

# La pérdida de masa y función del músculo esquelético relacionada con la edad



**JOURNAL**

VOL 4 - N° 59



MARZO 2023

# CONTENIDO

---

## ABSTRACT

Introducción del tema a tratar en inglés y español

## AUTOEVALUACIÓN

Cortas preguntas que determinan la asimilación del contenido

## ARTÍCULO

Texto resumen del artículo original e interpretación realizada por el autor del equipo editorial MPG Journal sobre el artículo original

## REFERENCIAS

Bibliografías consultadas para la confección de este artículo

# EDITORIAL

---

## AUTORES

**Paloma Iglesias Bolaños**  
Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario de Getafe

## DOI Zenodo

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7759601>

## REVISTA ORIGINAL

**The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. Ageing Research Reviews**

D.J.Wilkinson, M.Piasecki, P.J.Atherton  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.005>

## ESPECIALIDADES

Geriatría  
Digestivo  
Endocrinología

## PALABRAS CLAVE

Leucina  
Proteína de suero

## KEY WORDS

Leucine  
Whey protein

---

# JOURNAL

---

VOL 4 - Nº 59



MARZO 2023

# ABSTRACT

---

La pérdida de masa y función del músculo esquelético relacionada con la edad o sarcopenia, se asocia con fragilidad física y aumento de riesgo de morbilidad, además de incrementar la mortalidad por todas las causas. La pérdida de masa muscular se produce precozmente, a partir de la mediana edad (1%/año) y, en casos graves, puede llevar a una pérdida de 50% hacia la 8a-9a décadas de vida. Esta revisión se centra en el deterioro muscular con el envejecimiento y destaca los dos pilares básicos que regulan la disminución de la masa y la función muscular: atrofia y pérdida de fibras musculares (hipoplasia) – y su medida. Para poder definir contramedidas frente a la sarcopenia se requiere mejorar el conocimiento de la regulación coordinada del músculo, la atrofia y la pérdida de fibras.

Age-related loss of skeletal muscle mass and function, sarcopenia, is associated with physical frailty and increased risk of morbidity, in addition to all-cause mortality. The loss of muscle mass occurs incipiently from middle-age (approx 1%/year), and in severe instances can lead to a loss of approx 50% by the 8–9th decade of life. This review will focus on muscle deterioration with ageing and highlight the two underpinning mechanisms regulating declines in muscle mass and function: muscle fibre atrophy and muscle fibre loss (hypoplasia) – and their measurement. We suggest that defining countermeasures against sarcopenia requires improved understandings of the co-ordinated regulation of muscle fibre atrophy and fibre loss, which are likely to be inextricably linked.

---

# JOURNAL

---

# ARTÍCULO

---

La mejora en la atención médica y la nutrición han llevado a una mayor esperanza de vida y al envejecimiento demográfico. Esto ha llevado a múltiples esfuerzos para limitar el desarrollo de enfermedades asociadas al envejecimiento mediante el desarrollo de fármacos y cambios en el estilo de vida.

La masa muscular disminuye con la edad en un proceso denominado sarcopenia. A partir de los 75 años la masa muscular se pierde a una tasa de 0,64 a 0,7 %/año en mujeres y de 0,8 a 0,98 %/año en hombres y la función muscular (es decir, el rendimiento relacionado con la fuerza) se pierde a una tasa de 3 a 4% por año en los hombres y de 2,5 a 3% por año en las mujeres.

La pérdida de masa y función muscular no sólo limita la capacidad de los músculos para generar fuerza, el músculo esquelético es determinante en la regulación metabólica. Durante el ejercicio se establece diálogo entre el músculo y el tejido adiposo y hepático para regular la liberación de sustratos energéticos. De esta forma, el músculo es el órgano responsable de la mayor parte de la eliminación de glucosa postprandial, por lo que la alteración del músculo esquelético, puede contribuir a la aparición de hiperglucemia.

La debilidad muscular se asocia a incapacidad para realizar de forma independiente las tareas de la vida diaria, fragilidad y mayor riesgo de caídas, depresión y aislamiento social, mayor tendencia al sedentarismo, mayor riesgo de enfermedades crónicas y de mortalidad por todas las causas. La actual revisión se centra en el estudio de la atrofia y disfunción muscular relacionadas con la edad y su cuantificación analítica en humanos.

## **Atrofia de fibras musculares en humanos: cuantificación, evidencia y mecanismos.**

Cuantificación de la síntesis de proteína muscular y destrucción de proteína muscular en humanos.

Para cuantificar el recambio de proteína muscular en humanos y estudiar el efecto del envejecimiento sobre la homeostasis del músculo esquelético, se requieren métodos analíticos sensibles que midan la síntesis y destrucción de proteína muscular.

Esto se ha logrado mediante la aplicación de aminoácidos marcados isotópicamente con el objetivo de trazar el movimiento de los marcadores desde la sangre hacia los tejidos y de forma inversa desde los tejidos a la sangre.

Tradicionalmente, la síntesis de proteína muscular se determina midiendo la concentración de proteína asociada a un trazador en muestras de biopsias musculares.

Por el contrario, la degradación de proteína muscular se suele cuantificar determinando la concentración de radiotrazador fijado a aminoácidos en la arteria que irriga el tejido y a su vez la dilución del trazador en la vena que drena el tejido. A mayor dilución venosa mayor descomposición muscular proteica.

También se puede determinar el balance neto de proteínas, comparando concentraciones de aminoácidos en tiempos idénticos en la arteria/vena principal que irriga/drena el tejido. Un balance neto neutro indica equilibrio entre las tasas de síntesis y de destrucción de proteína muscular.

# ARTÍCULO

---

Estas técnicas son las que proporcionan la mayor parte de la información sobre el impacto de la edad en la proteostasis muscular humana.

## Síntesis de proteína muscular y destrucción de proteína muscular en el envejecimiento humano.

La masa muscular está regulada por el equilibrio dinámico entre síntesis y destrucción de proteína muscular, siendo las dos principales influencias ambientales en estos procesos la ingesta de alimentos y la actividad física. La ingesta de proteínas en la dieta influye en la síntesis de proteína muscular al impulsar la estimulación de la síntesis proteica, mientras que a su vez la insulina suprime la destrucción de proteína.

Los aminoácidos esenciales (principalmente la leucina) representan el principal nutriente impulsor de los incrementos de síntesis de proteína muscular inducida por la alimentación. Las respuestas anabólicas a la proteína dietética dependen de la dosis y son de naturaleza transitoria, observándose respuestas máximas de síntesis proteica muscular con  $\geq 10$  g de aminoácidos esenciales 2-3 h tras el ejercicio.

Para que aparezca atrofia muscular, la destrucción de proteína muscular debe superar a la síntesis. El envejecimiento se asocia a disregulación de este equilibrio síntesis-destrucción proteica muscular. La teoría de la "resistencia anabólica" ayuda a explicar el fenómeno de la pérdida de masa muscular relacionada con la edad. La premisa es que los aumentos en síntesis proteica muscular y las supresiones en destrucción proteica muscular

en respuesta a la ingesta de alimentos y al ejercicio están disminuidos en comparación con las personas más jóvenes.

Una de las dificultades descritas en los estudios es la complejidad de extrapolar a largo plazo, en vida real, los hallazgos de los estudios de síntesis y destrucción proteica demostrados de forma aguda en los ensayos controlados.

A este respecto, el isótopo estable de óxido de deuterio administrado por vía oral (D2EI), se incorpora a los aminoácidos en posiciones CH estables y permite medir las tasas de recambio de proteínas del músculo esquelético durante períodos de días, semanas y meses. Mediante estas técnicas se ha confirmado la presencia de resistencia anabólica a los efectos tróficos del ejercicio en el envejecimiento, con tasas significativamente reducidas de síntesis de proteína muscular en respuesta a 6 semanas de entrenamiento de resistencia en comparación con individuos jóvenes.

Otros mecanismos asociados a la atrofia muscular en el envejecimiento son la resistencia del metabolismo proteico a la insulina y la inactividad física. La inmovilización total o parcial provoca atrofia muscular, independientemente de la edad. Por ejemplo, la inmovilización unilateral de una extremidad conduce a una rápida atrofia muscular incluso en adultos jóvenes sanos. Algunos estudios han descrito una reducción de la capacidad de recuperación muscular asociada a la edad, a pesar de rehabilitación. La atrofia muscular relacionada con la edad, por lo tanto, parece ser causada por una combinación de factores fisiológicos y conductuales que interactúan.

# ARTÍCULO

---

La regulación molecular del recambio de proteínas musculares y la atrofia en el envejecimiento humano.

Varios mecanismos fisiológicos se han propuesto para explicar la alteración de la homeostasis muscular en respuesta a la nutrición y al ejercicio asociada a la edad.

La señalización de mTOR es clave en la síntesis proteica y su disregulación candidata a explicar el proceso de atrofia. La vía mTOR es una vía metabólica que activa la síntesis de proteína muscular. La leucil tRNA sintetasa (enzima que une la leucina a su tRNA), se une a GTPasa y activa la señalización de mTOR. La disminución de llegada de aminoácidos al músculo (debido a la reducción del flujo sanguíneo microvascular) o la resistencia a la síntesis proteica en respuesta a la insulina, son algunos de los mecanismos relacionados con el desarrollo de atrofia muscular.

Por otro lado, las células satélites del músculo esquelético desempeñan un papel esencial en la regeneración, reparación y crecimiento de fibras musculares en respuesta a ejercicios de resistencia. Con la edad, aparece una disminución en el contenido y función de las células satélite del músculo esquelético. La sarcopenia no sólo se asocia con una pérdida de cantidad muscular, sino también con una pérdida de calidad de ésta. El aumento de lípidos musculares intracelulares se ha relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina y, a su vez, podría afectar al recambio de proteínas musculares.

El incremento de lípidos a nivel muscular se asocia a mayor resistencia a la insulina, reducción de síntesis de proteína muscular

en respuesta a aminoácidos y desarrollo de inflamación. Varios estudios han identificado una asociación entre los marcadores inflamatorios y la pérdida de masa muscular, con una correlación negativa entre niveles de PCR y masa muscular.

Finalmente, la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y el daño oxidativo se han considerado durante mucho tiempo como un mecanismo potencial de atrofia muscular relacionada con la edad pero en la actualidad, la contribución del daño oxidativo al declive muscular es controvertido y existe poca evidencia de que los desequilibrios redox sean factores clave de la atrofia muscular relacionada con la edad.

## **Pérdida de fibra muscular en humanos: cuantificación, evidencia y mecanismos**

Cuantificación del número de fibras musculares (hipoplasia) en individuos de edad avanzada.

La medida estándar de oro son las estimaciones anatómicas directas obtenidas de estudios de cadáveres, los cuales han mostrado una reducción en el tamaño muscular total desde los 20 hasta los 80 años del 40 %. Esta reducción del tamaño muscular no puede explicarse por completo por una disminución en el número de fibras musculares, sino también por la presencia de fibras más pequeñas (es decir, atroficas) según avanza la edad, y un incremento del 20% de material no contráctil, lo cual incrementaría artificialmente el área de sección transversa del músculo total.

Otros estudios realizan estimaciones dividiendo el área de sección transversa media

# ARTÍCULO

---

de fibra con el área de sección transversa muscular total, describiéndose desde los 65 hasta los 77 años una disminución promedio del 14,7% en el área de sección transversa del cuádriceps, del 21% en el tamaño muscular total y del 39% en la fuerza.

Por lo tanto, las disminuciones relacionadas con la edad en la capacidad de producción de fuerza no pueden explicarse completamente por una disminución en el tamaño del músculo, lo que probablemente sugiere una remodelación neuromuscular perjudicial; en el músculo envejecido aparecen fibras denervadas que contribuyen al tamaño muscular total, pero cuya falta de inervación significaría una falta de contribución a la capacidad de generación de fuerza.

Otra evidencia indirecta de la pérdida de fibra relacionada con la edad proviene de los potenciales de acción muscular compuestos máximos, mediante los cuales las neuronas motoras que sirven al músculo de interés se estimulan eléctricamente para provocar una contracción máxima. La actividad eléctrica de esta contracción se puede medir mediante electromiografía para proporcionar una estimación de la cantidad de material contráctil.

Este método muestra consistentemente que el músculo, a mayor edad, tiene una acción muscular compuesta máxima menor porque contiene una cantidad reducida de material contráctil, probablemente como resultado de menos fibras musculares, combinado con un mayor número de fibras denervadas.

## Cuantificación del número de unidades motoras en humanos de edad avanzada.

La pérdida de fibras musculares se asocia con la pérdida de unidades motoras relacionada con la edad. La unidad motora comprende un cuerpo celular en el asta ventral de la médula espinal, la neurona motora alfa y todas las fibras musculares que inerva. Una vez más, los estudios anatómicos post mortem muestran una disminución progresiva en el número de cuerpos celulares en las secciones de la médula espinal de individuos mayores de 60 años.

Los estudios que utilizan técnicas EMG también han mostrado una disminución relacionada con la edad en el número de unidades motoras.

La pérdida de una unidad motora dejará una fibra muscular denervada y más susceptible a la atrofia. Sin embargo, muchas fibras serán reinervadas por un axón superviviente cercano. Estos brotes axonales pueden 'rescatar' una fibra denervada en un intento de preservar la masa muscular, lo que se denomina remodelación de unidades motoras. La pérdida excesiva de fibra se produce cuando la reinervación ya no puede compensar suficientemente a la denervación.

La evidencia reciente sugiere que la falta de reinervación de las fibras denervadas distingue a los hombres mayores sarcopénicos de los no sarcopénicos.

# ARTÍCULO

---

Supuestos mecanismos de remodelación neuromuscular en humanos de edad avanzada.

Las células terminales de Schwann están implicadas en la remodelación de las unidades motoras, al iniciar y guiar los brotes axonales, y se sabe que se desarrollan deficiencias en las células de Schwann según avanza la edad.

Estudios en humanos han sugerido que el ejercicio mantenido a lo largo de toda la vida puede minimizar la pérdida de masa muscular y prevenir la pérdida relacionada con la edad del número de unidades motoras. Sin embargo, no todos los estudios han mostrado diferencias en cuanto al número de unidades motoras en atletas máster de 69 años frente a controles de su misma edad.

Aunque es poco probable que el ejercicio preserve el número de unidades motoras, algunos estudios de biopsias muestran que puede mejorar la capacidad de reinervar las fibras denervadas para preservar el número de fibras musculares.

La presente revisión detalla los dos principales factores que influyen sobre la pérdida de masa y función muscular con la edad: la atrofia de las fibras musculares y la pérdida de fibras musculares. Ambos elementos juegan un papel en la regulación de la atrofia muscular y la disfunción a nivel de todo el músculo. Conocer las medidas preventivas y terapéuticas frente a la sarcopenia pasa por ampliar el conocimiento de la regulación coordinada del músculo, la atrofia y la pérdida de fibras.

---

---

# JOURNAL

---

---

VOL 4 - N° 59



MARZO 2023

# AUTOEVALUACIÓN

**1** Cual de los siguientes mecanismos no se ha relacionado con la regulación molecular del recambio de proteínas musculares y la atrofia en el envejecimiento humano:

- a** Resistencia a la insulina
- b** Vía mTOR
- c** Disminución de lípidos intracelulares
- d** Procesos inflamatorios

**2** Señale la correcta:

Las dos principales influencias ambientales en el proceso de síntesis de proteína muscular son la ingesta de alimentos y la actividad física.

- a** Los aminoácidos (principalmente la fenilalanina) representan el principal nutriente impulsor de los incrementos de síntesis de proteína muscular inducida por la alimentación.
- b** La teoría de la "hipersensibilidad anabólica" ayuda a explicar el fenómeno de la pérdida de masa muscular relacionada con la edad.
- c** Los resultados de los estudios controlados son fácilmente extrapolables en la vida real.
- d**

**3** Las disminuciones relacionadas con la edad en la capacidad de producción de fuerza pueden explicarse por todas las siguientes excepto una:

- a** Disminución en el número de fibras musculares
- b** Fibras musculares más pequeñas
- c** Fibras denervadas
- d** Aumento de las células satélite del músculo esquelético.

# REFERENCIAS

---

Vol. 3 N260. 2012. Mitchell, W.K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., Narici, M., 2012. Sarcopenia, Dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology*.

Doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00260>.

Vol. 37 N1; págs 57-80. 2016 Wilkinson, D.J., 2016. Historical and contemporary stable isotope tracer approaches to studying mammalian protein metabolism. *Mass Spectrometry Reviews*.

Doi: <https://doi.org/10.1002/mas.21507>.

Págs. 109-124. 2016. Atherton, P.J., Wilkinson, D.J., Smith, K., 2016c. Chapter 9 – feeding modulation of amino acid utilization: role of insulin and amino acids in skeletal muscle. *The Molecular Nutrition of Amino Acids and Proteins*.

Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802167-5.00009-8>

Vol 90 N6; págs. 1579-1985. 2009. Delmonico, M.J., Harris, T.B., Visser, M., Park, S.W., Conroy, M.B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T.M., Nevitt, M., Newman, A.B., Goodpaster, B.H., Health, Aging, and Body, 2009. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition*.

Doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>

Vol 20 N3; págs. 186-190. 2017. Snijders, T., Parise, G., 2017. Role of muscle stem cells in sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*.

Doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000360>.

---

# JOURNAL

---