar a una mayor dependencia para realizar las actividades de la vida diaria (16,17).

1.3. CELULAS SATÉLITE EN SARCOPENIA

Las células satélite fueron descubiertas por Mauro en 1961, lo cual fue un gran paso para el estudio de la respuesta frente al ejercicio. El comportamiento de las células satélite “*in vitro*” en situaciones de sobrecarga permiten la regeneración en la musculatura animal, lo que les otorga un rol en procesos de terapia celular. Sin embargo, es necesario prestar especial atención al efecto de los diferentes entrenamientos en estas células madre de la musculatura. La actividad que estas células tienen en respuesta a un determinado estímulo como el ejercicio podría estar en relación con su activación sin proliferación, su proliferación sin diferenciación, y con su proliferación y diferenciación para dar lugar a nuevos núcleos musculares o para reparar fibras dañadas (18).

Las células satélite fueron llamadas así por su localización en la periferia de las fibras esqueléticas maduras entre la lámina basal y sarcolema. Son mononucleadas y están rodeadas de la misma lámina basal que rodea a la fibra muscular. Las células satélite pueden ser (18):

- Células satélite inactivas: se encuentran dentro del musculo esquelético adulto como células mononucleadas indiferenciadas. Tiene un espacio nuclear-citoplasmico grande y con pocos orgánulos, núcleo pequeño en relación con el miotubo adyacente y mayor cantidad de heterocromatina inactiva tanscripcionalmente hablando en el núcleo de la célula satélite comparado con el núcleo de la fibra muscular (18).
- Células satélite activas: tras ser activadas son más fáciles de identificar porque se observan como un abultamiento en la miofibra. Este aumento de la actividad mitótica produce una serie de cambios entre los cuales están: incremento en el número de claveolas, reducción de la cantidad de heterocromatina, incremento en el número de orgánulos e incremento en la ratio citoplasmico-nuclear. Las células satélite tiene un papel principal en el proceso de regeneración muscular (18).

Marcadores de células satélite

La identificación histológica, por pruebas de imagen y ultraestructurales nos da gran información detallada sobre estas células, de este modo los estudios cuantitativos muestran una menor cantidad de células que los realizados con inmunohistoquímica con

anticuerpos de proteínas específicas de células satélite. Estas proteínas por su especificidad en estas células progenitoras del músculo esquelético se han utilizado como biomarcadores. (18).

Células satélite en el músculo esquelético humano

La proporción de núcleos que corresponden a células satélite del total de núcleos de las fibras musculares varían según el musculo estudiado, su función y los tipos de fibras que lo componen mayoritariamente (18). se ha comprobado que, sobre el musculo tibial anterior en hombres y mujeres sanos, moderadamente activos, jóvenes y mayores y con niveles de actividad física similares, los individuos mayores poseían una cantidad de células satélite un 40% menor que los jóvenes, lo cual sugiere que con la edad se produce un descenso en la población de células satélite (18). En el caso de del musculo esquelético en humanos, la distribución de estas células se analiza en muestras muy pequeñas lo cual se puede llevar a controversia, ya que dentro de una sección transversal congelada del músculo puede haber mayor o menor cantidad en función de factores extrínseco e intrínsecos del individuo del que se realiza la biopsia tisular (18).

Proceso de regeneración muscular

El tejido muscular en humanos es estable y dinámico, las lesiones provocadas por la actividad física diaria normalmente requieren muy poco trabajo de regeneración en las fibras multinucleadas adultas. En este sentido, en una rata normal, no se reemplazan más de 1-2% de mionúcleos en aproximadamente 7-8 días (18).

Sin embargo, el músculo esquelético tiene una gran capacidad para responder a daños histológicos mayores. Se ha estudiado el proceso de reparación muscular, mediante el dañado del músculo tibial anterior de un mamífero con una inyección de cardiotoxina. Observaron una fase degenerativa a la que le seguía otra regenerativa. En la fase degenerativa, tras la inyección, tuvo lugar una rápida necrosis de miofibras y la activación de la respuesta inflamatoria lo que llevó a la pérdida de la arquitectura muscular. La fase regenerativa se caracterizó por la activación de las células miogénicas para proliferar, diferenciarse y fundirse con las fibras necróticas y repararlas o unirse unas a otras para la formación de nuevas fibras. Generalmente, en los estudios realizados con humanos no se observan necrosis de las fibras musculares en respuesta al ejercicio, lo que sugiere que la cantidad de daño muscular no se correlaciona con los cambios en las células satélite tras el entrenamiento. Las causas que determinan la activación y el desencadenamiento de la regeneración muscular tras el ejercicio pueden ser: el mismo ejercicio, el daño

ultraestructural, daños en segmentos de la fibra, liberación de sustancias inflamatorias y/o liberación de factores de crecimiento (18).

1.4.IMPORTANCIA DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNOSTICO DE LA SARCOPENIA.

El diagnóstico de la sarcopenia es complicado, los diferentes investigadores no tienen un consenso total sobre qué métodos emplear, debido a la complejidad de la patología y a la etiología multifactorial. Sin embargo, mediante biomarcadores podría llegar a hacerse un diagnóstico precoz, y cuando la patología ya esté presente, elegir un correcto tratamiento. Un biomarcador es una molécula que se encuentra en los diferentes biofluidos del cuerpo humano, la cual se puede medir e indica la presencia de una enfermedad, un cambio fisiológico, una respuesta a un tratamiento o un trastorno psicológico (19,20).

En la actualidad, los métodos para el diagnóstico de la sarcopenia son eficaces cuando la enfermedad ya está instaurada, a través de la medición de la pérdida de masa muscular o de la movilidad. Estas pueden estar alteradas por comorbilidades como disfunciones articulares o déficits neurológicos, problemas comunes en la población con sarcopenia. Es por esto que es fundamental especificar los biomarcadores que son eficientes, para la monitorización de la sarcopenia, que permitirán su comprensión y servir de herramientas que mejoren la salud y calidad de vida en pacientes con enfermedad sarcopénica (21).

2. JUSTIFICACION

La sarcopenia en el ámbito de la salud, y en concreto de la fisioterapia es muy importante ya que es una patología muscular cada vez con más incidencia y prevalencia, debido al envejecimiento general de la población, y que afecta al bienestar y la calidad de vida de nuestros pacientes, lo cual es un factor relevante para actuar sobre ella con un tratamiento adecuado.

Las células satélite, han demostrado ser el punto clave en esta patología, ya que son las encargadas de la regeneración muscular, y se ha demostrado que en la sarcopenia hay una disminución cuantitativa y cualitativa asociada a la función de estas células

progenitoras. Es por esto que es de gran importancia conocer los diferentes biomarcadores de estas células satélite y establecer un panel con aquellos que proporcionen una información relevante para el seguimiento y control de la enfermedad, teniendo en cuenta que la metodología actual permita su determinación.

Por todo ello, En el presente trabajo de fin de grado se proporciona información para comprender la relación de la sarcopenia con estos biomarcadores, para establecer su impacto en el organismo y conseguir realizar mejores tratamientos de prevención e intervención mediante la fisioterapia, así como un posterior seguimiento del paciente. La sarcopenia es una patología muscular, debido al envejecimiento de la población, de ahí su relevancia en el ámbito de la fisioterapia. Es por esto, que esta revisión narrativa, podría establecer la inclusión de biomarcadores de células satélite como un elemento añadido a nivel asistencial para el tratamiento de la sarcopenia en fisioterapia, mostrando de esta manera la relevancia por este carácter innovador del trabajo.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

- Revisar la bibliografía publicada sobre la sarcopenia y los diferentes biomarcadores de células satélite, con el fin de proponer un adecuado tratamiento en fisioterapia.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proponer una batería de los biomarcadores más importantes
- Proponer un protocolo de tratamiento en fisioterapia válido para esta patología

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se realizó una revisión bibliográfica narrativa entre los meses de diciembre y mayo de 2019 (ambos inclusive), con el objetivo de analizar y contrastar aspectos referentes a la aplicación de la fisioterapia para la prevención y tratamiento de la sarcopenia

Estrategia de búsqueda:

Se han realizado varias búsquedas en la base de datos electrónica: MEDLINE.

Se utilizaron varios términos y el operador booleano “AND” como nexo de búsqueda. Las palabras se seleccionaron teniendo en cuenta los objetivos que se pretenden conseguir con la realización de este trabajo.

Como palabras clave se utilizaron términos Mesh con diferentes combinaciones: Sarcopenia, aging (envejecimiento), physiopathology (fisiopatología), etiology (etiología), osteoporosis, obesity (obesidad), fragility (fragilidad), cachexia (caquexia), diagnosis (diagnóstico), biomarkers (biomarcadores), satellite cells (células satélite) therapeutic exercise (ejercicio terapéutico).

Con el objetivo de reducir el número de artículos se aplicaron los siguientes filtros:

- *Review*
- *Most recent*

Tras realizar la pertinente búsqueda, en las diferentes bases de datos, con las palabras clave seleccionadas, se obtuvieron un total de 2108 artículos. Se procedió a leer el título de cada artículo y a aplicar los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- 1) Documentos relacionados con la sarcopenia, biomarcadores de interés y fisioterapia.
- 2) Documentos cuya fecha de publicación fueran lo más recientes posible.
- 3) Publicaciones en todos los idiomas.
- 4) Guías, libros o artículos publicados en cualquier país.

Criterios de exclusión:

- 1) Publicaciones no relacionadas con la fisioterapia.
- 2) Documentos duplicados.

A continuación, se procedió a leer el abstract con el fin de reducir más la búsqueda y seleccionar los artículos válidos, siendo estos al final un total de 68.

Los artículos fueron analizados y examinados, realizando una lectura crítica para establecer su relación o no con el tema que nos ocupa, y no siendo únicamente los nombrados en este apartado los que se utilizaron para la elaboración final del trabajo.

Tabla 1. Base de datos utilizada y palabras clave empleadas para cada una de las búsquedas (creación propia).

Nº de búsqueda	Base de datos	Término de búsqueda
1	PubMed	Sarcopenia AND aging
2	PubMed	Sarcopenia AND etiology
3	PubMed	Sarcopenia AND physiopathology
4	PubMed	Sarcopenia AND osteoporosis AND obesity
5	PubMed	Sarcopenia AND fragility
6	PubMed	Sarcopenia AND cachexia
7	PubMed	Sarcopenia AND satellite cells
8	PubMed	Sarcopenia AND diagnosis
9	PubMed	Sarcopenia AND biomarkers
10	PubMed	Sarcopenia AND therapeutic exercise

Tabla 2. Artículos encontrados en las diferentes bases de datos (creación propia).

TÉRMINO DE BÚSQUEDA	Nº DE ARTÍCULOS TRAS APLICAR FILTROS	Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER TÍTULO	Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER EL ABSTRACT	Nº DE ARTÍCULOS ESCOGIDOS
Sarcopenia AND aging	484	30	13	9
Sarcopenia AND etiology	385	37	8	3
Sarcopenia AND physiopathology	248	22	5	2
Sarcopenia AND osteoporosis AND obesity	30	5	3	2
Sarcopenia AND fragility	27	4	1	1
Sarcopenia AND cachexia	157	13	3	1
Sarcopenia AND satellite cells	56	26	4	1
Sarcopenia AND diagnosis	417	27	7	3
Sarcopenia AND biomarkers	79	39	19	13
Sarcopenia AND therapeutic exercise	225	19	5	2

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta revisión, se han considerado diferentes biomarcadores asociados a las células satélite con el fin de monitorizar la enfermedad, y así poder elegir un correcto tratamiento de fisioterapia y comprobando el resultado del mismo. Por eso elegimos los biomarcadores que consideramos más relevantes teniendo en cuenta las premisas justificadas anteriormente en este manuscrito:

- El factor de diferenciación de crecimiento 11 (GDF11) pertenece a la familia de factores de crecimiento que regulan diversos procesos celulares; una deficiencia de GDF11 causar anomalías importantes en el desarrollo como agenesia de los riñones y mortalidad perinatal. Se ha demostrado que los niveles sistémicos de GDF11 se reducen sustancialmente con la edad. Además, en ratones envejecidos, tratados con GDF11 recombinante, se pudo observar que la frecuencia y función de las células satélite aumentaba, conjuntamente con el número de células satélite con ácido desoxirribonucleico (ADN) intacto y se redujo el número de células satélite con ADN dañado. El tratamiento con GDF11 recombinante también aumentó el tamaño y el calibre de las miofibras, mejoró la capacidad de regeneración de células satélite. En cuanto a los efectos en el músculo envejecido, se pudo observar un aumento en el tamaño de las uniones neuromusculares, una reducción de las mitocondrias inservibles, reducción de la acumulación de vacuolas y una mejora del patrón mitocondrial (función, mitofagia y biogénesis mitocondrial). Una vez expuestos estos cambios al ser tratados con recombinante, cabe preguntarse si hay un efecto a nivel funcional; la función física con respecto a la resistencia y la fuerza están mejoradas, una mejora en la depuración del lactato sistémico y niveles más bajos de glucosa. Esto es bastante sorprendente puesto que las regiones en el activo de GDF11 son 90% homólogas a la miostatina (GDF8), la cual se sabe que inhibe directamente el crecimiento del músculo esquelético (22).

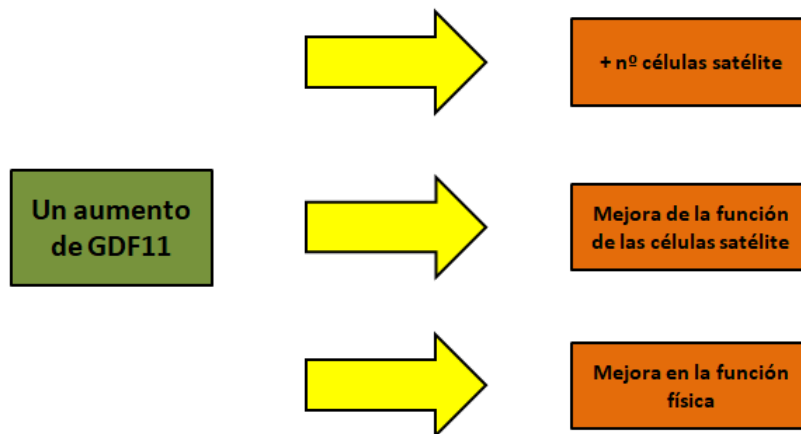


Figura 2. Características más relevantes de GDF11 (creación propia).

- La miostatina o factor de diferenciación de crecimiento 8 (GDF8) pertenece a la familia de factores y es un regulador negativo del desarrollo y del tamaño del músculo esquelético. Una pérdida de su función da lugar a hipertrofia. La miostatina se puede interrumpir utilizando con anticuerpos específicos que compitan con su diana. Esto provoca un aumento de la masa corporal magra y una mejora en el rendimiento de las personas. Además la miostatina mantiene el estado de quiescencia de las células satélite, y se ha comprobado que al inhibir la miostatina estas células se activan aunque no lo regula directamente, sino que esta activación es por consecuencia de múltiples fases de aumento de síntesis de proteínas de miofibras (23).

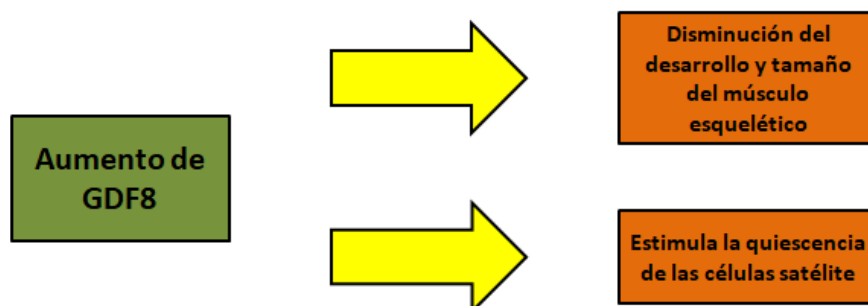


Figura 3. Características más relevantes de GDF8 (creación propia).

- El coactivador 1 α del receptor activado gamma del proliferador de peroxisoma (PGC-1 α) es un regulador clave de la biogénesis mitocondrial y la respiración desempeñando un papel fundamental en el control del metabolismo y la homeostasis energética a nivel del miocito. Con respecto al musculo esquelético, sabemos que la expresión de PGC-1 α es activada por CaMKIV, con lo que se produce un aumento del contenido y de la actividad mitocondrial. La activación de PGC-1 α da lugar al desencadenamiento de un mecanismo de autorregulación que activa a su vez el factor de transcripción factor potenciador específico de miocito (MEF2) para la expresión motora. PGC-1 α está también involucrado en el cambio de fibra hacia las fibras oxidativas tipo I. Los aumentos de PGC-1 α son específicos de cada fibra y puede contribuir en los cambios de distribución del tipo de fibra tras el entrenamiento de resistencia. La sobreexpresión de este biomarcador mejora los defectos producidos por la β -oxidación provocada por la alta carga lipídica de los miocitos. La activación de PGC-1 α evita la aparición de miopatía y prolonga la vida útil mitocondrial en ratones, lo que lleva a pensar que el aumento de PGC-1 α puede compensar parcialmente los defectos mitocondriales generalizados; la inducción de la biogénesis mitocondrial a través de la expresión transgénica de PGC-1 α en el músculo esquelético retrasó el inicio de la miopatía y marcó una vida útil prolongada. Es por esto que el PGC-1 α juega un papel importante en el buen envejecimiento y en enfermedades relacionadas con él (24).

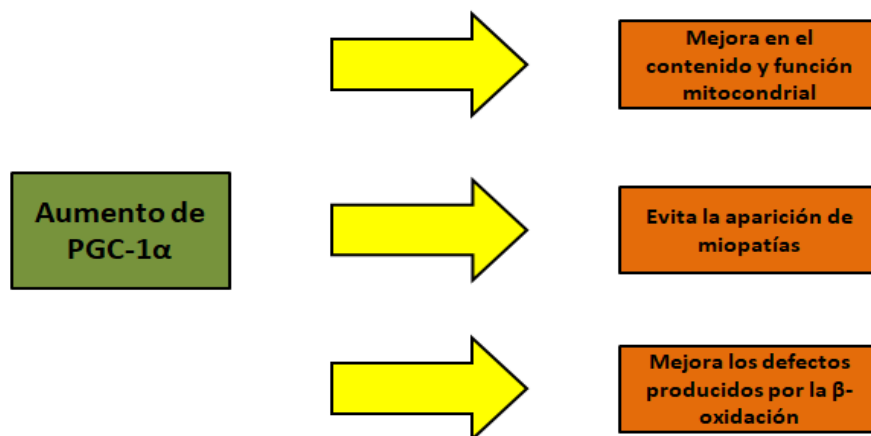


Figura 4. Características más relevantes de PGC-1 α (creación propia).

- Sirtuin 1 (Sirt1), es una nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) desacetilasa que se activa por restricción calórica y se ha identificado como un importante regulador

metabólico de la expresión genética del musculo esquelético. Se ha demostrado que una actividad elevada de Sirt1 aumenta la proliferación de las células satélite, además también se ha comprobado que Sirt1 inhibe la diferenciación de mioblastos C2C12 (un modelo murino de células satélite activadas) y reduce la expresión de miogenina, que es un importante estimulador de la diferenciación de células satélite. Esto da a pensar que Sirt1 puede tener la función de retrasar la diferenciación y prolongar o aumentar la proliferación de células satélite. Además, una disponibilidad reducida de nutrientes inhibe la diferenciación de mioblastos de una manera dependiente de sirt1. Este biomarcador, además de su papel en el metabolismo y regulación de las células satélite, desacetila y activa PGC1- α , que a su vez activa factores con efectos antiinflamatorios como PARP- α (24,25).

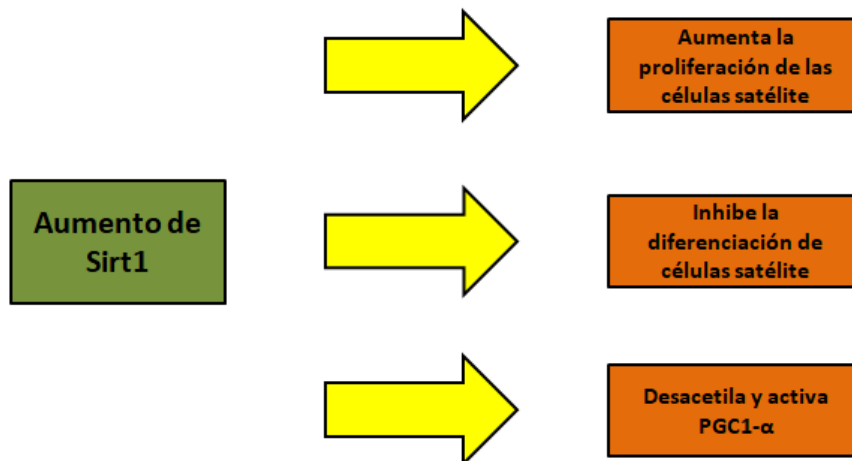


Figura 5. Características más relevantes de Sirt1 (creación propia).

- La vascularización inadecuada de las fibras musculares es un factor en la alteración de la regulación de las células satélite en los adultos mayores. Hay una relación espacial entre las células satélite y los capilares en las fibras musculares de tipo I y II en el músculo esquelético. Se ha demostrado que hay una mayor distancia entre los capilares y las células satélite asociado positivamente a la funcionalidad de la fibra muscular de tipo II en adultos mayores que en jóvenes. La adecuada perfusión de la fibra muscular y la consecuente entrega de nutrientes y factores de crecimiento son indispensables para la regeneración y/o mantenimiento de la masa muscular. Sin embargo, se ha reportado que la densidad capilar disminuye con la edad, con una reducción específica de las fibras

musculares tipo II. Además, el índice de intercambio del perímetro de capilar a fibra (CFPE) de fibra muscular de tipo II es más bajo en adultos mayores que jóvenes; este índice indica el suministro capilar en relación con la superficie de la fibra. Por lo que, una disminución en el área de la superficie del capilar a la fibra, por ejemplo, una disminución en el índice CFPE daría lugar en consecuencia a una reducción de la conductancia difusional desde el lumen capilar a la membrana de la célula muscular, lo que potencialmente limitaría el suministro de nutrientes sistémicos y / o factores de señalización. a la fibra muscular. También hay numerosos factores de crecimiento que controlan la activación y expansión de las células satélite, por lo tanto, si hay una mayor distancia entre el punto de entrega y las células satélite afectará a la función de las células satélite. Se puede concluir que existe una relación espacial entre el estado de activación de las células satélite y los capilares en reposo; una mayor distancia entre las células satélite asociadas a la fibra tipo II y los capilares observados en los adultos mayores es un factor muy importante en la regulación alterada de la acumulación de células satélite en el musculo envejecido (26).

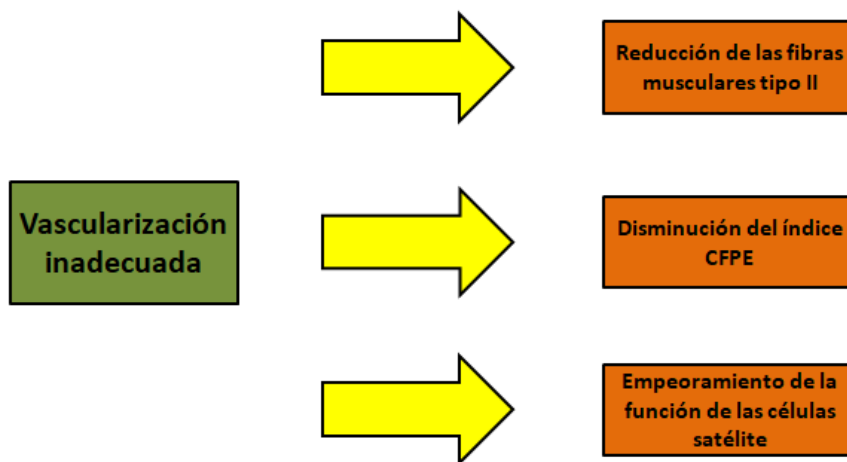


Figura 6. Características más relevantes de la Vascularización (creación propia).

- El paired box 7 (Pax 7) tiene un papel esencial en la miogénesis regenerativa en adultos mayores. Para respaldar esto se utilizaron dos modelos genéticos basados en la ablación condicional de células satélite que utilizar la expresión de difteria inducida por tamoxifeno del locus de Rosa resultaron en una falla en la regeneración del músculo esquelético hasta dos meses después de la ablación y la lesión muscular; además, el trasplante de células satélite para efectuar un rescate

de la regeneración muscular, el músculo esquelético que carece de células satélite no pudo regenerarse incluso después del trasplante del músculo afectado en un lecho muscular receptor normal. Pax7 se expresa en el sistema nervioso central, además de su expresión en células satélite musculares. En este modelo, se inyecta por vía intramuscular, lo que limita los efectos deseados al músculo objetivo. Aparentemente, una pérdida crítica de células satélite no provoca consecuencias severas en un tiempo prolongado en condiciones homeostáticas, sin embargo, según hallazgos en ratones, las condiciones patológicas que conducen a una disminución en el número de células satélite pueden evolucionar hacia una atrofia irreparable cuando se alcanza un umbral crítico. La idea de que un umbral crítico para el número de células satélite puede relacionarse directamente con la pérdida de tejido muscular puede ayudar a desenredar las complejidades metabólicas y celulares involucradas en el envejecimiento o la sarcopenia. Al demostrar que con una inyección de la toxina se agotan las células satélite que expresan Pax7, da una oportunidad de crear nuevos protocolos terapéuticos racionales (27).

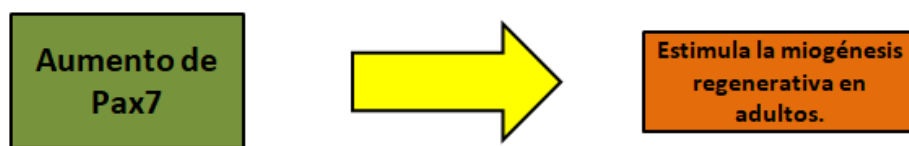


Figura 7. Características más relevantes de Pax7 (creación propia).

- El paired box 3 (Pax3) se expresa inicialmente en el mesodermo paraxial presomítico durante el desarrollo y se requiere para la formación de los músculos hipaxiales (incluyendo los de las extremidades), la supervivencia y la migración, y su presencia en células satélite adultas depende del tipo muscular. Tiene un papel clave en mantener la proliferación y prevenir la diferenciación miogénica temprana y muerte por apoptosis, y es regulado a la baja durante la activación de células satélite. Se muestra que Pax 3, parálogo de Pax7, está presente en las células satélite tanto activas como inactivas en muchos músculos esqueléticos. Las formas dominantes negativas de Pax3 y 7 reprimen MyoD, pero no interfieren con la expresión de otro factor miogénico, Myf5, que junto con Pax3 y 7, regula la diferenciación miogénica de estas células (28,29).

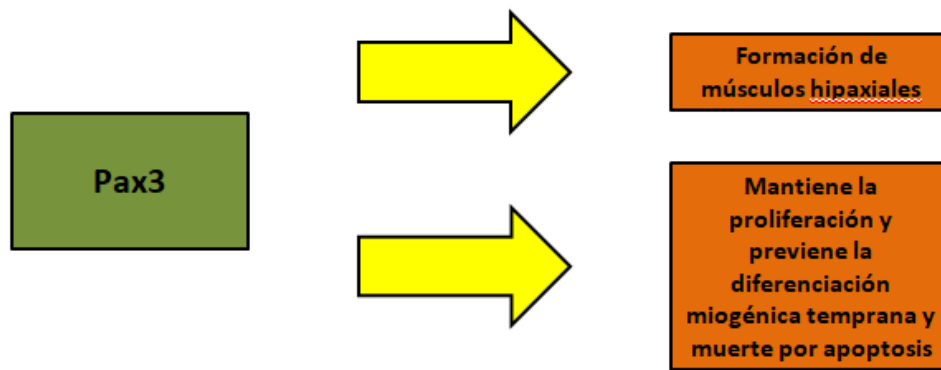


Figura 8. Características más relevantes de Pax3 (creación propia).

- El myogenic factor 5 (Myf5) es un biomarcador de una familia de factores de transcripción básicos específicos del músculo. Es el marcador más antiguo de compromiso miogénico y, junto con la proteína 1 de diferenciación miogénica (MyoD), es parte integral de la determinación del músculo esquelético. MyoD es una proteína reguladora muy importante de la diferenciación del músculo esquelético: es necesaria para la especificación del músculo esquelético, para establecer el programa miogénico y regula directamente la expresión génica a través del programa de diferenciación. Se ha mostrado que las células satélite que carecen de MyoD y de Myf5 (doble knockout (dKO)) se mantienen en el envejecimiento en el músculo no lesionado; la pérdida de la capacidad regenerativa no se debió a la pérdida de células satélite, ya que las células hijas de las dKO persistieron en el músculo dañado. En particular, las células de cultivo eliminadas de las influencias del entorno muscular anormal, mostraron un bloqueo también en la diferenciación, siendo esta más propensa a la diferenciación adipogénica, lo que muestra una disfunción intrínseca de las células madre como resultado de la pérdida de estos biomarcadores (30).

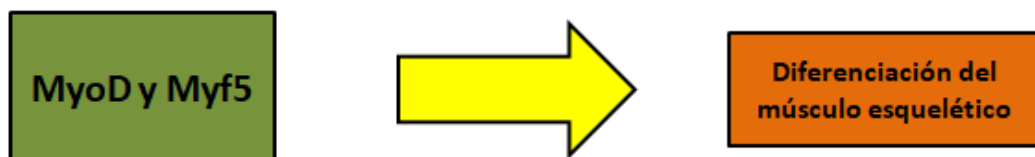


Figura 9. Características más relevantes de Myf5 y MyoD (creación propia).

- El cúmulo de diferenciación 34 (CD34) es una proteína de la familia de las sialomucinas de localización transmembrana. En un estudio con ratones CD34^{-/-}, se mostró que no tenían un fenotipo obvio de desarrollo, mostrando un defecto en la regeneración muscular tras una lesión aguda o crónica. Este defecto es causado por una proliferación deficiente y una progresión miogénica retardada. Con respecto a la función antiadhesiva de CD34, las células satélite eliminadas también mostraron una motilidad disminuida. En conclusión, CD34 es necesario para una regeneración muscular eficiente en respuesta al daño agudo y crónico. Tras comprobar la regulación en bajos niveles en precursores miogénicos poco después del daño en combinación con un injerto defectuoso de CD34^{-/-} en células progenitoras miogénicas indica que CD34 desempeña un papel celular en los progenitores miogénicos durante la fase primera de la miogénesis adulta. Podemos decir que CD34 juega una faceta importante para la progresión miogénica eficiente (31,32).

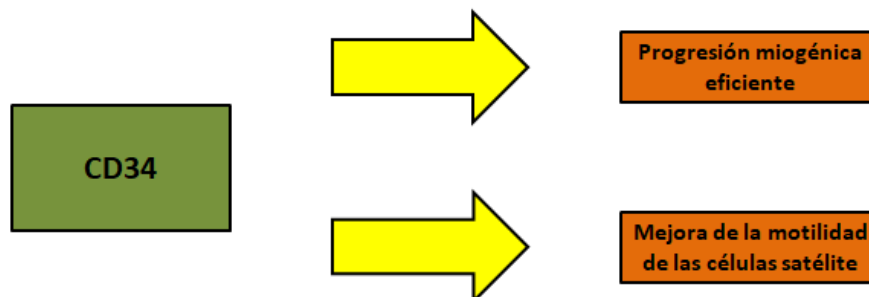


Figura 10. Características más relevantes de CD34 (creación propia).

- La miogenina (MyoG) es un biomarcador que pertenece a la familia de factores reguladores de la miogénesis. Un estudio evaluó el efecto de las células satélite musculares (MSC) que expresan en exceso la miogenina sobre la atrofia muscular denervada. Las MSC de rata se aislaron y se le transfirió MyoG (MTM). Los músculos transplantados con MTM mostraron aumentos significativos de MyoG junto con una disminución de la pérdida de masa muscular y un área transversal de las fibras musculares mejor mantenidas al menos dos semanas después de la inyección.

MyoG tiene efectos en la diferenciación del músculo esquelético que no pueden ser reemplazados por otros factores reguladores y participa en la formación de nuevos

miotubos. La implantación de MTM retrasa la atrofia muscular denervada a corto plazo, por lo que esta terapia génica puede tener gran utilidad terapéutica (33).

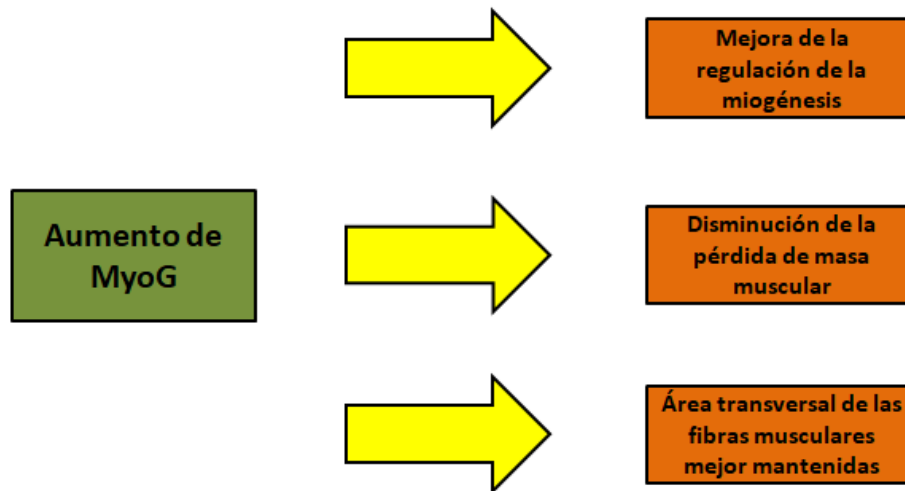


Figura 11. Características más relevantes de MyoG (creación propia).

- La mayoría de las células senescentes expresan el inhibidor 2A de quinasa dependiente de ciclina (p16INK4a), que es un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina y supresor de tumores que provoca la detención del crecimiento, y además se sabe que su expresión aumenta con el envejecimiento en roedores y humanos. La senescencia celular detiene la proliferación de células dañadas o disfuncionales para evitar la progresión de estas. Las células senescentes se acumulan en diversos tejidos con el envejecimiento y altera la función y estructura del tejido. Para comprobar esto, en un estudio, se utilizó el biomarcador p16INK4a para diseñar un transgen, INK-ATTAC, que provoca la eliminación inducible de p16INK4a para las células senescentes positivas tras la administración del fármaco (AP20187). En tejidos como el músculo esquelético del ratón BubR1, en los que p16INK4a contribuye a la adquisición de patologías relacionadas con la edad, su eliminación hace que se retrasen estos fenotipos y se atenúe la progresión de estas patologías cuando ya están instauradas. En conclusión, la senescencia celular está implicada en la generación de patologías relacionadas con la edad y que la eliminación de estas células puede prevenir o retrasar la disfunción y mejorar la calidad de vida (34).

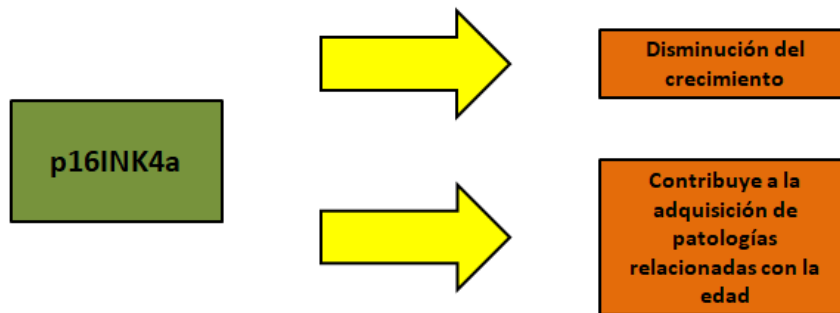


Figura 12. Características más relevantes de p16INK4a (creación propia).

- El factor de regulación miogénica 4 (Mrf4) es un factor miogénico que en su caída el músculo esquelético adulto causa hipertrofia y previene la atrofia inducida por denervación, lo que muestra que Mrf4 actúa como un regulador negativo del crecimiento muscular, y este efecto está mediado por la función de activación transcripcional de MEF2, que actúa como regulador positivo del crecimiento. En un estado de homeostasis normal, los genes requeridos para la respuesta hipertrófica se mantiene controlados por Mrf4 que trabaja reprimiendo la actividad de MEF2. Cuando esto se altera, MEF2 impulsa la transcripción del conjunto de genes requeridos para la hipertrofia, que da lugar a un aumento de síntesis de proteínas y al crecimiento de la fibra. En conclusión, se ha mostrado que el factor de transcripción MRF4 específico del músculo inhibe el crecimiento muscular tanto en el músculo esquelético, y se ha proporcionado evidencia de que este efecto está mediado por una acción represiva de MRF4 sobre la actividad positiva de MEF2 (35).

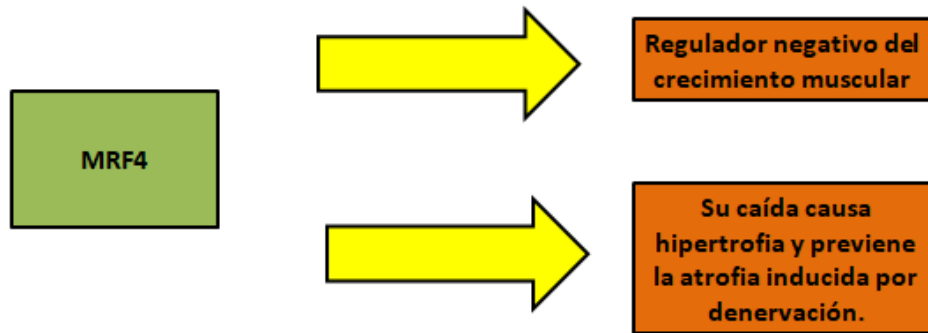


Figura 13. Características más relevantes de Mrf4 (creación propia).

5.1. EJERCICIO TERAPEÚTICO

El ejercicio físico es la mejor opción terapéutica no farmacológica para combatir la sarcopenia, ya que aumenta la masa y la función muscular, y para ello se necesita un programa estructurado de ejercicio físico mantenido: las capacidades físicas que parecen ser más beneficiosos son las de resistencia y la potenciación muscular (36,37).

Según el American College of Sports Medicine, los ejercicios de resistencia se deben hacer 2-3 días por semana, 1-3 series de 8-12 repeticiones, que incluyan trabajo de 8-10 grupos musculares mayores, a una intensidad de 70-80% de la potencia máxima y con un descanso entre las series de 1 minuto. Los ejercicios deben realizarse de una manera lenta y aumentando la intensidad progresivamente. El ejercicio de fuerza de alta intensidad (60-80% de 1 repetición máxima (RM)) es el que más ha demostrado mejorar y/o conservar la fuerza y el tamaño muscular (36,37)

Un estudio evaluó un programa de ejercicio grupal y uno de ejercicio domiciliario apoyando la eficacia del ejercicio en personas sarcopénicas, mejorando sobre todo con el programa grupal debido a sus factores físicos, psicológicos y sociales (36,37).

- Programa grupal: 60 minutos, dos veces por semana y durante tres meses; y además tenían que caminar durante 100 minutos por semana (30-35 minutos, tres veces por semana. Primero se realiza un calentamiento de 5-10 minutos con estiramiento predominantemente, del cuello, los hombros, la parte inferior de la espalda, las caderas, las rodillas y los tobillos, 2º-30 minutos de ejercicios de fortalecimiento, 20 minutos de ejercicios de equilibrio y marcha, seguidos por un

enfriamiento de 5-10 minutos. Los ejercicios de fortalecimiento se llevaron a cabo progresivamente desde la posición sentada a la posición a de pie, centrados sobre todo en extensores y abductores de cadera, los flexores y extensores de rodilla y flexores dorsales y plantares. También flexores de hombro, extensores, abductores y flexores y extensores de codo. Los ejercicios de equilibrio trabajaban posiciones en monopodal, en tándem y caminar en tándem (36,37).

- Programa a domicilio: Los participantes en este grupo recibieron ejercicios terapéuticos en el hogar durante 12 semanas. Además, se les indicó que caminaran durante 100 minutos por semana (30-35 minutos, 3 veces por semana). El programa de ejercicios domiciliarios incluía los mismos ejercicios que el programa grupal, que consistían en estiramiento, fortalecimiento muscular, equilibrio y entrenamiento de la marcha de intensidad moderada. Cada participante recibió una lista detallada en la que se describía el programa, los pesos libres para hombro y tobillo en la sesión inicial. Para cada paciente, el fisioterapeuta que supervisa el programa en el hogar visitó la casa de cada uno para instruirlo sobre cómo realizar el ejercicio de forma segura y adecuada y volver a visitarlos tres veces más, para realizar ajustes progresivos en el protocolo del ejercicio. Cada una de estas cuatro visitas en los primeros 2 meses fueron aproximadamente 1 h cada una. El fisioterapeuta también realizó cuatro llamadas telefónicas durante las primeras 12 semanas para garantizar el cumplimiento del ejercicio y resolver cualquier problema. Además, se pidió a los participantes que llevaran un diario de ejercicios. Todos los pacientes realizaron la misma intensidad y la progresión de los ejercicios que se habían prescrito para el programa grupal. Los participantes en ambos grupos de ejercicios recibieron instrucciones de no realizar ninguna actividad física adicional en estas 12 semanas (36,37).

La sarcopenia es una patología con una gran prevalencia e incidencia en la población adulta mayor, aumentando esta debido al envejecimiento general de la población mundial. Como es una patología que afecta a la cantidad y a la calidad de la músculo esquelético, cabe destacar las células satélite, encargadas de la regeneración de este músculo, por lo que es aquí donde juega un papel importante el ejercicio terapéutico de prescripción fisioterápica, ya que es la mejor opción debido al efecto que tiene en la proliferación y diferenciación de las células satélite, provocando así una mejora en la cantidad de músculo y en su función y en la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, tras los conocimientos adquiridos durante estos años en el Grado en Fisioterapia, seré capaz de interpretar las

variaciones de estos biomarcadores, y proponer un plan estructurado de ejercicio que conjuntamente hagan de la herramienta más adecuada el tratamiento de la sarcopenia.

6. CONCLUSIONES

- Las células satélite son las encargadas de la regeneración muscular, y junto con sus biomarcadores son de gran utilidad para la monitorización de la sarcopenia.
- Los biomarcadores que aumentan el número de células satélite y/o mejoran su función son: GDF11, PGC-1 α , Sirt1, Pax7, Pax3, Myf5, MyoD, CD34 y MyoG; y en contraposición, los que disminuyen el número de células satélite y/o alteran su función son: GDF8, la vascularización inadecuada, p16INK4a y Mrf4.
- El fisioterapeuta es el profesional más adecuado para proponer una estrategia de prevención, un tratamiento y un seguimiento correctos de la sarcopenia.

Tabla 3. Capacidad para interpretar y modificar los biomarcadores de células satélite (creación propia).

<u>Marcador</u>	<u>Capacidad para interpretar</u>	<u>Capacidad para modificar</u>	<u>Estudios</u>
GDF11	+++	++	22
GDF8	++	++	23
PGC-1 α	++	++	24
Sirt1	+++	+	24, 25
Vascularización inadecuada	+++	+++	26
Pax 7	+++	+++	27
Pax3	+	+	28, 29
MyoD y Myf5	++	++	30
CD34	+++	++	31, 32
MyoG	+++	+++	33
p16INK4a	++	+	34
Mrf4	+	+	35

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade Moreno A. Mecanismos moleculares de la sarcopenia asociados con el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento . 2015 [Consultada el 26 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/48496/1/ANA%20LUZ%20ANDRADE%20MORENO.pdf>
2. Tamara A, Rey D, Directora R, Pfeiffer CC. SÍNDROME DE SARCOPENIA SARCOPENIA SYNDROME. 2014 [Consultada el 25 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/5204/ReyRozasT.pdf?sequence=1>
3. Envejecimiento y salud. 2015 [Consultada el 3 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/envejecimiento-y-salud>
4. Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone*. 2017;105:276–86.
5. Córdova A, Bendicho S, Pértega L, Caballero A. Utilidad de la práctica de ejercicio como mecanismo fundamental para mitigar y/o modular la sarcopenia. *Invest Clin*. 2018;59:179–93.
6. Inglés M. Identificación de biomarcadores de fragilidad en el estudio de toledo de envejecimiento saludable. 2014;327.
7. Jentoft, A., Baeyens, J., & Bauer J. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age Ageing*. 2010;39:412–23.
8. 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;43:48–759.
9. Mata Ordóñez F, Ordóñez M, Medrano C, Elvar H, Gonzalez M, Becerro M, et al. Sarcopenia and resistance training: actual evidence. *Journal of Sport and Health Research*. 5(1):7-24.
10. Velázquez-alva MC, Irigoyen-camacho ME, Lazarevich I, Delgadillo-velázquez J. Sarcopenia : biological bases. *Cirugía y cirujanos*. 2017;84:36–42.

11. Masanés Torán F, Navarro López M, Sacanella Meseguer E, López Soto A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin la Fund Esp Reumatol.* 2010;11:14–23.
12. Fuenmayor C RE, Villabón G, Saba T. Sarcopenia - visión clínica de una entidad poco conocida y mucho menos buscada. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo.* 2007;5:03–7.
13. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ, Figueras M. Fisiología de la sarcopenia. Similitudes y diferencias con la caquexia neoplásica. *Nutr Hosp* 2006;21:38-45.
14. Carrillo R, Muciño J, Peña C, Carrillo U. Fragilidad y sarcopenia. *Rev la Fac Med la UNAM.* 2011;12–21.
15. Diferencias entre Sarcopenia, Caquexia y otras miopatías. [Consultada el 16 de marzo del 2019]. Disponible en: <http://www.dolorypaliativos.org/art138.asp>
16. Gómez-Cabello A, Vicente Rodríguez G, Vila-Maldonado S, Casajús JA, Ara I, Ara Royo I. Envejecimiento y composición corporal: la obesidad sarcopénica en España. *Nutr Hosp.* 2012;27:22–30.
17. Hassan EB, Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017;46(11):849–53.
18. Castillo Santos FE, Fetter H, Gamboa de Buen B, Núñez-Medina F. PAPEL DE LAS CÉLULAS SATÉLITE EN LA HIPERTROFIA Y REGENERACIÓN MUSCULAR EN RESPUESTA AL EJERCICIO. *J Math Anal Appl.* 2014;419:727–37.
19. L GE, A GE, Jazmín H, E FJ, J NE. Biomarcadores moleculares en la predicción de sarcopenia. *Rev Salud Publica Y Nutr.* 2017;16:24–32.
20. Hernández J, Arnold Y. Principales elementos a tener en cuenta para el correcto diagnóstico de la sarcopenia. *Medisur.* 2018 [Consultada el 23 de abril del 2019]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4073>
21. Kwak JY, Hwang H, Kim S-K, Choi JY, Lee S-M, Bang H, et al. Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers. *Sci Rep.* 2018;8:8574.
22. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science.* 2014;344:649–52.

23. Wang Q, McPherron AC. Myostatin inhibition induces muscle fibre hypertrophy prior to satellite cell activation. *J Physiol*. 2012;590:2151–65.
24. Anderson R, Prolla T. PGC-1alpha in aging and anti-aging interventions. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:1059–66.
25. Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS. Regulation of Satellite Cell Function in Sarcopenia. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:246.
26. Nederveen JP, Joanisse S, Snijders T, Ivankovic V, Baker SK, Phillips SM, et al. Skeletal muscle satellite cells are located at a closer proximity to capillaries in healthy young compared with older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:547–54.
27. Sambasivan R, Yao R, Kissenpfennig A, Van Wittenberghe L, Paldi A, Gayraud-Morel B, et al. Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development*. 2011;138:3647–56.
28. Relaix F, Montarras D, Zaffran S, Gayraud-Morel B, Rocancourt D, Tajbakhsh S, et al. Pax3 and Pax7 have distinct and overlapping functions in adult muscle progenitor cells. *J Cell Biol*. 2006;172:91–102.
29. RUBIO SOLSONA, E. Estudio de la proteína ANKK1 en la fibra muscular: implicaciones en distrofias musculares. Tesis doctoral. Universidad Politécnica de Valencia. 2018. [Consultada 17 de mayo del 2019] Disponible: <https://riunet.upv.es/handle/10251/100850>
30. Yamamoto M, Legendre NP, Biswas AA, Lawton A, Yamamoto S, Tajbakhsh S, et al. Loss of MyoD and Myf5 in Skeletal Muscle Stem Cells Results in Altered Myogenic Programming and Failed Regeneration. *Stem cell reports*. 2018;10:956–69.
31. Alfaro LAS, Dick SA, Siegel AL, Anonuevo AS, McNagny KM, Megeney LA, et al. CD34 promotes satellite cell motility and entry into proliferation to facilitate efficient skeletal muscle regeneration. *Stem Cells*. 2011;29:2030–41.
32. Beauchamp JR, Heslop L, Yu DS, Tajbakhsh S, Kelly RG, Wernig A, et al. Expression of CD34 and Myf5 defines the majority of quiescent adult skeletal muscle satellite cells. *J Cell Biol*. 2000;151:1221–34.
33. Shen H, Lv Y, Shen XQ, Xu JH, Lu H, Fu LC, et al. Implantation of muscle satellite cells overexpressing myogenin improves denervated muscle atrophy in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49:e5124.34. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, LeBrasseur NK,

- Childs BG, van de Sluis B, et al. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479:232–6.
35. Moretti I, Ciciliot S, Dyar KA, Abraham R, Murgia M, Agatea L, et al. MRF4 negatively regulates adult skeletal muscle growth by repressing MEF2 activity. *Nat Commun*. 2016;7:12397.
36. Rubio del Peral José Andrés, Gracia Josa M^a Sonia. Ejercicios de resistencia en el tratamiento y prevención de la sarcopenia en ancianos. *Gerokomos*. 2018;29:133-137.
37. Tsekoura M, Billis E, Tsepis E, Dimitriadis Z, Matzaroglou C, Tyllianakis M, et al. The Effects of Group and Home-Based Exercise Programs in Elderly with Sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2018;7:e480