

VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN FISIOLÓGIA



**PROGRAMA DE EJERCICIO MULTICOMPONENTE PARA
PREVENIR LA FRAGILIDAD, Y PARA LA MEJORA
COGNITIVA, EMOCIONAL Y SOCIAL EN ANCIANOS
FRÁGILES**

TESIS DOCTORAL presentada por

HELENA PILAR CABO PLAZA

Dirigida por:

Prof. Dr. José Viña Ribes

Prof. Dra. Mari Carmen Gómez Cabrera

Dr. Francisco José Tarazona Santabalbina

Valencia, Enero 2018

D. José Viña Ribes, Catedrático del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València .

Dña. Mari Carmen Gómez Cabrera, Titular del Dpto. de Fisiología de la Universitat de València.

D. Francisco José Tarazona Santabalbina, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Geriátría del Hospital Universitario de la Ribera de Alzira.

CERTIFICA/N:

Que la presente memoria, titulada “**programa de ejercicio multicomponente para prevenir la fragilidad, y para la mejora cognitiva, emocional y social en ancianos frágiles**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. **Helena Pilar Cabo Plaza**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Fisiología de la Universitat de València.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, a 9 de Enero de 2018.

Fdo. José Viña

Ribes

Fdo. Mari Carmen

Gómez Cabrera

Fdo. Francico José

Tarazona Santabalbina

A MI FAMILIA

A MI MARIDO, JORGE

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido fruto de muchas personas que, en mayor o menor medida, han hecho posible su realización. Expresar la gratitud que tengo hacia todos vosotros, no hay palabras suficientes para expresar todo lo que siento.

En primer lugar, dar las gracias a mis directores, José Viña, Mari Carmen Gómez y Francisco José Tarazona.

Al Dr. José Viña, por confiar en mí cuando aún no había terminado la carrera y brindarme la oportunidad de poder trabajar y formar parte de tu equipo de investigación. Gracias por transmitirme todos tus conocimientos (necesitaría muchas hojas...) y hacer entenderme el sacrificio y esfuerzo que lleva la ciencia, y como bien dices, “aunque los resultados no sean lo esperado, siempre lo que sale es mucho mejor que lo esperado”. Me siento muy orgullosa de haber formado parte de esta gran familia científica... que es ciencia y como llevarla a cabo me lo has transmitido tú con tus sabias palabras. GRACIAS.

A la Dra. Mari Carmen Gómez, por presentarnos en tu despacho y confiar en mí, darme la oportunidad de trabajar al lado tuya, y transmitirme toda la pasión por la ciencia. Este camino lo hemos hecho juntas. Esos resultados que nos han llevado de cabeza durante estos cuatro años y tu constancia, el no abandonar nunca y hacerme que no abandonara yo, el saber razonar y elegir el camino correcto, gracias. Siempre con cariño me has aconsejado y en momentos de altibajos me has remontado. Eres todo un ejemplo para mí y para mucha más personas que “hacen ciencia”, por toda tu

vocación, dedicación y sabiduría que nos transmites todos los días,
MIL GRACIAS.

Al Dr. Francisco José Tarazona, gracias por estar durante la realización de esta tesis, y la ayuda prestada codo con codo para hacerla posible.

A todos mis compañeros de laboratorio, quienes estáis día a día a mi lado, en especial a mi mini-grupo: Andrea, mi confidente, gracias por todo lo que hemos pasado juntas profesionalmente y personalmente. Esa dulzura, cariño, y ese saber escuchar y dar consejos te hacen una persona muy querida por todos. Más que una compañera, me llevo una gran amiga, siempre me tendrás ahí. No cambies nunca. A los que ya no están, pero han formado parte de este proceso, Helios, Thomas, Bea y Rebeca, gracias por enseñarme los primeros pasitos en la ciencia, por vuestra paciencia y atención siempre prestada. Al grupo Alzheimer, Esther, la compañera postdoc, la que siempre me ha brindado su ayuda y me ha sabido escuchar en los momentos malos y buenos... esas “copichuelas” en Sevilla y esas risas, me llevo una amiga. A Tanja, por esos momentos pasados a lo largo de este periodo. Al grupo de envejecimiento, Mar y su HPLC, hemos trabajado juntas en proyectos que nos han llevado de cabeza, hemos superado juntas los malos momentos y siempre has estado ahí para escucharme y animarme, gracias “mami”. A Marta, Cristina y Lucia, habéis estado ahí para lo que he necesitado. Esas sonrisas no las perdáis nunca, levantáis el ánimo a cualquiera. También a Gloria, por la ayuda prestada todos estos años. Esa sonrisa siempre cuando nos hacernos a buscar a los jefes, no la pierdas nunca. A Consuelo

Borrás y Ana Lloret, por estar ahí escuchando y sacando puntos positivos sobre resultados negativos o positivos.

A Javier, nuestro técnico, siempre dispuesto a solucionarnos cualquier problema.

A las secretarias del departamento de Fisiología: Mari, Elena y Eva, por vuestra ayuda en todos los papeleos y demás procesos que os he necesitado. Y gracias a Marilyn por su ayuda con el inglés.

A los más importantes de todo este trabajo, a mi familia. Mamá, Papá, Irene y Jorge, sois los pilares fundamentales en este proceso. Vuestro cariño, constancia, sacrificio, y confianza depositada, no solo durante este proceso, sino durante toda mi vida, es lo que ha logrado ser lo que soy. Sin vosotros esto no podía haber sido posible. Dais todo lo que tenéis y sé que daríais la vida por mí. En unas líneas no puedo decir todo lo agradecida que estoy por haberme acompañado durante toda mi vida. OS QUIERO MUCHISIMO.

A mi marido, Jorge, eres la persona que mejor me conoce, nos conocemos de hace muchos años. Con solo mirarme sabes cómo me siento. Tu confianza, amor, sacrificio y paciencia... mucha paciencia, has hecho posible que este proceso llegue a su fin. Has hecho que no tire la toalla en los malos momentos, y no solo durante esta etapa... me has abierto los ojos y me has acompañado durante estos años con sacrificio y esfuerzo. Gracias por creer en mí y no dejar que abandone. Eres otro de los pilares fundamentales en mi vida y sin ti esto no hubiera sido posible. TE QUIERO.

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	9
2.1 ENVEJECIMIENTO.....	11
2.1.1 Concepto	11
2.1.2 Tipos de envejecimiento.....	13
2.1.3 Teorías de envejecimiento.....	14
2.1.4 Valoración geriátrica integral	17
2.2 EJERCICIO FÍSICO	19
2.2.1 Efectos del ejercicio físico	20
2.3 FRAGILIDAD	22
2.3.1 Concepto	22
2.3.2 Factores de riesgo de la fragilidad.....	28
2.3.3 Comorbilidad, discapacidad y fragilidad.....	31
2.3.4 Intervenciones preventivas y tratamiento de la fragilidad. 32	
2.3.5 Marcadores de fragilidad.....	35
2.3.6 Efectos del ejercicio físico sobre la fragilidad	38
2.4 ESTRÉS OXIDATIVO	39
2.4.1 Estrés oxidativo y daño a biomoléculas	40
2.4.1.1 Daño oxidativo a lípidos	40
2.4.1.2 Daño oxidativo a proteínas.....	41
2.4.1.3 Daño oxidativo al ADN.....	42
2.4.1.4 Daño oxidativo a glúcidos.....	43
2.4.2 Indicadores de estrés oxidativo	43
2.4.3 Estrés oxidativo y fragilidad	44
2.5 FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)	46

2.5.1 Concepto	46
2.5.2 BDNF y estrés oxidativo	47
2.5.3 BDNF y ejercicio físico.....	48
2.5.4 BDNF y fragilidad.....	51
3. OBJETIVOS	53
3.1 OBJETIVO GENERAL	55
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
4. MATERIALES Y MÉTODOS	57
4.1 MUESTRA.....	59
4.2 RECURSOS MATERIALES	62
4.2.1 Recursos materiales clínicos	62
4.2.2 Recursos materiales de laboratorio.....	64
4.2.2.1 Aparatos	64
4.2.2.2 Reactivos	65
4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO	66
4.4 MÉTODOS	68
4.4.1 Determinación de las caídas y el riesgo de caídas.....	68
4.4.2 Determinación de parámetros antropométricos para la determinación del índice de masa corporal: PESO Y TALLA ..	73
4.4.3 Valoración clínica de la fragilidad: CRITERIOS DE FRIED	75
4.4.4 Valoración clínica de la fragilidad: EDMONTON	75
4.4.5 Valoración clínica del deterioro cognitivo: MMSE	76
4.4.6 Valoración clínica del estado emocional: YESAVAGE ...	76
4.4.7 Valoración clínica del estado social: DUKE.....	77
4.4.8 Valoración clínica de la calidad de vida: EQ-5D	77
4.4.9 Valoración clínica de la marcha, el equilibrio y la fuerza: Short Physical Performance Battery (SPPB).....	78

4.4.10 Valoración clínica de la marcha, el equilibrio y la fuerza Physical Performance Test (PPT).	81
4.4.11 Valoración clínica para la realización de las actividades básicas de la vida diaria: Índice de Barthel (IB)	83
4.4.12 Valoración clínica para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria: Índice de Lawton y Brody (ILB)	84
4.4.13 Valoración clínica de la marcha y el equilibrio: Tinetti ..	85
4.4.14 Valoración clínica de la marcha funcional: Functional Ambulation Categories (FAC)	86
4.4.17 Extracción sanguínea.....	86
4.4.18 Determinación de proteínas totales plasmáticas: Método de Bradford.....	87
4.4.19 Determinación de proteínas carboniladas en plasma: Western Blotting	89
4.4.20 Determinación de los niveles de BDNF en suero: ELISA	93
4.4.21 Programa de ejercicio multicomponente	97
5. RESULTADOS	103
5.1 PERFIL DE LA MUESTRA.....	105
5.1.1 Sexo.....	105
5.1.2 Edad.....	106
5.1.3 Criterios de fragilidad de Fried y escala de fragilidad de Edmonton	106
5.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	108
5.3 RESULTADOS ANÁLISIS SANGUÍNEOS	109
5.3.1 Parámetros bioquímicos de los participantes	109
5.4 BIOMARCADORES DE FRAGILIDAD DETERMINADOS EN SANGRE	112
5.4.1 Niveles de proteínas oxidadas en plasma	112

5.4.2 Niveles de BDNF en suero.....	113
5.4.3 Niveles de Dímero-D	113
5.6 MEDICIONES FUNCIONALES Y PRUEBAS COGNITIVAS, EMOCIONALES Y SOCIALES EN FRÁGILES	114
5.6.1 Mediciones funcionales.....	114
5.6.2 Pruebas cognitivas, emocionales y sociales	118
5.7 VISITAS AL CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA	122
6. DISCUSIÓN	123
6.1 CONSIDERACIONES GENERALES	125
6.2 FRAGILIDAD Y PROGRAMA DE EJERCICIO MULTICOMPONENTE.....	126
6.3 FRAGILIDAD Y DEPENDENCIA FUNCIONAL.....	129
6.4 FRAGILIDAD Y DETERIORO COGNITIVO. ESTADO SOCIAL Y EMOCIONAL.....	131
6.5 FRAGILIDAD, SARCOPENIA Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICOS.....	134
6.6 FRAGILIDAD Y SISTEMA ENDOCRINO	135
6.7 FRAGILIDAD Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS	137
6.8 FRAGILIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO.....	138
6.9 VISITAS MÉDICO ATENCIÓN PRIMARIA	140
6.10 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	141
7. CONCLUSIONES	145
8. BIBLIOGRAFÍA.....	149
9. ANEXOS.....	181
9.1 ANEXO 1: PLANTILLA DE VALORACIÓN DE LOS RIESGOS DEL HOGAR	183
9.2 ANEXO 2: CRITERIOS DE FRAGILIDAD DE FRIED.....	185
9.3 ANEXO 3: LA ESCALA DE FRAGILIDAD EDMONTON	186
9.4 ANEXO 4: MMSE.....	187

9.5 ANEXO 5: YASEVAGE	189
9.6 ANEXO 6: DUKE.....	190
9.7 ANEXO 7: SISTEMA DESCRIPTIVO EQ-5D	191
9.8 ANEXO 8: ESCALA VISUAL ANALÓGICA EQ-5D	192
9.9 ANEXO 9: VALORACIÓN DE LA MARCHA, EQUILIBRIO Y FUERZA: SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY	193
9.10 ANEXO 10: VALORACIÓN DE LA MARCHA, EL EQUILIBRIO Y LA FUERZA: PHYSICAL PERFORMANCE TEST	194
9.11 ANEXO 11: ÍNDICE DE BARTHEL. VALORA LA REALIZACIÓN DE LAS ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (ABVD).....	197
9.12 ANEXO 12: ÍNDICE DE LAWTON-BRODY. VALORA LA REALIZACIÓN DE LAS ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (AIVD).....	199
9.13 ANEXO 13: VALORACIÓN DE LA MARCHA Y EL EQUILIBRIO: TINETTI.....	201
9.14 ANEXO 14: VALORACIÓN DE LA MARCHA FUNCIONAL: FUNCTIONAL AMBULATION CATEGORIES (FAC)	203
9.15 ANEXO 15: COMITÉS DE ÉTICA	204

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN

Figura 1.1 Proyección poblacional española a largo plazo.....12

Figura 1.2 Teorías del envejecimiento.....15

Figura 1.3 Intervención con personas mayores. VGI.....19

Figura 1.4 Ciclo de la fragilidad.....30

Figura 1.5 Discapacidad, comorbilidad y fragilidad.....31

Figura 1.6 Estrés oxidativo.....39

Figura 1.7 Interacción entre diferentes factores neurotróficos modulados por el ejercicio físico.....49

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Figura 2.1 Material para electroforesis.....65

Figura 2.2 Diagrama de flujo de los sujetos desde el contacto inicial hasta la finalización del estudio.....66

Figura 2.3 Imagen visual de las pruebas de equilibrio, marcha y fuerza de los miembros inferiores. Short Physical Performance Battery (SPPB).....81

Figura 2.4 Esquema electroforesis SDS-PAGE.....91

Figura 2.5 Fases del ELISA para BDNF.....94

Figura 2.6 Elaboración de la recta patrón.....95

3. RESULTADOS

Figura 3.1 Distribución por grupos según el sexo de la muestra....105

Figura 3.2. Criterios de fragilidad de Linda Fried.....107

Figura 3.3 Valores en la escala de fragilidad de Edmonton..... 108

Figura 3.4 Valores de triglicéridos.....111

Figura 3.5 Valores de linfocitos.....112

Figura 3.6 Carbonilación de proteínas plasmáticas..... 113

Figura 3.7 Diferencias en el Dímero-D.....114

Figura 3.8 Diferencias de puntuación en la “Short Physical Performance Battery (SPPB).....116

Figura 3.9 Diferencias de puntuación en el Índice de Lawton.....116

Figura 3.10 Diferencias de puntuación en el “Physical Performance Test (PPT).....117

Figura 3.11 Diferencias de puntuación del Índice de Barthel.....117

Figura 3.12 Diferencias de puntuación del Tinetti.....118

Figura 3.13 Diferencias en la Escala Mini-Mental State Examination (MMSE).....120

Figura 3.14 Diferencias de puntuación en la Escala de apoyo percibido de Duke.....120

Figura 3.15 Diferencias de puntuación en el test de Yesavage.....121

Índice de figuras

Figura 3.16 Diferencias de puntuación en el test EQ5D.....121

Figura 3.17 Diferencias de puntuación en las visitas al centro de atención primaria.....122

ÍNDICE DE TABLAS

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 1.1 Características necesarias para una definición de fragilidad válida.....23-24

Tabla 1.2 Lista de variables utilizadas por el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento para construir el índice de fragilidad....24-26

Tabla 1.3 Criterios de fragilidad Linda Fried.....27

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Tabla 2.1 Características basales de los participantes.....59-61

Tabla 2.2 Características antropométricas de los participantes: Efectos del programa de ejercicio multicomponente.....73

Tabla 2.3.A Características del programa de ejercicio multicomponente.....98

Tabla 2.3.B. Representación del programa de ejercicio multicomponente.....101

3. RESULTADOS

Tabla 3.1 Edad media de los grupos.....106

Tabla 3.2 Media de los criterios de fragilidad de Fried y de la escala de fragilidad de Edmonton.....107

Tabla 3.3 Medias antropométricas.....109

Tabla 3.4 Medias de los parámetros bioquímicos.....110-111

Índice de tablas

Tabla 3.5 Media de los valores obtenidos en las mediciones funcionales.....115

Tabla 3.6 Media de los valores cognitivos, emocionales y sociales.119

ABREVIATURAS

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

Nomenclatura (Castellano)	Símbolo	Nomenclature (English)
Actividades básicas de la vida diaria	ABVD	Basic activities of daily living
Actividades instrumentales de la vida diaria	AIVD	Instrumental activities of daily living
Albúmina Suero bovino	ASB	Bovine serum albumin
Factor neurotrófico derivado del cerebro	BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
Estudio de la salud cardiovascular	CHS	Cardiovascular health study
Estudio canadiense de salud y envejecimiento	CSHA	Canadian Study of Health and Aging
Desviación estándar	DE	Standard deviation
Absorciometría de rayos X de energía dual	DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
Dehidroepiandrosterona	DHEA	Dehydroepiandrosterone
2 4-Dinitrofenilhidrazina	DNPH	2 4-Dinitrophenylhydrazine
Ácido etilendiaminetetraacético	EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas	ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
Escala de calidad de vida	EQ-5D	EuroQol quality of life scale

Abreviaturas

EuroQol		
Escala visual analógica de EQ-5D	EVA	Visual analog scale of EQ-5D
Categorías de ambulaci3n funcional	FAC	Functional Ambulation Categories
Frecuencia cardiaca	FC	Heart rate
Gramo	g	Gram
Escala de deterioro cognitivo global	GDS-FAST	Scale of global cognitive decline
Hormona de crecimiento	GH	Growth hormone
Glutaci3n reducido	GSH	Reduced Glutathione
Glutaci3n oxidado	GSSG	Oxidized glutathione
4-Hidroxi-2,3-nonenal	HNE	4-Hidroxi-2,3-nonenal
Radical hidroxilo	HO•	Hidroxyl Radical
Enzima peroxidasa de rábano	HRP	Horseradish peroxidase enzyme
Factor de crecimiento insulínico tipo 1	IGF-1	Insulin-like growth factor 1
Interleuquina 6	IL-6	Insulin-like growth factor 1
Índice de masa corporal	IMC	Body Mass Index
Instituto Nacional de Estadística	INE	National Statistics Institute
Lipoproteína de baja densidad	LDL	Low density lipoprotein
Miliamperio	mA	Miliamper
Malondialdehído	MDA	Malondialdehyde
Miligramo	mg	Miligram

Mililitro	mL	Mililiter
Milimolar	mM	Milimolar
Mini-Mental State Examination	MMSE	Mini-Mental State Examination
Número muestral	n	Sample number
Factor de crecimiento nervioso	NGF	Nerve growth factor
Neurotrofina	NT	Neurotrophin
8-Hidroxi-2'desoxi guanosina	8-OXOdg	8-Hydroxy-2-deoxyGuanosine
Organización Mundial de la Salud	OMS	World health organization
Gel de poliacrilamida	PAGE	Polyacrylamide gel
Fosfato tampón salino+Tween	PBS-T	Phosphate buffered saline+Tween
Proteína C reactiva	PCR	C-Reactive protein
Prueba de rendimiento físico	PPT	Physical performance test
Fluoruro de polivilideno	PVDF	Polivinil difluoride
Radical alquílico	R•	Alkyl Radical
Repetición máxima	RM	Repetition maximum
Radical alcóxido	RO•	Alkoxy Radical
Radical peróxido	ROO•	Peroxyl Radical
Especies reactivas de oxígeno	ROS	Reactive oxygen species
Dodecil sulfato sódico	SDS	Sodium dodecyl sulfate
Batería de rendimiento	SPPB	Short physical performance

Abreviaturas

físico corto		battery
N,N,N',N'- Tetramethylethylenediamine	TEMED	Tetramethylethylenediamine
3,3',5,5'- tetrametilbencidina	TMB	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine
Factor de necrosis tumoral α	TNF α	Tumor necrosis factor alpha
Tirosín quinasa	TrK	Tyrosine kinase
Levantar y caminar	TUG	Timed-up-and-go
Valoración geriátrica integral	VGI	Integral geriatric valuation
Velocidad de la marcha	VM	Walking speed
Volumen/Volumen	v/v	Volume/Volume
Microlitro	μ L	Microliter

1. RESUMEN

RESUMEN

La población española, al igual que la occidental, ha experimentado un progresivo envejecimiento en las últimas décadas. Este fenómeno demográfico se debe principalmente a un aumento significativo de la esperanza de vida y a una disminución importante de la fecundidad. De este modo, las previsiones epidemiológicas sitúan la población mayor de 65 años para el año 2050 en un porcentaje superior al 30%, lo que supone más de 2000 millones de personas mayores a nivel mundial.

El envejecimiento supone un reto para los sistemas de salud actuales ya que la población mayor de 65 años contribuye, en un porcentaje muy significativo, al gasto sanitario. A medida que la expectativa de vida aumenta, también lo hacen las enfermedades asociadas al envejecimiento. Tras años intentando mejorar la expectativa de vida debemos centrar nuestros esfuerzos en alargar la calidad de vida.

Se considera que la expresión más problemática del envejecimiento poblacional es la condición clínica de la fragilidad ya que una parte importante del colectivo de personas mayores presenta criterios de fragilidad. Aproximadamente, un cuarto de las personas mayores de 85 años se estima que son frágiles. La fragilidad es un síndrome geriátrico caracterizado por un aumento de la vulnerabilidad a las agresiones externas, como resultado de una alteración de las reservas fisiológicas de múltiples sistemas, lo cual origina dificultades para mantener la homeostasis.

El síndrome de fragilidad cursa con una disminución de la masa magra, fuerza muscular, resistencia, velocidad de la marcha, así como de la actividad física. La fragilidad dificulta la adaptación del

anciano a su entorno e incrementa su vulnerabilidad a traumas y/o enfermedades agudas. El incremento de esta vulnerabilidad contribuye al aumento de la incidencia de caídas y del riesgo de discapacidad, institucionalización, hospitalización y muerte.

La evidencia de la importancia de la fragilidad en ancianos deriva de un influyente estudio prospectivo de diez años de duración realizado en América. La principal causa de muerte en este estudio fue la fragilidad (28%); el resto fue el fallo orgánico (21%), el cáncer (19%), la demencia (14%), así como otras causas (15%). El papel de la fragilidad como predictora de muerte y, lo que es incluso más importante, de discapacidad, es la que otorga a este síndrome un papel fundamental en la investigación tanto básica como clínica. En geriatría se considera que la discapacidad empeora la calidad de vida del paciente mucho más que la enfermedad. Además, se sabe que la mayor parte del gasto sanitario se emplea en atender a la discapacidad ya que ésta, eventualmente, desemboca en dependencia. En el estudio ESTHER de cohortes, publicado en el año 2016, en el que se establece la asociación entre fragilidad y coste sanitario, se concluye que la fragilidad está asociada a un aumento significativo del mismo. El coste medio anual de un paciente frágil es de 3.600 €, mientras que el gasto en el paciente robusto (no frágil) es de 650€. Estos datos demuestran la importancia clínica de la fragilidad y la necesidad de desarrollar programas de intervención para prevenirla o revertirla. Tal y como hemos comentado, la identificación del adulto mayor frágil es de suma importancia porque este estado funcional antecede al de dependencia y sobre él se puede intervenir para retrasar dicha transición. El estado de dependencia tiene consecuencias muy negativas sobre la calidad de vida de sujeto y, de nuevo, sobre el

sistema sanitario pues el coste por paciente se multiplica por cuatro cuando el nivel de dependencia de una persona pasa de ser leve a muy grave (14.200€) y este gasto se mantiene hasta la muerte del sujeto.

Por este motivo, el desarrollo de intervenciones para reducir la prevalencia o severidad de la fragilidad va a reportar importantes beneficios tanto para el individuo y sus familiares como para la sociedad. Se hace necesario, por tanto, diagnosticar las situaciones que preceden a la discapacidad para posibilitar una intervención temprana sobre la misma.

Los criterios de fragilidad más utilizados son los definidos por Linda Fried: pérdida involuntaria de peso en el último año, sentimiento de agotamiento general referido por el propio paciente, lentitud de la marcha, bajo nivel de actividad física y disminución de la fuerza de agarre. Por otra parte, la fragilidad está relacionada con biomarcadores del sistema neuroendocrino, inmunológico, cardiovascular, músculo-esquelético y metabólico.

La fragilidad identifica un subgrupo de alto riesgo y ofrece un valor predictivo mayor que la enfermedad crónica para los resultados adversos a edades avanzadas. Muy importante, la fragilidad es reversible en las etapas iniciales. Un individuo frágil puede llegar a ser robusto (no frágil) si se detecta la fragilidad y se trata en la aparición. Hay estudios que exploran los beneficios del ejercicio en adultos mayores frágiles, pero las recomendaciones sobre el diseño apropiado de un protocolo de ejercicio para maximizar sus efectos beneficiosos son todavía escasas. Como se publicó recientemente en “The Lancet”, los efectos de las intervenciones de ejercicio no son concluyentes y no muestran evidencias contundentes de efectividad. Un factor que explica este hecho es la diferencia en los resultados evaluados

(principalmente los determinantes físicos y las habilidades funcionales) entre los estudios. En comparación con las intervenciones control, el ejercicio físico ha demostrado mejorar los resultados en una batería de rendimiento físico (SPPB), incluida la velocidad de la marcha, en los ancianos frágiles. Sin embargo, los resultados no son concluyentes para los resultados de resistencia, y no se ha observado ningún efecto en el estado funcional, las actividades de la vida diaria (AVD), variables bioquímicas y el estado psicosocial. Además, en la mayoría de los estudios, la fragilidad no se determina tras las intervenciones.

Por lo tanto, el principal objetivo de nuestro estudio fue determinar si un programa de ejercicio multicomponente (PEM) mejora la fragilidad, la funcionalidad, el estado cognitivo y emocional, las redes sociales y los marcadores biológicos de fragilidad, en comparación con una población controlada que no siguió el programa. La intervención tuvo una duración diaria de 65 minutos, fue realizada 5 días por semana durante 24 semanas. La suplementación nutricional se ha asociado con mejoras en el rendimiento físico en adultos mayores frágiles. Para evitar su influencia, en nuestro estudio se controlaron los suplementos de proteína-calorías y vitamina D.

Se seleccionaron a 100 hombres y mujeres sedentarios, con una velocidad de la marcha inferior a 0.8 metros por segundo y frágiles (cumpliendo al menos 3 de los criterios de fenotipo de fragilidad establecidos Linda Fried). Los participantes fueron aleatorizados a un PEM supervisado (n=51, edad = 79.5, DE 3.9) que incluyó ejercicios de propiocepción, aeróbicos, de fuerza y estiramientos, o a un grupo control (n = 49, edad = 80.3, DE 3.7). La intervención fue realizada por 8 fisioterapeutas y/o enfermeras

experimentados. Los participantes fueron atendidos en dos centros de atención primaria rurales: Sollana y Carcaixent.

Nuestro PEM revierte la fragilidad (el número necesario a tratar para recuperar la robustez, en sujetos con una asistencia al 50% de las sesiones de entrenamiento, fue de 3.2) y mejora variables funcionales tales como: Barthel (grupo entrenado 91.6 DE 8.0 vs 82.0 DE 11.0 grupo control), Lawton y Brody (grupo entrenado 6.9 DE 0.9 vs 5.7 DE 2.0 grupo control), Tinetti (grupo entrenado 24.5 DE 4.4 vs grupo control 21.7 DE 4.5), batería de rendimiento físico (grupo entrenado 9.5 DE 1.8 vs 7.1 DE 2.8 grupo control) y prueba de rendimiento físico (grupo entrenado 23.5 DE 5.9 vs grupo de control 16.5 DE 5.1) así como determinaciones de redes cognitivas, emocionales y sociales: mini-examen del estado mental (grupo entrenado 28.9 DE 3.9 vs 25.9 grupo control DE 7.3), escala de depresión geriátrica de Yesavage (grupo entrenado 2.3 DE 2.2 vs 3.2 DE 2.0 grupo de control), escala de calidad de vida EuroQol (grupo entrenado 8.2 DE 1.6 vs 7.6 DE 1.3 grupo de control) y apoyo social de Duke (grupo entrenado 48.5 DE 9.3 vs 41.2 DE 8.5 grupo de control). Este programa también reduce el número de visitas al médico de atención primaria (grupo entrenado 1.3 DE 1.4 vs 2.4 DE 2.9 grupo de control) y a una mejora significativa en los biomarcadores de fragilidad. En este sentido estudiamos si la fragilidad se relacionaba con un biomarcador asociado al deterioro cognitivo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Se midieron los niveles en suero de BDNF mediante ELISA y se compararon posteriormente dichos niveles entre grupo control y grupo entrenado, antes y después de 6 meses de intervención. Al comienzo del estudio, los valores medios de BDNF (ng/ml) fueron similares entre el grupo control: 90.5

(DE 40.9), y el grupo de intervención: 89.9 (DE 36.7). Al final del estudio se encontró un aumento en los niveles en suero de BDNF en el grupo que siguió el PEM, 97.1 (DE 38.1). El grupo control no mostró ningún cambio en este parámetro 90.7 (DE 38.5). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Al estudiar los niveles de proteínas carboniladas en plasma, pudimos observar que éstos fueron significativamente más bajos después de seis meses de intervención con nuestro protocolo de ejercicio al compararlo con el grupo control. Este parámetro de estrés oxidativo incrementó de forma significativa en el grupo control después de los seis meses de intervención. Este incremento no se produjo en los individuos frágiles entrenados ($p=0.05$). El incremento en la carbonilación de proteínas plasmáticas después de seis meses expresado como unidades arbitrarias fue 0.68 (DE 0.29) para el grupo control en comparación con un valor de 0.05 (DE 0.09) para el grupo intervención.

En cuanto a los niveles del dímero D, un marcador de coagulación, se encontró una disminución significativa ($p=0.02$) después del PEM. Al inicio del estudio, los valores medios de dímero D (mg/L) fueron 1.2 (DE 1.1) en el grupo intervención y 0.8 (DE 0.8) en el grupo control. Al final del estudio, se encontró una disminución en el dímero D en el grupo entrenado 0.8 (DE 0.7), pero no se registraron cambios en el grupo de control 0.8 (DE 0.8).

En las medidas antropométricas, aunque no encontramos diferencias en el índice de masa corporal, sí que encontramos una disminución en los valores de la circunferencia abdominal y en la masa grasa en los individuos frágiles que siguieron el programa de ejercicio. Asimismo, encontramos una diferencia significativa en la

masa magra entre los grupos tras la intervención. Éstas determinaciones se realizaron mediante impedancia bioeléctrica (Tanita BC-601).

Finalmente, también analizamos los parámetros bioquímicos en sangre siguiendo protocolos estándar del Hospital de la Ribera. El valor medio de los triglicéridos en sangre fue significativamente menor en el grupo que siguió el PEM cuando se comparó con el grupo control (grupo entrenado 109.4 DE 42.5 vs grupo control 135.1 DE 74.5). También encontramos que el número de linfocitos fue mayor en el grupo que siguió el PEM en comparación con el grupo control (grupo entrenado 2.2 DE 0.8 vs grupo control 1.8 DE 0.5).

La principal conclusión de esta tesis doctoral es que nuestra intervención con ejercicio multicomponente revierte la fragilidad y mejora la cognición, las relaciones emocionales y las redes sociales en una población controlada de adultos mayores frágiles que viven en la comunidad.

El adulto mayor prefiere sentirse saludable a vivir muchos años. Los resultados de esta tesis pueden impactar favorablemente en la calidad de vida de los adultos mayores ya que la implantación de nuestro PEM a gran escala permitiría amortizar en beneficio personal, social, económico y médico nuestra intervención.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ENVEJECIMIENTO

2.1.1 Concepto

Actualmente no disponemos de una definición aceptada de manera universal del concepto de envejecimiento. Denham Harman lo define como la acumulación progresiva de cambios en el organismo con el tiempo (*Harman D., 2001*). Este deterioro lleva a modificaciones morfológicas y fisiológicas suponiendo una disminución de la capacidad adaptativa en cada órgano y tejido, provocando el aumento de probabilidad de enfermedad y muerte del individuo.

Por otro lado, Bernard Strehler, lo define a través de cuatro condiciones (*Strehler B.L., 1985*):

- El envejecimiento es **universal**, es decir, el envejecimiento debe darse en mayor o menor medida en todos los individuos de una misma especie.
- El envejecimiento es **intrínseco**, las causas que lo provocan son de origen endógeno, no dependiendo de factores externos.
- El envejecimiento es **progresivo**, se dan de manera paulatina lo largo de la vida.
- El envejecimiento es **deletéreo**, se considera un proceso de envejecimiento a todo fenómeno que es dañino.

En los países desarrollados, debido al aumento de la esperanza de vida y la disminución de la tasa de fecundidad, las personas mayores de 60 años están aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo de edad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las

políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico, pero también es un reto para la sociedad, ya que debe adaptarse para mejorar la salud, la capacidad funcional y la participación social de las personas mayores. Dentro de un mismo país existen desigualdades. En España, la esperanza de vida al nacer ha ido aumentando progresivamente con los años. En el periodo 1994-2016 (cifras provisionales), el horizonte de años de vida a los 65 años de los hombres y de las mujeres ha aumentado en 3,2 años y en 3,0 años respectivamente (Instituto nacional de estadística (INE, 2016). Según el instituto nacional de estadística (INE), El porcentaje de población de 65 años y más, que actualmente representan el 18,7%, alcanzaría el 25,6% en 2031 y el 34,6% en 2066 (INE, 2016), debido a un envejecimiento de la población, tal y como se muestra en la Figura 1.1.

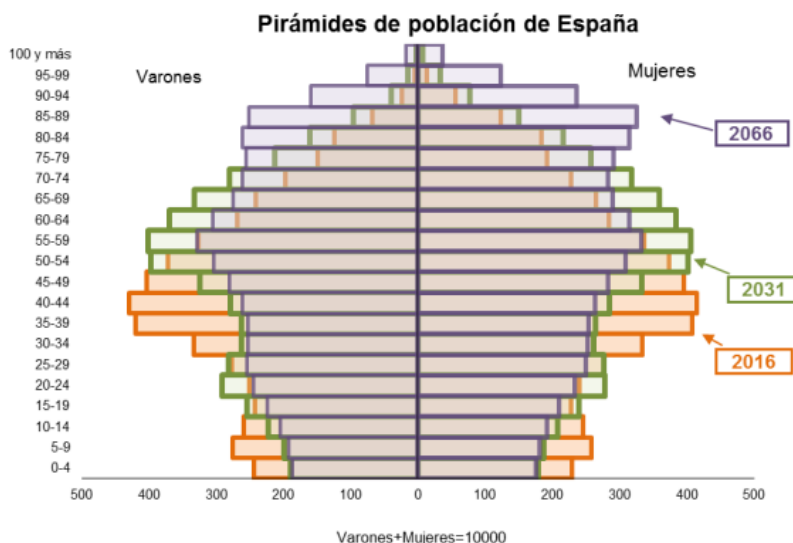


Figura 1.1 Proyección poblacional española a largo plazo (INE, 2016)

Este envejecimiento de la población está relacionado con el desarrollo científico y con los avances en salud pública y en la nutrición. Actualmente se plantea que, si lo importante es vivir más años, es esencial que estos transcurran con la mejor calidad de vida. Esta problemática ha adquirido una primordial importancia y se ha convertido en un factor decisivo en las investigaciones médicas y sociales (*Mussol J., 2002*).

2.1.2 Tipos de envejecimiento

El envejecimiento humano se divide en dos subtipos de envejecimiento: el envejecimiento primario y el envejecimiento secundario (*Mañas R., 2001*).

- El envejecimiento **primario** hace referencia a los cambios observados con la edad, los cuales son inevitables y no están relacionados con la presencia de enfermedad. Su investigación se centra en los mecanismos genéticos, moleculares y celulares que intervienen en el proceso del envejecimiento (*Finch C.E. y Tanzi R.E., 1997; Halliwell B., 2000*).
- El envejecimiento **secundario** hace referencia a los cambios producidos por fenómenos externos, que se dan a lo largo de la vida interaccionando con los mecanismos y cambios propios del envejecimiento primario y produciendo el llamado “envejecimiento habitual”. Los problemas crónicos de salud y las dificultades para mantener la homeostasis del medio interno son característicos de este envejecimiento. Es difícil establecer su curso normal ya que no se correlacionan con la edad. Su investigación abarca la causa, prevención, desarrollo, manifestación, pronóstico y tratamiento de la enfermedad, así

como lo relacionado con hábitos y estilos de vida saludable
(*De la Fuente C., 2001*).

La característica fundamental de estos dos tipos de envejecimiento es la pérdida de la reserva funcional del individuo, condicionando una mayor susceptibilidad ante agresiones externas, tras disminuir los mecanismos de respuesta y la eficacia para mantener la homeostasia (*Hayflick L., 2000*). La susceptibilidad es mayor según se va perdiendo la reserva funcional, aumentando la posibilidad de una pérdida de función y, por último, de discapacidad y dependencia (*Buchner D.M. y Wagner E.H., 1992; Mañas R., 2001*).

2.1.3 Teorías de envejecimiento

A lo largo del tiempo, han existido diversas teorías para dar una explicación al fenómeno del envejecimiento (Figura 1.2). Actualmente, no se conocen exactamente las causas que lo provocan. La dificultad para consensuar una definición ha supuesto que se hayan postulado diversas teorías. Sin embargo, no hay una única aceptada y cada una de ellas aporta una explicación a dicho proceso.

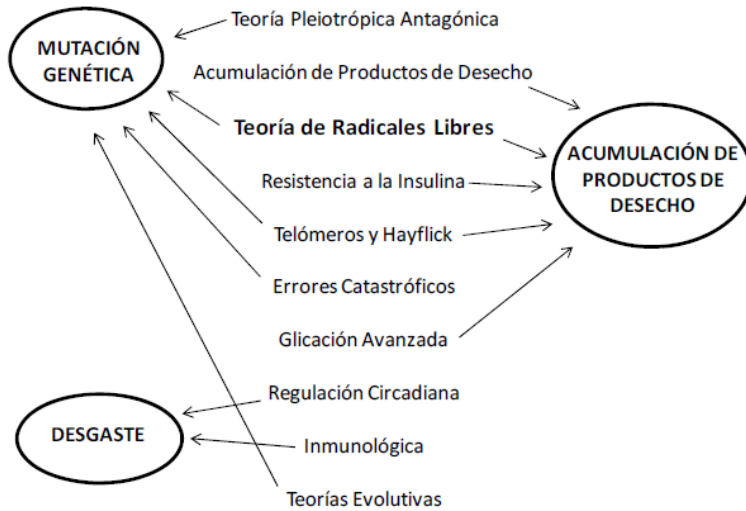


Figura 1.2 Teorías del envejecimiento (Viña J. et al., 2007)

En esta tesis nos basamos en la teoría de los radicales libres de envejecimiento.

➤ Teoría de los Radicales Libres de Envejecimiento

Esta teoría propone que los radicales libres derivados de oxígeno son los responsables del daño oxidativo asociado a la edad (Harman D., 1956). Los sistemas antioxidantes no son capaces de hacer frente a todas las especies reactivas de oxígeno (ROS) que se generan a lo largo de la vida de la célula, produciendo un desequilibrio entre las especies oxidantes y los antioxidantes.

Hay numerosas evidencias a favor de esta teoría. Los animales viejos presentan mayores niveles de oxidación que los jóvenes (Stadtman E.R., 1992; Sohal R.S., 1993). Este hecho sugiere una mayor tasa de producción de ROS por parte de los organismos viejos. Se ha demostrado una relación inversamente proporcional entre la tasa

de producción de radicales libres y el daño oxidativo con respecto a la esperanza de vida máxima.

Otros artículos que demuestran esta teoría como la causa del envejecimiento muestran que mediante la administración de antioxidantes han logrado un aumento de la esperanza de vida media en una especie (*Miquel J. et al., 1980; Viña J. et al., 1992; Orr W.C. y Sohal R.S., 1994; Ishii N. et al., 2004*).

Por otra parte, los radicales libres de oxígeno y los peróxidos son generados de manera continua en la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Entre el 1-2% de los electrones que circulan a través de la cadena de transporte mitocondrial, no llegan a reducir el oxígeno dando lugar a agua, sino a especies reactivas del oxígeno (*Boveris A. y Chance B.C., 1973; Chance B. et al., 1979*). Tras lo mencionado, Miquel y colaboradores presentan la “*Teoría Mitocondrial del Envejecimiento Celular*” (*Miquel J. et al., 1980*), en la cual se sugiere que el envejecimiento es resultado del ataque de los radicales libres de oxígeno al genoma mitocondrial en células postmitóticas. Las mitocondrias de las células postmitóticas consumen O₂ a velocidades altas, liberando entonces radicales de oxígeno que exceden la capacidad de las defensas antioxidantes celulares (*Miquel J. y Fleming J. 1986*).

De este modo, diversos autores han comprobado que las mitocondrias de los animales viejos producen más radicales libres que las mitocondrias de los jóvenes (*Sohal R.S. et al., 1990; Sastre J. et al., 1996*).

Tanto la Teoría de Radicales Libres de Envejecimiento, como la Teoría Mitocondrial de Envejecimiento tienen una característica muy interesante y es que dejan espacio a la intervención con antioxidantes para retrasar este proceso.

Actualmente, desde nuestro laboratorio, se ha propuesto la “teoría de la alteración en la señalización celular de envejecimiento”, que intenta matizar las dos anteriores (*Viña J. et al., 2013*). Esta teoría postula que los radicales libres son causa del envejecimiento en la medida que alteran el funcionamiento normal de las vías de señalización celular. Si las células afrontan el estrés causado por dosis leves de ROS, se originará una adaptación no produciendo ningún daño. Por tanto, el envejecimiento, aparecerá como consecuencia de una alteración de toda la red de señalización celular en la que están implicados los radicales libres.

2.1.4 Valoración geriátrica integral

Las características del paciente geriátrico, en el que nos encontramos con los aspectos del envejecimiento fisiológicos y las diferentes formas de presentación de la enfermedad, hace necesaria la aplicación de un sistema especial de valoración (*Rubenstein L.Z., 1987*). La valoración geriátrica integral (VGI) surge como una respuesta a las necesidades del anciano que se escapan a la valoración clínica tradicional (anamnesis y exploración física).

Es un proceso diagnóstico dinámico y estructurado que permite detectar y cuantificar los problemas, necesidades y capacidades del anciano en las esferas clínica, funcional, mental y social permitiendo elaborar una estrategia interdisciplinar de intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo, con el fin de

optimizar los recursos y lograr el mayor grado de independencia y, en definitiva, calidad de vida (*Rubenstein L.Z., 1987*).

La VGI incluye cuatro esferas: la clínica, la mental, la social, y la funcional, que enlazadas, configuran la imagen real de salud del anciano (Figura 1.3).

Los principales medios que influyen en una correcta valoración son la anamnesis, la exploración física y una serie de instrumentos llamados “escalas de valoración” que facilitan la detección y seguimiento de problemas, así como la comunicación entre los pacientes que atienden al mayor (*Ariño S. y Benavent R., 2002*).

En un estudio descriptivo transversal se analizaron las principales escalas de valoración empleadas en 39 servicios de geriatría y cuidados geriátricos de España (*Abizanda P. et al., 2000*). Se concluyó que todos los servicios empleaban escalas de valoración funcional y mental, pero no se sabía decir cuáles eran las óptimas a emplear. Las escalas más empleadas en cuanto a la valoración funcional fueron el “Índice de Barthel” (*Mahoney F.I. y Barthel D.W., 1965*) y el “Índice de Katz” (*Katz S. et al., 1963*) para las ABVD (Actividades básicas de la vida diaria), y el “índice de Lawton” (*Lawton M.P. y Brody E.M., 1969*) para las AIVD (Actividades instrumentales de la vida diaria). Y para la valoración mental la escala más empleada fue “Mini-Mental State Examination” (MMSE) (*Folstein M.F. et al., 1975*).



Figura 1.3 Intervención con personas mayores. VGI

2.2 EJERCICIO FÍSICO

Se suelen emplear como sinónimos los conceptos de “ejercicio físico”, “actividad física” y “deporte”, pero hay diferencias importantes entre ellos. Con el término “actividad física”, englobamos a cualquier movimiento voluntario y fisiológico del cuerpo, como beber agua, comer, escribir, etc. La actividad física implica un gasto energético mayor que el gasto metabólico basal.

En cuanto al “ejercicio físico” se considera la actividad física, no competitiva ni reglada, teniendo la cualidad de que se puede programar, dosificar y adecuarse a las características, necesidades y objetivos del individuo. Se realiza con objeto de obtener un desarrollo físico y/o psíquico armónico, como actividad educativa, juego, para mantener la salud o con fines terapéuticos.

Consideramos “deporte” a cualquier actividad física con reglas, competitiva, profesionalizada, y que tiene como objetivo ganar al adversario (*Ortega E. et al., 1999*).

Los beneficios del ejercicio físico en el envejecimiento, específicamente en la fragilidad han sido objeto de estudio en investigaciones científicas. Se ha demostrado como un incremento del ejercicio físico en el anciano produce una disminución del riesgo de mortalidad, enfermedades crónicas, deterioro cognitivo y funcional. Esta relación inversamente proporcional entre actividad y riesgo de muerte indica que cualquier tipo de ejercicio es mejor que no hacer nada (*Cotman C.W. et al., 2002; Holloszy J.O., 1997*).

2.2.1 Efectos del ejercicio físico

Desde hace mucho tiempo se conoce los efectos beneficiosos del ejercicio físico moderado. Se han desarrollado estudios prospectivos a largo plazo, desde los años 50 con la publicación de Morris (*Morris J.N. et al., 1953*) y en los años 70 con la publicación de Paffenbarger (*Paffenbarger R.S. et al., 1975 y 1978*), evaluando el riesgo de muerte en relación con diferentes patologías asociadas con la inactividad física (*Powell K.E. et al., 1987; Berlin J.A. et al., 1990; Lee I.M. et al., 1995; Blair S.N. et al., 2001*).

Un estudio realizado por Myers y colaboradores demuestra que un aumento de la cantidad de actividad física semanal de 1000 Kcal disminuye el riesgo de mortalidad un 20%. Esta actividad equivale a una hora de caminata, cinco días a la semana, a una intensidad moderada (*Myers J. et al., 2004*). Otros estudios como el de Warburton y colaboradores demuestran que una actividad física con un menor consumo energético provoca efectos beneficiosos en

personas mayores y con baja condición física (*Warburton D.E. et al., 2006*).

La intensidad del ejercicio físico puede condicionar sus beneficios sobre la salud. Si se realiza ejercicio físico de baja intensidad, tal como las “caminatas” (2-4 METs), se deben de mantener durante 60 minutos al día. Por el contrario, cuando son ejercicios de alta intensidad como la natación (6-8 METs) la duración de éste se puede reducir a 30 minutos al día (3 días a la semana) (*Warburton D.E. et al., 2006*). Las características de los sujetos determinan un programa de entrenamiento u otro.

El ejercicio físico hasta el agotamiento en sujetos desentrenados provoca daños en la célula muscular, así como reacciones inflamatorias (*Armstrong R.B. et al., 1983*). Este daño produce un aumento en la generación de los radicales libres en el proceso de contracción muscular, pudiendo prevenirse con una optimización de la dieta y suplementando con nutrientes antioxidantes (*Jackson M.J., 1987; Viña J. et al., 2000*). Los radicales libres están relacionados en los procesos fisiológicos como el envejecimiento, así como enfermedades tales como patología cardiovascular, inflamación y enfermedad pulmonar (*Gómez-Cabrera M.C. et al., 2008*). Mediante el ejercicio físico aumenta la neurogénesis, así como la capacidad de aprender y conservar las habilidades cognitivas (*Cotman C.W. et al., 2002*). El ejercicio físico aumenta la plasticidad del cerebro (*Cotman C.W. et al., 2002*), mejora la memoria y la capacidad de aprendizaje (*Van Praag H. et al., 1998*), previniendo la pérdida de funciones cognitivas.

2.3 FRAGILIDAD

2.3.1 Concepto

Son muchos los investigadores que consideran que la sociedad debe de asistir a la mejora de la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, mejorando su calidad de vida, su seguridad y su integración (*Abizanda P. et al., 2011*).

El concepto de fragilidad surge por la necesidad de explicar la manera de envejecer y la búsqueda de términos para saber identificar la capacidad funcional reducida y con ello el riesgo de dependencia. Etimológicamente el termino frágil proviene del francés “*frêle*” que significa poco resistente, y del latín “*fragilis*” que significa que se rompe con facilidad (*Afilalo J., 2011*).

Estudios que tienen como objeto la definición de fragilidad, nos encontramos, por un lado, los que definen un fenotipo de fragilidad centrado en la afectación de los sistemas, entre los que incluyen pérdida de peso, debilidad muscular, baja actividad física y lentitud al caminar (*Fried L.P. et al., 2001*); y los que se basan en la teoría del acúmulo de déficits relacionados con la salud mediante la cuantificación de las discapacidades, comorbilidad, y medidas de parámetros bioquímicos (*Rockwood K., 2007*).

En los últimos años se ha generado un interés por la fragilidad, ya que los sujetos frágiles tienen un riesgo elevado de dependencia y de muerte. En el estudio de Abizanda y colaboradores demostraron que la fragilidad pronostica la mortalidad (*Abizanda P., 2012*). Los autores diferenciaron dos grupos de análisis: frágiles y no frágiles. Fallecieron, a los 10 años después del seguimiento, el 84% del grupo

etiquetado como frágiles frente al 33% del grupo no frágil (*Ottenbacher K.J., 2009*).

La fragilidad ha llegado a ser el principal factor de riesgo para la discapacidad en la población mayor (*Fried L.P., 2001; Ensrud K.E., 2009; Avila-Funes J.A., 2008; Abizanda P., 2012*).

Una correcta definición de fragilidad debe incluir las siguientes características (Tabla 1.1):

1. Validez de contenido.
- Incluye múltiples determinantes.
- Es dinámica.
- Puede sustituir a definiciones validas previamente.
- Es válida en varios contextos clínicos.
- Puede ser adaptada en programas computacionales.
2. Validez de constructo.
- Es más común en mujeres que en hombres.
- Es más común a mayor edad.
- Se relaciona con la discapacidad.
- Se relaciona con la comorbilidad y la autopercepción de salud.
3. Validez de criterio.
- Predice mortalidad.
- Predice desenlaces adversos (caídas, disminución de funcionalidad, delirium...)
- Predice la edad a la cual las personas serian frágiles.

- Aplicable a distintas escalas, tanto estudios de laboratorio como clínicos.

Tabla 1.1 Características necesarias para una definición de fragilidad válida

Aunque tanto la evaluación como el concepto de fragilidad siguen en fase de revisión, ésta es definida por Linda Fried y colaboradores como: *“el estado fisiológico caracterizado por un aumento de la vulnerabilidad a las agresiones externas, como resultado de una disminución de las reservas fisiológicas de múltiples sistemas, lo cual origina dificultades para mantener la homeostasis”* (Fried L.P. et al., 2001).

Por otro lado, Rockwood y colaboradores en el *“Canadian Study of Health and Aging”* (CSHA) consideran la fragilidad como una acumulación de déficits (Tabla 1.2) (Rockwood K. et al., 2005).

Cambios en las actividades de la vida diaria	Cambios de humor	Ataque parcial, generalizado o síncope
Problemas en cabeza y cuello	Sentirse triste, melancólico, deprimido	Dolor de cabeza
Pobre tono muscular en el cuello	Antecedentes del estado de ánimo depresivo	Problemas cerebrovasculares
Bradínesia facial	Cansancio todo el tiempo	Antecedentes de accidentes cerebrovasculares

Problemas para vestirse	Depresión clínica	Antecedentes de diabetes mellitus
Problemas con el baño	Cambios en el sueño	Hipertensión arterial
Problemas para llevar a cabo el aseo personal	Inquietud	Pulso periférico
Incontinencia urinaria	Cambios de memoria	Problemas cardiacos
Problemas para ir al baño	Deterioro de la memoria a corto plazo	Infarto de miocardio
Dificultades importantes	Deterioro de la memoria a largo plazo	Arritmia
Problemas rectales	Cambios en el funcionamiento mental general	Insuficiencia cardíaca
Problemas gastrointestinales	Inicio de síntomas cognitivos	Problemas pulmonares
Problemas para cocinar	Enturbiamiento o delirio	Problemas respiratorios
Problemas de succión	Características paranoicas	Antecedentes de enfermedad tiroidea
Problemas saliendo solo	Antecedente relevante para el deterioro cognitivo o pérdida	Problemas de tiroides

Movilidad deteriorada	Antecedentes familiares relevantes para el deterioro o pérdida cognitiva	Problemas de la piel
Problemas músculo esqueléticos	Vibración alterada	Enfermedad maligna
Bradicinesia de las extremidades	Temblor en reposo	Problemas en el pecho
Falta de tonicidad muscular en las extremidades	Temblor postural	Problemas abdominales
Problemas de coordinación en las extremidades	Temblor intencional	Presencia de reflejo de nariz
Mala coordinación del tronco	Historia de la enfermedad de Parkinson	Presencia de reflejo palmoplantar
Mala capacidad para mantener la postura	Antecedentes familiares de enfermedades degenerativas	Otros antecedentes médicos
Patrón de marcha irregular	Convulsiones parciales complejas	
Caídas	Convulsiones generalizadas	

Tabla 1.2 Lista de variables utilizadas por el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento para construir el índice de fragilidad CSHA de 70 ítems

Los criterios establecidos por Linda Fried y colaboradores en el *Canada Health Study* (Fried L.P. et al., 2001), son los más aceptados para la evaluación de la fragilidad (Tabla 1.3). Consiste en un modelo enfocado a la fragilidad física evaluando los distintos dominios: pérdida de peso, baja actividad física, cansancio, debilidad muscular y movilidad. La presencia de al menos tres de los cinco criterios supone que el sujeto sea considerado frágil. Se considera prefrágil en el caso de que cumpla con uno o dos de ellos.

CRITERIOS SÍNDROME DE FRAGILIDAD
1. Pérdida de peso involuntaria (4.5 Kg o más por año).
2. Sentimiento de agotamiento general.
3. Debilidad (medida por fuerza del cierre del puño).
4. Lenta velocidad al caminar (basados en una distancia de 4.6 m).
5. Bajo nivel de actividad física (menor de 400 calorías a la semana).

Tabla 1.3 Criterios de fragilidad (Fried L.P. et al., 2001)

Diversos autores consideran la fragilidad como un síndrome geriátrico donde a medida que envejecemos aumenta de manera exponencial (Abizanda P. et al., 2011). El término “síndrome” se emplea en geriatría para indicar los efectos producidos por el deterioro de sistemas (Tinetti M.E. et al., 1995; Flacker J.M., 2003). Un diagnóstico temprano de la fragilidad, el uso de técnicas terapéuticas, así como programas de ejercicio físico pueden retrasar la aparición de la discapacidad y proporcionar mejoras en la calidad de vida de los adultos mayores (Garcia-Garcia F.J. et al., 2010; Gill T.M. et al., 2002; Rockwood K., 2005).

2.3.2 Factores de riesgo de la fragilidad

En *Cardiovascular Health Study* (CHS) Linda Fried publica que los predictores de fragilidad se pueden clasificar según el daño en diferentes órganos y sistemas, así como en patologías. Entre los daños en órganos y sistemas nos encontramos con: alteraciones cognitivas, alteraciones en órganos del lenguaje y los sentidos, incapacidad para realizar las ABVD, problemas de equilibrio y movilidad, incontinencia de esfínteres, problemas cardiovasculares, del aparato locomotor (artritis, problemas musculo esquelético...), aislamiento social, cambios en la conducta y el sueño, y problemas de nutrición. Entre las patologías predictoras de fragilidad se apuntan las siguientes: hipertensión arterial, artritis, diabetes, cáncer, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio (*Fried L.P. et al., 2001*).

En el año 2001, McDowell elaboró un índice de factores predictores realizando un estudio de cohortes de 8.949 ancianos y un seguimiento de 7 años. El índice recogía las siguientes patologías: diabetes, problemas cardiacos, artritis, elevada presión arterial, alergias o problemas de piel, migraña, problemas respiratorios, colesterol elevado, problemas de audición, lenguaje y visión (*McDowell I., 2001*).

Linda Fried y colaboradores elaboraron una clasificación de posibles factores de riesgo de la fragilidad: factores fisiológicos, inflamatorios, anemia, alteraciones en el sistema endocrino, comorbilidad, sobrepeso o bajo peso, diabetes, enfermedad cardiovascular, daño cognitivo, cambios cerebrales, depresión e incapacidad para las ABVD (*Arbaláez J.J., 2007*).

Rockwood y colaboradores, en el CHSA, relacionan la fragilidad con la edad, el sexo femenino, la dependencia, la hospitalización, y la obesidad (*Rockwood K., 2005*).

Baztán Cortés, recoge criterios de fragilidad descritos por otros autores como Ferrucci y Rockwood, describe lo que para estos autores serían los factores de riesgo de fragilidad. Edad avanzada (>80/85 años), sexo femenino, dependencia para realizar las AVD, presencia de enfermedades crónicas, comorbilidad, presencia de síndromes geriátricos (caídas, incontinencia, malnutrición, delirio) (*Baztán J.J., 2006*).

Otros estudios recientes ven una pérdida de masa muscular en las personas mayores, que también se observa en la sarcopenia (*Taekema D.G. et al., 2010*). En la sarcopenia se asienta la etiopatogenia de la fragilidad (*Rolland Y., 2008*). El músculo esquelético es el que más energía consume en estado de reposo. La sarcopenia produce una reducción del gasto energético ya que el adulto mayor se mueve menos, tienen más fatiga, camina lento, y evita hacer ejercicio.

Actualmente, hay trabajos que intentan marcar el perfil de los ancianos vulnerables con mayor riesgo de desarrollar la dependencia, la hospitalización, la institucionalización y la muerte (*Baztán Cortés J.J., 2006*). El ciclo de fragilidad es donde se asientan y elaboran los criterios de fragilidad de Fried (figura 1.4). Incluyen marcadores fisiológicos que con la edad van disminuyendo como la masa muscular, resistencia, fuerza, y baja actividad física, estableciendo una relación entre ellos formando el ciclo de fragilidad (*Abizanda P., 2010*).

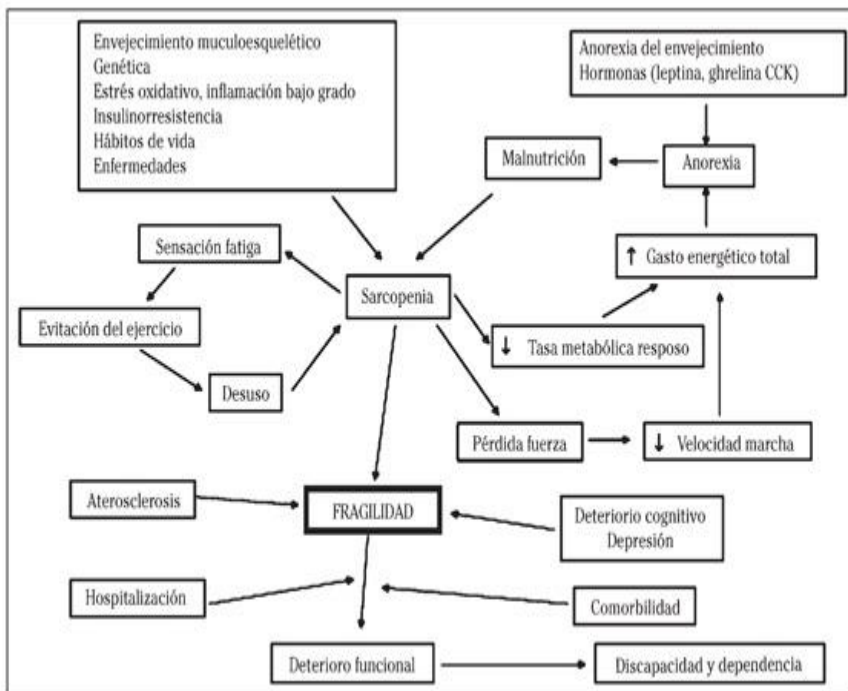


Figura 1.4 Ciclo de la fragilidad. Modificado por Abizanda (Abizanda P., 2010)

Varias son las vías implicadas en la etiopatogenia de la fragilidad: vía metabolo-inflamatoria, vía hormonal, vía genética, vía nutricional, vía energética y la vía neuromuscular, todas ellas relacionadas entre sí.

Todos los sujetos somos vulnerables, pero ante un mínimo estrés se desencadena un deterioro cognitivo en los sujetos frágiles.

Es importante desarrollar una definición de fragilidad que sea simple para ser utilizada en la clínica y guiar así la atención y su prevención en el anciano (Rodríguez-Manas L. et al., 2012).

2.3.3 Comorbilidad, discapacidad y fragilidad

Estos tres conceptos pueden solaparse, aunque no siempre una persona mayor cumple con las tres. Una persona puede cumplir una o más de estas características, por ello es importante saber diferenciarlas (Rodríguez-Manas L. et al., 2012). Comorbilidad implica padecer varias enfermedades, según la OMS, es la “restricción o pérdida de la capacidad para realizar las actividades”. Fragilidad y comorbilidad son predictores de discapacidad, y ésta podría exacerbar la comorbilidad y la fragilidad (Abizanda P. et al., 2005).

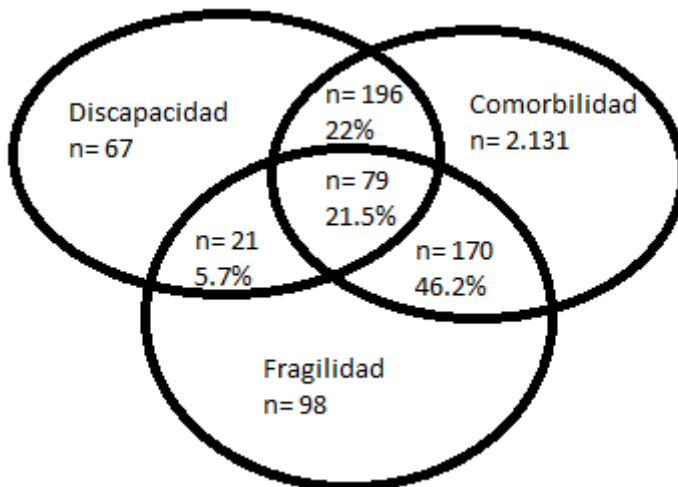


Figura 1.5 Asociación entre discapacidad, comorbilidad y fragilidad (Fried L.P. et al., 2001)

La discapacidad es entendida como una incapacidad para el desarrollo de las tareas motoras, lo que supone una limitación en el desempeño de roles sociales (Nagi S., 1964; Verbrugge L.M., 1994). Las limitaciones en cuanto a las tareas motoras son los elementos que permiten desempeñar funciones complejas (movilidad, aprendizaje, recuerdos, audición, visión y comunicación) (Jette A.M., 2009). Es

importante evaluar estos dos dominios en la valoración funcional para identificar a ancianos en riesgo, para ver la progresión de la dependencia y saber utilizar las intervenciones eficaces en el momento idóneo (*Guralnik J.M. et al., 2003*). Los índices para valorar la fragilidad incluyen ítems de funcionalidad para evaluar la discapacidad (*Fried L.P, 2001; Rockwood K., 2005*).

2.3.4 Intervenciones preventivas y tratamiento de la fragilidad

Es evidente que la fragilidad, así como la discapacidad se pueden prevenir a través de los cambios en hábitos y estilos de vida.

Algunas recomendaciones en el manejo y tratamiento de la fragilidad son:

- ✓ Mantenimiento de la actividad mediante el **ejercicio físico** adecuado a las características de los pacientes. La intervención principal en la fragilidad es el ejercicio físico (*Theou O. et al., 2011*), siendo la más efectiva para la mejora de la calidad de vida y funcionalidad en las personas mayores (*Fried L.P. et al., 2001*). Los programas de ejercicio físico que potencien la movilidad y las capacidades físicas tienen un importante papel en la fragilidad. En un artículo de Chiung-ju Liu y Nancy K, nos dicen que el entrenamiento de fuerza con resistencia progresiva (ERP) es una intervención eficaz para mejorar la funcionalidad física de las personas mayores, incluyendo la mejora de la fuerza y la realización de las actividades sencillas y complejas. Es necesario conocer los efectos del ejercicio en poblaciones mayores (*Serra Rexach J.A. et al., 2009; Serra Rexach J.A. et al., 2011*). La práctica de ejercicio físico previene y es un tratamiento eficaz contra la depresión (*Nascimento Ordoneza T. et al., 2011*). Otros

estudios defienden que la práctica deportiva es importante en la fragilidad, ya que el ejercicio de resistencia aumenta la masa muscular, la fuerza y contenido mitocondrial (*Forbes S.C. et al., 2012*). Estos efectos son mayores cuanto menos afecte la fragilidad en el anciano (*Baztán Cortés J.J. et al., 2006*). El ejercicio aumenta la síntesis de proteínas musculares, aumenta el gasto energético, el apetito, y con ellos, la ingesta de alimentos en el anciano (*Vianna D. et al., 2012*).

- ✓ Un adecuado **estado nutricional**. En los ancianos la vitamina E y C se ven disminuidas, ya que están relacionadas con la fragilidad y la disminución de la fuerza (*Traber M.G. et al., 2008; Volkert D. et al., 2011*). La vitamina D también disminuye en el anciano, esto es a consecuencia de la disminución de la masa muscular, pérdida de fuerza, y el aumento de la fragilidad. Es importante un adecuado nivel de vitaminas para un buen estado de los ancianos (*Niki E. et al., 2012*).
- ✓ Una **VGI** incluye cuatro esferas: clínica, funcional, social y mental.
 - Valoración clínica: Debe incluir un cuestionario sobre malnutrición, disminución auditiva o visual, etc., para saber si el anciano presenta síntomas geriátricos. Todo ello, acompañado por un historial farmacológico, nutricional, y una exploración física.
 - Valoración funcional: Consiste en valorar la capacidad del anciano para realizar su actividad habitual y ser independiente. Ésta incluye la valoración de las ABVD, las AIVD, y las avanzadas (AAVD). Las ABVD incluyen tareas del día a día para su autocuidado (vestirse, aseo, alimentación,

etc.). Las AIVD permiten a las personas interactuar con el medio para mantener su independencia (cocinar, usar el teléfono, comprar, etc) (*Lawton M.P. et al., 1969*) (*Katz S. et al., 1963*) (*Mahoney F.I. et al., 1965*) (*Plutchik R. et al., 1970*).

- Valoración mental: Hay que tener en cuenta las variables implicadas en la fragilidad en las áreas cognitiva y afectiva. Saber la calidad de información del paciente sobre sí mismo o de la enfermedad, se consigue conociendo el grado de deterioro cognitivo. La depresión en la vejez se asocia a mayor incapacidad para realizar las ABVD, peor calidad de vida, y mayor uso de medicamentos (*Nascimento Ordoneza T. et al., 2011*). Los objetivos de la entrevista clínica es saber lo máximo del paciente desde su nivel de escolarización hasta si tiene problemas de sueño. Se complementan con test breves. En la valoración cognitiva se utilizan: Mini-mental (MMSE) (*Folstein M.F. et al., 1975*), Escala de Pfeiffer (*Pfeiffer E., 1975*), Test del reloj (*Sunderland T. et al., 1989*), Test de siete minutos (*Solomon P.R. et al., 1998*). El estado afectivo puede alargar las hospitalizaciones, tratamientos, así como disminución de la calidad de vida (*Nascimento Ordoneza T. et al., 2011*).
- Valoración social: Nos permite reconocer la relación entre el anciano y su entorno (hogar, apoyo familiar y social). Los cuestionarios ayudan a planificar los cuidados de un anciano. Estos instrumentos de medida son: Escala Filadelfia (*Lawton M.P., 1975*), Salud familiar (Family Apgar) (*Smilkstein G.,*

1978; Smilkstein G., 1982), Escala de valoración socio-familiar (García González J.V. et al., 1999).

2.3.5 Marcadores de fragilidad

En los últimos años se ha intentado determinar biomarcadores específicos relacionados en el deterioro fisiológico característico de la fragilidad, que es lo que origina esos rasgos clínicos antes mencionados.

En relación al sistema neuroendocrino, la fragilidad se caracteriza por un descenso de la testosterona (Hyde Z. et al., 2010), un descenso de la dehidroepiandrosterona (DHEA), pro-hormona precursora de andrógenos y estrógenos (Baylis D. et al., 2012), un descenso del eje hormona de crecimiento-factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (GH-IGF-1) (Leng S.X. et al., 2004), y por un aumento del cortisol (Holanda C.M. et al., 2012).

Con la fragilidad aumentan algunos marcadores inflamatorios como es el caso de la IL-6 (interleuquina 6) y TNF α (factor de necrosis tumoral) asociándose a una menor masa muscular y a una menor fuerza muscular, así como a una mayor lentitud de la marcha (Puts M.T. et al., 2005; García-García F.J. et al., 2011). Niveles altos de TNF α y IL-6 se han visto relacionados con la fragilidad y enfermedades cardiovasculares (De Martinis M. et al., 2006).

Tal y como hemos comentado en apartados anteriores en la fragilidad las alteraciones del sistema músculo-esquelético son claves (Roubenoff R., 2000). La fisiopatología de la sarcopenia supone una denervación de las unidades motoras, la conversión de fibras musculares rápidas (tipo II) en fibras musculares lentas (tipo I) y el

depósito de lípidos en el tejido muscular (*Lang T. et al., 2010*). El Consenso Europeo sobre definición y diagnóstico de la sarcopenia sugiere que el diagnóstico de la sarcopenia se pueda establecer midiendo los siguientes puntos (*Cruz-Jentoft A.J. et al., 2010*):

- Masa muscular: Medida por la absorciometría con rayos X de doble energía o DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Otros métodos para cuantificar la masa muscular incluyen la impedancia bioeléctrica, la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética, la excreción urinaria de creatinina o mediciones antropométricas.
- Fuerza muscular: Se mide la fuerza de agarre mediante un dinamómetro, o la flexo-extensión de la rodilla. Niveles bajos de fuerza de agarre predicen mejor el riesgo de padecer complicaciones clínicas que niveles bajos de masa muscular (*Lauretani F. et al., 2003*). Además, existe una relación entre los niveles bajos de fuerza de agarre y las dificultades para la realización de las ABVD (*Al Snih S. et al., 2004*). El Consenso Europeo establece que la medición de fuerza de agarre es más precisa y simple que la medición de la masa muscular de miembros inferiores.
- Rendimiento físico: Medido con el “Short Physical Performance Battery” (incluye la prueba de caminar 8 pies), velocidad de la marcha normal, test de 6 minutos de marcha, el test “Timed Get Up and Go” y el “Stair Climb Power Test”.

En cuanto al sistema metabólico se han estudiado marcadores bioquímicos como la insulina, la glicemia, los lípidos y las proteínas.

Con respecto a la glicemia y la insulina, los individuos frágiles no diabéticos, muestran valores de glucosa superiores a los no frágiles en ayunas y 2 horas después de la ingesta oral de 75g de glucosa (*Walston J. et al., 2002*). Además, en estudios transversales y longitudinales (*Woods N.F. et al., 2005; Alvarado B.E. et al., 2008; Hubbard R.E. et al., 2010*) se ha observado que la obesidad se asocia a la fragilidad, especialmente a la obesidad abdominal (*Hubbard R.E. et al., 2010*). La resistencia a la insulina se considera un determinante de la sarcopenia y un factor de riesgo de la fragilidad (*Barzilay J.I. et al., 2007*).

Con respecto a los lípidos y proteínas, una disminución de los niveles de albúmina y colesterol total se han relacionado con la fragilidad (*Schalk B.W. et al., 2004*), así como niveles bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (*Walston J. et al., 2002*). Estos y otros autores (*Ranieri P. et al., 1998*) nos plantean que un incremento de los niveles de LDL, de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la del colesterol total, disminuye el riesgo de fragilidad.

Recientemente se ha relacionado la deficiencia de un micronutriente, la vitamina D, con la fragilidad (*Wilhelm-Lee E.R. et al., 2010*), e incluso se ha propuesto que los individuos pre-frágiles con niveles mayores de dicha vitamina, tienen más posibilidades de ser robustos que aquellos que presentan niveles inferiores (*Shardell M. et al., 2012*).

Otros posibles biomarcadores de fragilidad son los marcadores de estrés oxidativo, y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), presentes en esta tesis y detallados posteriormente.

2.3.6 Efectos del ejercicio físico sobre la fragilidad

En diversos estudios epidemiológicos la práctica regular de ejercicio físico produce una disminución del riesgo de discapacidad para las ABVD. En un estudio llevado a cabo en 2500 ancianos frágiles, donde se valoró la velocidad de la marcha (VM) < 0.6 m/s y la incapacidad de levantarse de una silla sin ayuda, observaron que los ancianos con una actividad física regular, tenían menor probabilidad de desarrollar fragilidad (*Peterson M.J. et al., 2009*).

El ejercicio físico interviene en la fragilidad previniendo las caídas y el deterioro cognitivo.

En relación a la prevención de las caídas, se considera que el ejercicio físico es la intervención más efectiva tal y como revisan la Sociedad Americana de Geriátrica, así como Gillspie y colaboradores (*American Geriatrics Society, 2011; Gillspie L.D., et al., 2009*). Se considera que tanto los programas de ejercicio multicomponente (equilibrio, fuerza y resistencia) como los programas de ejercicio grupales (Tai Chi) reducen la tasa y el riesgo de caídas, especialmente en población anciana frágil (*Gates S. et al., 2008*).

En relación al deterioro cognitivo, en el estudio Toledo de envejecimiento y fragilidad, se ha observado como el deterioro cognitivo y la fuerza tienen una relación directamente proporcional, ya que la demencia comparte síntomas que forman parte del fenotipo de fragilidad como la disminución de la actividad y la velocidad de la marcha (*García García J. et al., 2007*). Estudios como el de Liu-Ambrose y colaboradores han demostrado como programas de ejercicio de resistencia durante 12 semanas, en una cohorte de ancianas, aumentan la velocidad de la marcha e inducen mejoras de

las funciones cognitivas relacionadas con el riesgo de caídas (*Liu-Ambrose T. et al., 2010*). Una mejoría de las funciones ejecutivas mediadas por el ejercicio físico, producen una disminución del riesgo de caídas en ancianos frágiles con deterioro cognitivo.

2.4 ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se define como una alteración del equilibrio entre las especies pro-oxidantes y los antioxidantes, a favor de las primeras (*Sies H., 1985*) figura 1.6.

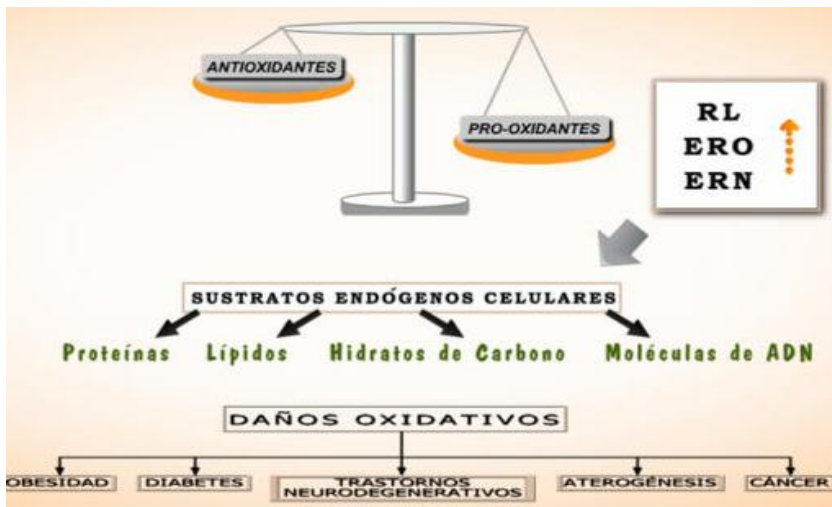


Figura 1.6 Estrés oxidativo

Así pues, el estrés oxidativo puede originarse por un exceso de sustancias pro-oxidantes o una deficiencia de agentes antioxidantes, o por ambos factores a la vez. En estas circunstancias, la capacidad defensiva de la célula aumenta mediante la administración de antioxidantes, en forma de complementos dietéticos o fármacos (*Ames, 1983*).

2.4.1 Estrés oxidativo y daño a biomoléculas

Cuando la capacidad de los antioxidantes se ve superada por las agresiones oxidativas, se produce un daño a biomoléculas como los lípidos, las proteínas, los glúcidos o el ADN.

2.4.1.1 Daño oxidativo a lípidos

De los principales tipos de biomoléculas, los lípidos y, sobre todo, los ácidos grasos poliinsaturados, son los más susceptibles de ser atacados por radicales libres (*Cheeseman K.H., y Slater T.F., 1993*), siendo el HO•, ROO•, RO• y el alquílico (R•) los principales generadores de daño oxidativo a lípido.

El proceso de ataque oxidativo a lípidos, denominado peroxidación lipídica, comienza cuando un radical libre ataca a un carbono de la cadena alifática de un ácido graso, se desprende un átomo de hidrógeno, y se forma un radical alquílico (*Halliwel B., 1994; Krinsky N., 1994*). Esta reacción se produce preferentemente en los carbonos contiguos a enlaces dobles de los ácidos grasos poliinsaturados, ya que los radicales formados se pueden estabilizar por resonancia con el enlace doble. Los radicales peróxido pueden reaccionar con cadenas laterales de otros ácidos grasos poliinsaturados, con lo que se propaga la reacción en cadena radicalaria (*Halliwel B., 1994*).

De esta manera, un sólo ataque por un radical libre da lugar a la formación de un gran número de productos de oxidación, sobre todo aldehídos como malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonal (4-HNE), e hidrocarburos de cadena corta como etano y pentano (*Freeman B.A., y Crapo J., 1982; Halliwel B., 1991; Cheeseman K.H., y Slater T.F., 1993; Halliwel B., 1994*). Muchos de los

aldehídos formados reaccionan rápidamente con los componentes celulares, con los que causan mutaciones en el ADN y producen daños estructurales y funcionales al reaccionar con proteínas (*Krinsky N., 1994*). La peroxidación lipídica se considera un factor muy importante en el envejecimiento de células aeróbicas (*Lippman R.D., 1985*) y se relacionan con diversos estados patológicos, tales como la inflamación, la arterioesclerosis, las enfermedades neurodegenerativas y el cáncer (*Gueraud F., et al., 2010*). El daño oxidativo a los lípidos de membrana constituye un factor importante en la disminución de la fluidez de las membranas (*Shigenaga M.K. et al., 1994*) y está relacionado con la longevidad de las especies (*Jove M. et al., 2013*).

2.4.1.2 Daño oxidativo a proteínas

Todos los aminoácidos presentes en las proteínas tienen residuos susceptibles de ser atacados por los radicales libres, sobre todo por el radical hidroxilo (*Stadtman E.R., 1992*). Dentro de los aminoácidos la tirosina, la fenilalanina, la histidina, el triptófano, la cisteína y la metionina son los que sufren más procesos oxidativos (*Davies K.J., et al., 1987*). Esta oxidación puede dar lugar a cambios estructurales y, por lo tanto, cambios funcionales de las proteínas.

Algunos aminoácidos como lisina, arginina y prolina en el proceso de daño oxidativo a proteínas, se oxidan dando lugar a grupos carbonilos, pudiendo emplearse estos como un indicador de daño oxidativo a las mismas (*Stadtman E.R., 1992*). Otros aminoácidos como la cisteína, metionina e histidina, también sufren daño oxidativo, pero no derivados del tipo carbonilos (*Stadtman E.R., 1992*).

El envejecimiento provoca una acumulación de proteínas dañadas. Esto es debido a que, con la edad, la velocidad de oxidación

es mayor y/o se produce una disminución de la capacidad de degradación de las mismas (*Stadtman E.R., 1992*).

2.4.1.3 Daño oxidativo al ADN

El ADN es susceptible de daño oxidativo en todos sus componentes. De hecho, el oxígeno es capaz de adicionarse a las bases o al azúcar del ADN formándose radical peroxil. Tras un ataque oxidativo la alteración que se observa con más frecuencia es la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8OXOdg). Su importancia reside en su poder mutagénico ya que durante la replicación producirá transversiones de purinas (*Kasai H. y Nishimura S., 1984; Shibutani S., et al., 1992*). El daño oxidativo asociado a proteínas y al ADN no deben ser considerados de manera independiente. Cuando la replicación del ADN dañado tiene lugar antes de la reparación o cuando este se repara de manera incorrecta, tiene lugar una mutación (*Halliwell B. y Auroma O.I., 1991; Breen A.P., y Murphy J.A., 1995*). Parece ser que las lesiones oxidativas del ADN están implicadas al envejecimiento celular, así como en la patogénesis de las enfermedades asociadas al mismo. Las enzimas reparadoras no llegan a eliminar todas las lesiones, por lo que el número de lesiones aumentan con la edad (*Ames B.N., et al., 1993*).

El ADN mitocondrial sufre mucho más daño oxidativo que el ADN nuclear (*Richter C., et al., 1988*) ya que carece de histonas que puedan recibir el ataque en lugar del ADN (*Donald R. y Johns M.D., 1995*); es poco efectivo el sistema de reparación (*Shen C.C. et al., 1995; Suter M. y Richter C. 1999*) y se encuentra muy cerca de la cadena de transporte mitocondrial, principal sistema de producción de especies reactivas de oxígeno (*Giulivi C. y Davies K.J.A., 1993*).

2.4.1.4 Daño oxidativo a glúcidos

Los glúcidos interactúan con facilidad con los radicales hidroxilos. Los monosacáridos y disacáridos resisten la acción de los radicales libres de oxígeno. La glucosa constituye un captador del radical superóxido, al retenerlo e impedir su acción sobre otras moléculas. La manosa y el manitol son eliminadores del radical hidroxilo. Por ello, se ha observado que diversos polisacáridos actúan como agentes protectores celulares (*Albertini R. et al., 1996*).

El daño oxidativo a los glúcidos reviste importancia cuando se trata de polisacáridos de función estructural, ya que son despolimerizados por los radicales libres (*Borel J.P. et al., 1988*) dando lugar a procesos degenerativos. Un caso especial es el del ácido hialurónico cuya función estructural reside en mantener la viscosidad del fluido sinovial. La exposición a agentes oxidantes, sobre todo al radical superóxido, provoca su fragmentación conduciendo a la desestabilización del tejido cognitivo y a la pérdida de viscosidad del fluido sinovial, como es el caso de la artritis reumatoide (*Greenwald R.A. y Moy W.W., 1980*). Se ha observado que la SOD es capaz de proteger frente a la despolarización del ácido hialurónico en el líquido sinovial (*McCord J.M., 1974*).

2.4.2 Indicadores de estrés oxidativo

El estrés oxidativo, como ya hemos podido observar, produce un daño importante en las células y en el organismo. Debido a esto, se han intentado encontrar índices que nos permitan medir este daño. Los principales indicadores son: el cociente glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/GSH) para determinar el daño en el citosol, MDA como indicador de daño a los lípidos, el 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina

como índice en el daño oxidativo al DNA y los grupos carbonilos como un indicador de daño oxidativo a proteínas (*Hageman J.J., et al., 1992*).

2.4.3 Estrés oxidativo y fragilidad

Walston y colaboradores sugirieron que el estrés oxidativo tiene un papel fundamental en el deterioro multisistémico asociado a la fragilidad, llegando a afectar a la expresión genética y a la producción de daño a lípidos y proteínas (*Walston J. et al., 2006*). Postularon que el estrés oxidativo contribuía a la fragilidad activando el factor de transcripción NF-KB, que éste a su vez activa la transcripción de diversos genes, especialmente de tipo inflamatorio (*Yamamoto Y. y Gaynor R.B., 2001*), como son las citoquinas pro-inflamatorias IL-6 y TNF α (*Ershler W.B., 2007*). Esta inflamación sistémica contribuye al desarrollo de la fragilidad (*Hubbard R.E. y Woodhouse K.W., 2010*). Walston y colaboradores realizaron un estudio en mujeres mayores de 65 años, donde se observó que las mujeres que tenían menores niveles de antioxidantes tenían mayores niveles de IL-6 siendo más vulnerables a la discapacidad y a la muerte en un período de 5 años (*Walston J. et al., 2006*).

El estrés oxidativo contribuye a la pérdida de masa y función muscular tras la inactividad, considerada como indicadora de fragilidad (*Ershler W.B., 2007; Powers S.K. et al., 2007*). La edad está asociada al incremento de la actividad oxidativa de la mitocondria y el daño oxidativo, desencadenando los primeros mecanismos moleculares de la apoptosis mediante la liberación de proteínas proapoptóticas al citosol de la célula (*Desagher S. et al., 2000*). También encontramos incrementados los niveles de calcio

citoplasmático con la edad, favoreciendo así la activación de la vía apoptótica. Por otro lado, encontramos elevados los niveles de TNF α debido al envejecimiento del músculo esquelético, pudiendo activar receptores de muerte en la superficie de la membrana celular.

El inicio del proceso de muerte programada son unas caspasas que inicialmente son procaspasas inactivas pero que pasan a su forma activa cuando son estimuladas para llevar a cabo la apoptosis (*Jacques P.F. et al., 1997*). Las caspasas son activadas por varias vías apoptóticas (*Desagher S. et al., 2000*), pero es la mitocondrial el centro que regula la apoptosis, funcionando a través de la activación de la procaspasa-9. El citocromo c, liberado por la mitocondria, activa la procaspasa-9 a caspasa-9. El TNF- α puede activar los receptores de muerte por la activación de la procaspasa-8, la cual activa la procaspasa-3 para iniciar la cascada de caspasas. Por otro lado, el calcio liberado al citoplasma activa la procaspasa-7 y procaspasa-12, contribuyendo a la apoptosis (*Bitko V. y Barik S., 2001*). Se sabe que el número de fibras y la masa muscular disminuyen con la edad debido a un incremento del proceso de la apoptosis en células musculares estriadas (*Brown M. et al., 1992*).

Aunque hemos visto que hay diversos autores que proponen el estrés oxidativo como mecanismo molecular en la fragilidad solo hay dos estudios donde se relacionan la fragilidad con marcadores de daño oxidativo, clasificando a los individuos como frágiles, prefrágiles y robustos, según los criterios de Fried (*Fried L.P. et al., 2001*). En el primer estudio, se estudiaron los niveles séricos de 8-OHdG en sujetos mayores de 65 años (13 no frágiles, 56 prefrágiles y 21 frágiles), siendo mayores los niveles de dicho marcador en los individuos

frágiles (*Wu I.C. et al., 2009*). La fragilidad se correlaciona de forma positiva con los niveles de PCR y el índice cintura-cadera, por lo que la obesidad visceral, la inflamación sistémica y el catabolismo de proteínas relacionan el estrés oxidativo con la fragilidad.

En otro estudio, con 62 sujetos ancianos, mediante el cociente GSSG/GSH y los niveles de MDA en plasma, se demostró el daño oxidativo al citosol, así como el daño oxidativo a lípidos. De este modo se relacionan con la fragilidad (*Serviddio G. et al., 2009*).

2.5 FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)

2.5.1 Concepto

Los factores neurotróficos son una importante familia de polipéptidos que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia neuronal (*Reichardt L.F., 2006*). Algunos tienen otras funciones, como la colaboración en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que tiene lugar en el aprendizaje y la memoria (*Yamada K. y Nabeshima T., 2003*). La familia de factores neurotróficos más conocida es la de las neurotrofinas, compuesta por el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT 4/5) (*Korsching S., 1993*); de las cuales, las más estudiadas son el NGF y BDNF. Las neurotrofinas se sintetizan inicialmente como pro-neurotrofinas, que son posteriormente escindidas a sus formas maduras y se unen a dos tipos de receptores: receptores tirosín-quinasa de alta afinidad (TrkA, TrkB

y TrkC) y el receptor de baja afinidad p75. El BDNF tiene mayor afinidad por el receptor TrkB y el p75 (*Reichardt L.F., 2006*).

El BDNF estimula el desarrollo y la diferenciación de nuevas neuronas (*Alderson R.F. et al., 1990*), la supervivencia de las ya existentes (*Hofer M.M. y Barde Y.A., 1988*), la sinapsis y la plasticidad neuronal (*Lo D.C., 1995*), promoviendo la potenciación a largo plazo (*Korte M. et al., 1995*).

Se ha postulado que el BDNF juega un papel crucial en la cognición, tales como la memoria, el aprendizaje y el comportamiento. Un estudio ha constatado la presencia de BDNF en niveles inferiores en los sujetos con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular puntuando más bajo en la escala MMSE (*Laske C. et al., 2006*).

Animales y modelos *in vitro* son los modelos más utilizadas para llevar a cabo los estudios de los efectos del BDNF. Gracias a estos modelos ha sido posible demostrar las vías específicas de acción y los efectos biológicos y fenotipos específicos de BDNF. Sin embargo, en 1995, Rosenfeld y colaboradores (*Rosenfeld R.D. et al., 1995*) mostraron que el BDNF podría ser detectado tanto en suero como en plasma humano, reflejando lo niveles en cerebro, ya que el BDNF puede atravesar la barrera hematoencefálica, liberándose al plasma y pudiendo volver del mismo modo al cerebro, existiendo un flujo bidireccional (*Klein A.B. et al., 2011*).

2.5.2 BDNF y estrés oxidativo

Diversos autores han estudiado la relación del BDNF y estrés oxidativo, diciendo que esta neurotrofina es capaz de proteger frente al

estrés oxidativo impidiendo la acumulación de radicales libres e incrementando las enzimas antioxidantes. Se ha visto como es capaz de proteger frente a la acumulación de H_2O_2 en neuronas de hipocampo, incrementando, a su vez, los niveles de antioxidantes (*Mattson M.P. et al., 1995*).

Por otro parte, en ciertas patologías como el Alzheimer, los niveles de BDNF son bajos, contribuyendo a la neurogeneración característica de esta enfermedad, que se acompaña de un aumento del estrés oxidativo (*Keller J.N. et al., 2005*).

2.5.3 BDNF y ejercicio físico

Hoy en día el ejercicio físico se considera como uno de los inductores más potentes de BDNF tanto en condiciones patológicas como fisiológicas (*Cotman C.W. y Berchtold N.C., 2002*).

La actividad física incrementa la plasticidad cerebral y mejora la capacidad de aprendizaje en individuos jóvenes, pero especialmente en personas mayores (*Llorens-Martin, et al., 2008*) figura 1.7. El ejercicio físico mejora la función cognitiva tanto en modelos animales como en humanos (*Fordyce D.E. y Wehner J.M., 1993; Kramer A.F. et al., 1999; Laurin D. et al., 2001*).

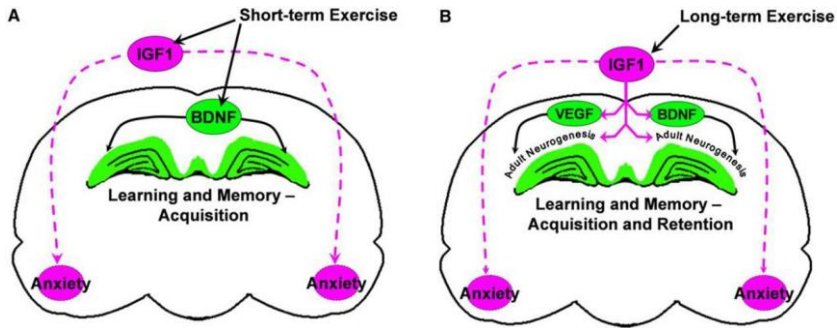


Figura 1.7 Interacción entre diferentes factores neurotróficos modulados por el ejercicio físico (Llorens-Martin et al., 2008)

En un estudio los autores revisaron los trabajos actuales sobre los efectos del ejercicio en la producción de BDNF tanto en sujetos sanos como en personas con una enfermedad crónica o discapacidad. Tras una búsqueda sistemática se incluyeron en la revisión de todos los estudios en humanos en los que se había realizado una evaluación periférica (suero y /o plasma) del BDNF con ejercicio agudo o entrenamiento (Knaepen K., Goekint M. et al., 2010). El 69% de los estudios realizados en sujetos sanos y el 86% de los estudios en personas con una enfermedad crónica o discapacidad, mostraron un aumento en el suero o plasma de BDNF después de un ejercicio aeróbico agudo.

Los resultados indican que un ejercicio agudo aeróbico son los que aumentan los niveles de BDNF periféricos basales, aunque el efecto es transitorio. A partir de algunos estudios vemos que el BDNF circulante proviene tanto de fuentes centrales como periféricas. El ejercicio y/o entrenamiento elevan temporalmente el BDNF basal, y posiblemente regulan al alza el procesamiento celular de BDNF (es

decir, la síntesis, liberación, absorción y degradación). Desde este punto de vista, después de una sesión de ejercicio y/o entrenamiento aumentaría los niveles de BDNF.

Cuando practicamos ejercicio nuestros músculos se contraen y se relajan enviando al cerebro una serie de sustancias químicas, entre ellas, IGF-I. Una vez en el cerebro, esa proteína provoca la producción de otras sustancias, proteínas que protegen a las células de enfermedades o daños, las impulsan a crecer ya multiplicarse, y fortalecen las conexiones entre neuronas y otras células nerviosas. Entre todas estas sustancias destaca el BDNF. Su papel es esencial durante el desarrollo del sistema nervioso. El BDNF está presente en todas aquellas actividades que conducen a un pensamiento complejo (memoria, tiempo de reacción...), y actúa como neurotransmisor, ayudando a la comunicación entre distintas células (*Gomez-Pinilla F., 2008*).

El BDNF es producido por neuronas, específicamente neuronas en el hipocampo y la corteza, áreas involucradas en el aprendizaje y la memoria (*Barde Y.A., 1994; Lu B. y Chow A., 1999; Vicario-Abejon C., Owens D. et al., 2002*). La actividad neuronal estimula la regulación del gen de BDNF y liberación de proteínas, y a su vez, la liberación de BDNF en las sinapsis aumenta la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal (*Figurov A., Pozzo-Miller L.D. et al., 1996*).

Dado el papel fundamental que el BDNF tiene en el aprendizaje, la memoria y la supervivencia neuronal, procesos también inducidos por el ejercicio, se postula que la actividad física puede aumentar los niveles de BDNF y otros factores de crecimiento en el cerebro.

El ejercicio tiene consecuencias para el cerebro a nivel anatómico, celular, molecular y funcional. El ejercicio parece proteger contra la atrofia cerebral relacionada con la edad en los seres humanos (*Gomez-Pinilla F., Zhuan Y. et al., 2011*). Las consecuencias funcionales del ejercicio incluyen mejoras en el aprendizaje, la memoria y la protección de la depresión, así como otros trastornos neurológicos. BDNF está convirtiéndose en una molécula clave en la modulación de estos efectos.

2.5.4 BDNF y fragilidad

Coelho y colaboradores en su estudio relacionaron los niveles de BDNF con la fragilidad (*Coelho F.M. et al., 2011*). Los niveles de BDNF se midieron en plasma, mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en 48 mujeres no frágiles y prefrágiles. Los niveles de plasma eran significativamente superiores en las mujeres no frágiles, comparadas con las prefrágiles, y sometieron a 20 mujeres de esas 48 a un protocolo de ejercicio físico, aumentando sus niveles de BDNF en plasma con respecto al grupo control.

La inactividad física se relaciona con niveles bajos de BDNF considera como precursor de la fragilidad, asociada a una pobre masa muscular, al tiempo que puede predecir la limitación funcional del individuo (*García- García F. et al., 2011*).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de la presente tesis consiste en el estudio del efecto de un programa de ejercicio multicomponente en personas mayores frágiles sobre la funcionalidad, aspectos cognitivos, emocionales y sociales, así como sobre biomarcadores biológicos de fragilidad.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el efecto del programa de ejercicio sobre diversos parámetros funcionales (SPPB, PPT, Barthel, Lawton, Tinetti y FAC), antropométricos y bioquímicos.
2. Estudiar el efecto del programa de ejercicio sobre aspectos cognitivos (MMSE), sociales (Duke) y emocionales (Yesavage, EQ-5D).
3. Estudiar el efecto del programa de ejercicio sobre diversos biomarcadores de fragilidad (parámetros de estrés oxidativo, dímero D, niveles periféricos de BDNF y de linfocitos).
4. Determinar si el programa de ejercicio multicomponente realizado revierte la fragilidad.

Los resultados obtenidos serán comparados con los de una población controlada sin intervención con ejercicio físico.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 MUESTRA

Para la presente tesis se reclutaron un total de 100 sujetos frágiles (49 control y 51 intervención). La lista de sujetos de 70 años o más se obtuvo de la base de datos de salud de la Comunidad Valenciana (Abucasis).

	Grupo Intervención	Grupo Control	
	n=51	n=49	p valor
Características			
Género			
Masculino	22 (43.1%)	24 (49.0%)	0.688
Femenino	29(56.9%)	25 (51.0%)	
Años	79.7 (DE 3.6)	80.3 (DE 3.7)	0.302
Estado Civil			
Soltero	3 (6.1%)	3 (6.1%)	
Casado	19 (38.8%)	19 (38.8%)	0.984
Viudo	27 (55.1%)	27 (55.1%)	
Vivir con			
Cónyuge	16 (31.4%)	16 (32.7%)	
Solo	28 (54.9%)	27 (55.1%)	0.973
Hijos	7 (13.7%)	6(12.2%)	
Condiciones, No/total (%)			

Materiales y métodos

Hipertensión	44 (86.3%)	33 (67.3%)	0.033
Hiperlipidemia	28 (56.9%)	18 (36.7%)	0.048
Diabetes Mellitus	19 (37.3%)	15 (30.6%)	0.619
COPD	7 (13.7%)	1 (2.0%)	0.112
Fumador			
No	39 (76.5%)	28 (57.1%)	
Si	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0.102
Ex-fumador	10 (19.6%)	19(38.8%)	
Síndrome de caída	8 (15.7%)	4 (8.2%)	0.329
Nº de caídas 6 meses previos al estudio	0.6 (DE 1.3)	0.5 (DE 1.2)	0.514
Nº de factores de riesgo para las caídas	6.3 (DE 3.4)	5.9 (DE 2.3)	0.384
Discapacidad auditiva	28 (57.1%)	25 (54.3%)	0.540
Enfermedad de Parkinson	2 (4.1%)	2 (4.1%)	1.000
Ictus previo	4 (7.8%)	4 (8.2%)	0.758
Artritis	35 (68.6%)	23 (46.9%)	0.042
Insuficiencia cardíaca	12 (23.5%)	7 (14.3%)	0.310
Cardiopatía isquémica	4 (7.8%)	4 (8.2%)	0.953
Insuficiencia renal	7(13.7%)	2 (4.1%)	0.184
Trastorno depresivo de ansiedad	21 (41.2%)	14 (28.6%)	0.213

Cáncer previo	7 (13.7%)	5 (10.2%)	0.760
Índice de Charlson	2.4 (2.2)	1.9 (1.5)	0.113
Criterios de fragilidad de Fried	3.6 (0.8)	3.8 (0.6)	0.106
Escala de fragilidad de Edmonton	8.6 (2.4)	8.5 (1.9)	0.876

Tabla 2.1 Características basales de los participantes

Los criterios de inclusión consistieron:

- Hombres y mujeres, sedentarios, de 70 años o más.
- Frágiles según el estudio de salud cardiovascular (fenotipo clínico de fragilidad).
- Velocidad de la marcha inferior a 0.8 m/seg.
- Habitantes de la comunidad Valenciana.

Los criterios de exclusión fueron:

- Esperanza de vida inferior a seis meses por cualquier causa.
- Un valor de 7c-7d en la Puntuación Global de Discapacidad (GDS-FAST) en pacientes con deterioro cognitivo (<24 en el Mini-Mental State Examination [MMSE]).
- Discapacidad severa: puntuación inferior a 15 puntos en la escala de Barthel o una calificación E o superior en la escala de Katz.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 20\%$.

- Ingreso hospitalario en los últimos tres meses, por cualquier motivo.
- Paciente oncológico con tratamiento activo con quimioterapia o radioterapia.
- Una cirugía mayor no ambulatoria en los últimos seis meses antes del comienzo del estudio.
- El primer grado centenario miembro de la familia en las dos generaciones anteriores.
- Paciente con un evento coronario en los últimos doce meses.
- Pacientes institucionalizados.
- Imposibilidad de ir al centro de atención primaria al utilizar sus propios medios de transporte.

4.2 RECURSOS MATERIALES

4.2.1 Recursos materiales clínicos

Se trata de un estudio de intervención, controlado y aleatorizado. Dos centros de atención primaria del mismo departamento de salud en La Ribera (Valencia, España) estaban involucrados. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la "Hospital Universitario de La Ribera" (Ver anexo). Los centros incluyen las comunidades rurales. Este estudio se llevó a cabo entre el 1 de diciembre de 2013 y 30 de septiembre de 2014 en los centros de salud de Carcaixent y Sollana. En esta fase se emplearon los siguientes materiales:

- Hoja de consentimiento informado.
- Material para extracción sanguínea:
 - Impresos de petición sanguínea.

- Compresor o torniquete.
- Contenedor de objetos punzantes BD.
- Esparadrapo de papel antialérgico.
- Etiquetas para la identificación de las muestras.
- Guantes estériles.
- Jeringuillas y agujas intravenosas.
- Tubos (EDTA, Suero).
- Congelador -80°C.
- Escalas de valoración:
 - Escala Mini-Mental State Examination.
 - Escala de fragilidad Fried.
 - Escala de fragilidad Edmonton.
 - Índice de Barthel.
 - Índice de Lawton y Brody.
 - Escala de Tinetti de marcha y equilibrio.
 - Timed-up-and-go (TUG).
 - Test de marcha 6 minutos.
 - Short physical performance battery (SPPB).
 - Physical performance test (PPT).
 - Functional Ambulation Categories (FAC).
 - Trabajo de fuerza determinado por dinamómetro.
 - Duke social support.
 - Escala de calidad de vida EuroQol (EQ-5D).
 - Índice de cormobilidad de Charlson.
 - Escala de depresión geriátrica de Yesavage.

4.2.2 Recursos materiales de laboratorio

La fase experimental de este trabajo fue llevada a cabo en el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

En este apartado se detallan los aparatos y reactivos de laboratorio utilizados para la determinación de las distintas variables bioquímicas de la presente tesis.

4.2.2.1 Aparatos

- Autoclave: Marca Selecta, modelo Autester-G.
- Centrífuga: Hettich, rotina 35R para eppendorfs.
- Lavador automático de placas ELISA, marca Tecan modelo HydroFlex.
- Tubos Ficoll y eppendorfs de 1.5 mL.
- Lector de placas Spectra Max plus (Molecular Devices).
- Congelador -80°C marca Revco, modelo ultima II.
- Material para electroforesis:
 - Cubeta de electroforesis y electrotransferencia: casa SIGMA-ALDRICH.
 - Fuentes de alimentación de electroforesis: marca Bio-Rad, modelo PowerPac basic.
 - Material adicional para electroforesis: cristales, peines... Marca Bio-Rad.



Figura 2.1 Material para electroforesis

4.2.2.2 Reactivos

- Determinación de BDNF en suero: Se empleó el *BDNF Sandwich ELISA Kit* de Chemikine Millipore (Ref. CYT306).
- Determinación de proteínas totales por el método de Bradford: Se empleó el *Bradford Reagent* (marca BioRad).
- Determinación de proteínas carboniladas: Se empleó el *OxyBlot protein oxidation detection Kit* de Millipore.
- Revelado de las membranas de los Western Blottings: Para revelar las membranas de polivinilidenedifloride (PVDF) (marca Bio-Rad).
- Otros reactivos químicos: 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol (Tris) 1.5 M y 0.5 M, acrilamida/ bisacrilamida, dodecil sulfato sódico (SDS), N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine (TEMED), β -Mercaptoetanol, azul Comassie, rojo Ponceau, ácido etilendiamino-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA), H₂O₂, etc. El resto de reactivos se

obtuvieron de los laboratorios: Sigma-Aldrich Química (España), Boehringer Manheim S.A. (Alemania), Molecular Probes, Panreac, Merck Biochemica (Alemania), Fisher Scientific Company (USA).

4.3 DISEÑO DEL ESTUDIO

Participaron dos grupos de pacientes mayores de 70 años de edad, uno con ejercicio (n=51) y otro sedentario (n=49). La lista de sujetos se obtuvo de la base de datos de salud de la Comunidad Valenciana (Abucasis).

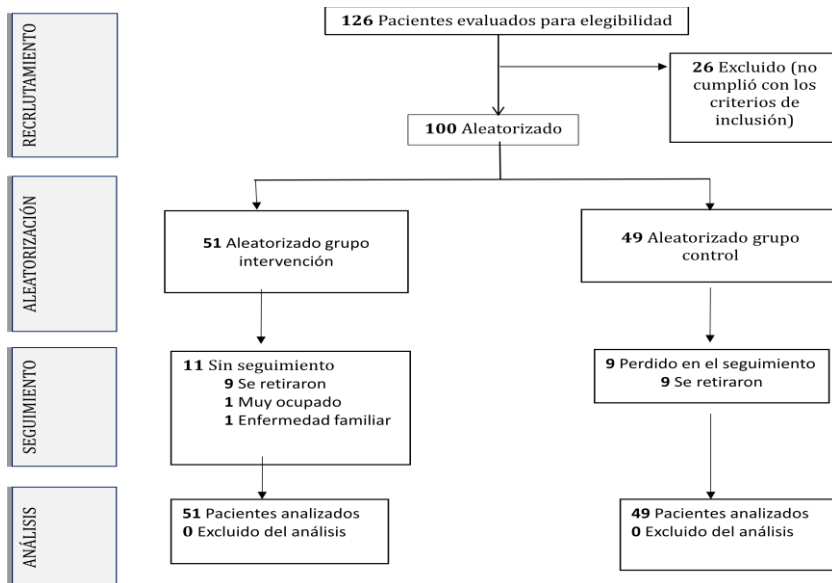


Figura 2.2 Diagrama de flujo de los sujetos desde el contacto inicial hasta la finalización del estudio

El ámbito del estudio incluyó dos centros de atención primaria, Carcaixent y Sollana, del mismo departamento del Hospital de La Ribera. Estos dos centros pertenecen a comunidades rurales.

Los dos centros están situados en la provincia de Valencia, Carcaixent pertenece a la población de Alcira y Sollana pertenece a la población de Sueca.

Una vez entrevistados y recogidos los datos clínicos de los sujetos, se seleccionaron para el estudio bioquímico un total de 100 sujetos de los cuales se disponía de muestra de plasma y fenotipo de fragilidad de Fried (*Fried L.P. et al., 2001*) y de Edmonton (*Rolfson D.B. et al., 2006*): 49 frágiles (controles) y 51 frágiles (intervención).

Ambos grupos recibieron información nutricional de la ingesta energética óptima, el requerimiento de asegurar una ingesta proteica mínima de 0.8g/kg de peso corporal, y medidas higiénicas y dietéticas de corrección de cualquier síndrome geriátrico observado. En ambos grupos, suplementamos a los participantes con calciferol cuando los niveles de calcidiol en el plasma sanguíneo eran de 30ng/ml o menos. Se administró con los siguientes criterios: calcidiol 10ng/ml o menos: 10,000 UI/semana de calciferol durante 3 meses; calcidiol entre 11 y 20 ng/mL: 10,000 IU cada 10 días durante 3 meses; calcidiol entre 20 y 29 ng/mL: 10,000 IU cada quincena durante 3 meses. Después de ese tratamiento, dimos un tratamiento suplementario con 1200 mg de calcio y 800 UI de calciferol diariamente.

Este estudio fue apoyado por becas del Ministerio Español de Educación y Ciencia; por la Red Temática de Investigación en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) (ver anexo); del PROMETEO de la “Conselleria d’Educació, Cultura i Esport de la Generalitat valenciana”; por el Instituto de Investigación Sanitaria por el instituto de salud Carlos III (INCLIVA); financiados por la UE

CM1001 y FRAILOMIC-HEALTH. El estudio ha sido cofinanciado por los Fondos FEDER de la Unión Europea.

El estudio se sometió a los principios de bioética recogidos en la declaración de Helsinki y en la legislación española. Además, contó con la aprobación del comité ético de investigación del Hospital de La Ribera.

4.4 MÉTODOS

4.4.1 Determinación de las caídas y el riesgo de caídas

Las intervenciones multicomponente son eficaces para reducir el número de personas que se caen y la tasa de caídas. Del mismo modo pueden requerir una menor utilización de recursos al no plantear la necesidad de una evaluación multifactorial individual. Esta valoración se realiza tras el cribado de fragilidad.

Valoración del riesgo de caídas:

- **Preguntas de cribado:**

- ¿Ha sufrido alguna caída en el último año que haya precisado atención sanitaria?

- ¿Ha sufrido dos o más caídas al año?

- ¿Presenta algún trastorno de la marcha considerado significativo? (esta pregunta se considerará positiva si la prueba de ejecución utilizada para el cribado de fragilidad resulta alterada).

- **Pruebas de ejecución.**

Existe evidencia de la eficacia para determinar el riesgo de caídas de las pruebas velocidad de la marcha y equilibrio (Tinetti) y Short Physical Performance Battery (SPPB) (ver anexo 8).

Tras el cribado de fragilidad y la limitación funcional en base a la prueba de ejecución, el sujeto se clasificará como:

1. Persona autónoma no frágil

Aquellas personas con un resultado no alterado en la prueba de ejecución (**SPPB ≥ 10 puntos**; como alternativa, velocidad marcha ≥ 0.8 m/seg.).

- Se les realizará una valoración del **nivel habitual de actividad física**, basado en las recomendaciones generales para su grupo de edad. Esto se realizará según el protocolo consensuado para el SNS sobre consejo integral en estilo de vida saludable, en el seno de los trabajos de la “Estrategia de promoción de la salud y prevención en el SNS”.
- También se realizará una valoración de la alimentación y consejo sobre alimentación saludable.

2. Personas frágiles

Aquellas personas con un resultado alterado de la prueba de ejecución (**SPPB < 10 puntos**; como alternativa, velocidad de la marcha < 0.8 m/seg.).

- La población clasificada como frágil, recibirá una intervención con recomendaciones sencillas para realizar un programa de ejercicio físico multicomponente (resistencia aeróbica, flexibilidad, equilibrio y fuerza muscular).
- Este programa se realizará en el medio comunitario, en centros de mayores.
- Las bases fundamentales del programa (componentes, características de los ejercicios, periodicidad, duración) se definirá en el grupo de trabajo durante los trabajos de implementación. Posteriormente, en este apartado, se explicará detalladamente para la población frágil.
- El programa de actividad física aconsejado se debe considerar una verdadera prescripción y, como tal, precisará de las visitas de seguimiento que se consideren oportunas.
- Se programarán visitas de seguimiento a los 6 meses para la evaluación de resultados funcionales. Esta evaluación se realizará repitiendo la misma prueba utilizada para el cribado, y valorando el cambio de puntuación en el tiempo (para ver nivel de cambio significativo en cada una de las pruebas).
- Además, las personas clasificadas como frágiles, se les realizara una valoración multidimensional (“valoración geriátrica integral, VGI”), dentro de las acciones programadas del equipo de atención primaria.
- Se considerará la derivación a atención hospitalaria en aquellas personas que reúnan alguno de los siguientes criterios:

– Pérdida funcional reciente sin causa clínica evidente.

– Deterioro cognitivo de reciente aparición.

–Caídas: Más de dos en el último año, que hayan precisado atención sanitaria o que coexistan con alteración del equilibrio o marcha.

–Situaciones detectadas en la valoración multidimensional que se consideren subsidiarias de manejo en atención hospitalaria especializada.

Tras la valoración del riesgo de caídas, la persona se calificará como de bajo o alto riesgo de caídas.

1. Personas con bajo riesgo de caídas

Aquellas con respuesta negativa a las tres preguntas de cribado.

- Se les ofrecerá la misma valoración y consejo sobre actividad física habitual y alimentación saludable ofertadas a la población autónoma no frágil, englobadas en el consejo integral sobre estilos de vida saludable. Se realizará una nueva evaluación del riesgo de caídas a los 6 meses.

2. Personas con alto riesgo de caídas

Aquellas con respuesta afirmativa a cualquiera de las tres preguntas de cribado.

- Se les realizará una intervención preventiva centrada en tres componentes:

- Programa de actividad física de componentes múltiples (resistencia aeróbica, flexibilidad, equilibrio y fuerza muscular), integrado con el programa para la prevención de la fragilidad.
- Revisión de medicación: centrada en la revisión de los fármacos que afectan negativamente a las personas con riesgo de caídas.
- Revisión de riesgos del hogar mediante listas de comprobación referida (*Adaptado de Rodríguez Navarro, V., 2012*). (Ver anexo).
- Se considerará la derivación a atención hospitalaria en aquellas personas que reúnan alguno de los criterios antes expuestos para la persona mayor frágil.
- Se realizará una evaluación a los 6 meses de la intervención realizada.

4.4.2 Determinación de parámetros antropométricos para la determinación del índice de masa corporal: PESO Y TALLA

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49	p	Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=42	p
	Antes	Antes		Después	Después	
Peso (Kg)	75.0 (DE14.0)	74.2 (DE12.6)	0.751	73.4 (DE13.0)	74.5 (DE13.8)	0.733
IMC (Kg/m²)	29.9 (DE5.6)	30.0 (DE4.2)	0.906	29.3 (DE5.5)	29.8 (DE4.5)	0.654
Abdominal (mm)	105.9 (DE13.1)	106.2 (DE9.7)	0.983	101.9 (DE13.9)	106.2 (DE9.6)	0.112
Pierna (mm)	47.2 (DE5.3)	45.6 (DE4.2)	0.148	46.0 (DE5.0)	45.3 (DE5.6)	0.567
Brazo (mm)	29.8 (DE5.7)	29.9 (DE4.2)	0.558	29.4 (DE3.6)	29.8 (DE3.5)	0.453
Masa magra (%)	44.9 (DE9.2)	45.7 (DE12.1)	0.748	49.2 (DE12.4)	45.6 (DE9.2)*	0.194
Masa grasa (%)	35.0 (DE11.3)	34.5 (DE11.2)	0.835	28.7 (DE8.8)	34.1 (DE8.9)	0.019

Tabla 2.2 Características antropométricas de los participantes: Efectos del programa de ejercicio multicomponente. P indica la diferencia entre el antes y el después en los grupos control e intervención. * $p < 0.05$ entre el ejercicio y el grupo sedentarios después de la intervención. DE es la desviación estándar

a) Peso:

Se obtuvo en ayunas, indicando al sujeto que se colocara en la báscula descalzo y en ropa interior.

b) Talla:

Se midió tal y como se detalla a continuación:

- 1- Colocar en la pared una marca de 2.10 m desde el suelo.
- 2- Posición del sujeto: Erguido con los pies juntos, descalzo y de espaldas a la pared.
- 3- Medición:
 - Fijar el tallímetro y bajarlo hasta que toque la cabeza.
 - Anotar la talla que marca la línea roja del tallímetro.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso del paciente (en Kilogramos) entre la talla (en metros) al cuadrado.

$$\text{IMC} = \text{Kg}/\text{m}^2$$

4.4.3 Valoración clínica de la fragilidad: CRITERIOS DE FRIED

Para la valoración de la fragilidad se emplearon los criterios de Fried (*Fried L.P. et al., 2001*). (Ver Anexo):

- Pérdida de peso involuntaria
- Sentimiento de agotamiento general
- Lentitud de la marcha
- Bajo nivel de actividad física
- Debilidad muscular

4.4.4 Valoración clínica de la fragilidad: EDMONTON

La escala Edmonton (*Rolfson, D. B. et al., 2006*) evalúa nueve dimensiones: cognición, estado general de salud, independencia funcional, apoyo social, uso de medicamentos, nutrición, estado de ánimo, continencia y rendimiento funcional. De cada una de estas dimensiones se obtiene una puntuación que puede ser de 0, 1 y 2, la puntuación máxima es de 17 puntos lo que refleja el mayor nivel de fragilidad (ver Anexo).

4.4.5 Valoración clínica del deterioro cognitivo: MMSE

La escala de MMSE (*Folstein M.F. et al., 1975*) puede ser administrada por personal no médico entrenado, no requiriéndose más de diez minutos para su aplicación. Consiste en la exploración de las áreas cognitivas (orientación, atención, cálculo, memoria y lenguaje) con una puntuación máxima global de 30:

- Puntuación de 25-30: Normal. La persona presenta una adecuada capacidad cognoscitiva. (Ver Anexo).
- De 24-21 puntos: Deterioro cognitivo leve.
- De 20-10 puntos: Deterioro cognitivo moderado.
- Por debajo de 10: Deterioro cognitivo severo.

4.4.6 Valoración clínica del estado emocional: YESAVAGE

La escala de depresión Yesavage es heteroadministrada a la población mayor de 65 años. La versión administrada en este estudio fue de 15 preguntas, donde se da 1 punto a cada respuesta sugestiva de un episodio depresivo. (Ver Anexo).

- De 0-5 puntos: normal.
- 6-10: depresión moderada.
- Más de 10: depresión severa.

4.4.7 Valoración clínica del estado social: DUKE

Es un cuestionario autoadministrado para la población en general. Se refiere a las cosas que hacen, o nos proporcionan, los demás por nosotros. Es la percepción que tenemos de los demás hacia nosotros. Consta de 11 ítems con una escala de respuesta del 1 al 5 en cada uno de los ítems. El rango de puntuación oscila de 11 a 55 puntos.

La puntuación obtenida es un reflejo del apoyo percibido, no del real. A menor puntuación, menor apoyo. En la validación española se optó por un punto de corte en el percentil 15, que corresponde a una puntuación < 32. (Ver Anexo).

- Igual o mayor a 32: apoyo normal.
- Menor a 32: apoyo social percibido bajo.

4.4.8 Valoración clínica de la calidad de vida: EQ-5D

Es un instrumento de medición de la calidad de vida relacionada con la salud que puede ser utilizado en población sana o pacientes con alguna patología. El propio sujeto valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo), y luego en una escala visual analógica (EVA). El sistema descriptivo tiene 5 dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas y problemas graves). El sujeto debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud (ver anexo). En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no tengo problemas”, con un 2 si la opción

de respuesta es “algunos problemas”, y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas”.

La segunda parte del EQ-5D es una Escala Visual Analógica (EVA) vertical de 20 cm, milimetrada, que va desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En ella el sujeto debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en ese mismo día (ver anexo 7).

4.4.9 Valoración clínica de la marcha, el equilibrio y la fuerza: Short Physical Performance Battery (SPPB)

Es una batería de ejercicios que mide la funcionalidad. Evalúa el equilibrio, la fuerza, la marcha y la resistencia mediante tres tipos de pruebas. La batería de ejercicios de SPPB se compone de: “Side By Side Test”, “Semitandem Stand Test” y “Tandem Stand Test” para valorar el equilibrio; “Gait Speed Test” para valorar la velocidad de la marcha y “STS-5” para valorar la resistencia (Guralnik, 2000).(Ver anexo).

Pruebas de equilibrio SPPB:

- **“Side By Side Test”**: El sujeto debe mantenerse de pie con los pies juntos al menos durante 10 segundos. Se valora con 1 punto si el sujeto es capaz de permanecer en la posición inicial durante 10 segundos, y con 0 puntos si no llega a cumplir los 10 segundos.
- **“Semitandem Stand Test”**: El sujeto debe mantener el equilibrio, colocando el talón de un pie a la altura de los dedos del otro pie, estos siempre juntos. Debe de aguantar al menos

10 segundos la posición inicial. Se valora con 1 punto si el sujeto es capaz de permanecer en la posición inicial durante 10 segundos, y con 0 puntos si no llega a cumplir los 10 segundos.

- “Tandem Stand Test”: el sujeto debe colocar su pie directamente delante del otro, tocando los dedos con el talón del pie adelantado. Se valora con 2 puntos si el sujeto es capaz de permanecer en la posición inicial durante 10 segundos, con 1 punto si permanece en la posición inicial entre 3-9 segundos, y 0 puntos si es inferior a 3 segundos.

Una vez finalizadas todas las pruebas de equilibrio se obtiene una puntuación final a cada sujeto, siendo la mínima 0 puntos y la máxima 4 puntos.

- 0 puntos: si en “Side by Side” y en “Semitandem” < 10 segundos o incapaz de realizar la prueba, y en “Tandem” < 3 segundos.
- 1 punto: si en “Side by Side” y en “Semitandem” = 10 segundos, y en “Tandem” entre 3-9 segundos.
- 2 puntos: si en “Tandem” = 10 segundos.

Valoración de la marcha SPPB:

- “Gait Speed Test”: Es una prueba de la velocidad de la marcha normal. El sujeto debe caminar una distancia de 4 metros a ritmo normal. Si el sujeto utiliza de normal un apoyo para caminar, podrá utilizarlo en este ejercicio. Se realiza la prueba dos veces anotándose la de menor tiempo. La

puntuación es según lo tiempos, se valora entre 0 puntos y 4 puntos máximo.

- 0 puntos: si no es capaz de realizar la prueba.
- 1 punto: si la duración es > 8.7 segundos (m/seg).
- 2 puntos: si la duración es de 6.21-8.7 segundos (m/seg).
- 3 puntos: si la duración es de 4.82-6.2 segundos (m/seg).
- 4 puntos: si la duración es < 4.82 segundos (m/seg).

Valoración de la fuerza de miembros inferiores SPPB:

- “STS-5”: Consiste en sentarse y levantarse 5 veces seguidas sin ayuda de los brazos. El sujeto debe realizar la prueba tan rápido como pueda, sin pausas entre repeticiones. Los brazos estarán cruzados a la altura del pecho. El evaluador cronometra el tiempo que tarda el sujeto en realizar el ejercicio. En caso de usar los brazos o no ser capaz de ponerse en pie completamente o emplear más de un minuto, se detiene el tiempo y se anota “desequilibrio”. Se valora con 0 puntos y con 4 puntos máximo.
- 0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba, o > 60 segundos.
- 1 punto: si la duración es > 16.7 segundos.
- 2 puntos: si la duración es de 16.69-13.7 segundos.
- 3 puntos: si la duración es de 13.69-11.2 segundos.
- 4 puntos: si la duración es < 11.19 segundos.

Una vez finalizada esta batería de pruebas se obtiene una puntuación global de entre 0 y 12 puntos la máxima.

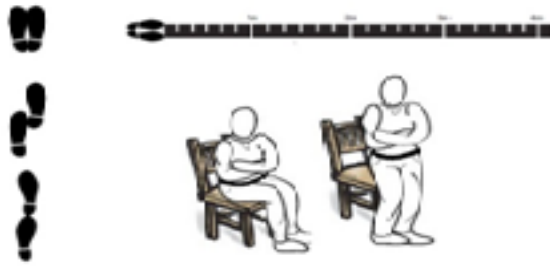


Figura 2.3 Imagen visual de las pruebas de equilibrio, marcha y fuerza de los miembros inferiores. Short Physical Performance Battery (SPPB)

4.4.10 Valoración clínica de la marcha, el equilibrio y la fuerza Physical Performance Test (PPT).

Evalúa múltiples dominios de la función física utilizando el rendimiento observado de tareas que simulan actividades de la vida diaria en diferentes grados de dificultad en los ancianos.

Hay dos versiones: escala de 9 ítems o escala de 7 ítems. Cada ítem va de 0-4 puntos, siendo la puntuación mínima el 0 para ambas escalas, y la máxima de 36 para la escala de 9 ítems y de 28 para la escala de 7 ítems (ver anexo).

A los sujetos se les da un comando “ya” para realizar una tarea. Las tareas están programadas para realizarlas en segundos. La puntuación de 0-4 se le da según los segundos en ejecutar la tarea. La puntuación final es la suma de las puntuaciones de cada tarea.

Ítems:

- Escribir una frase:
 - 0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es >20 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos.

- 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos.
- 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.
- Simular una comida:
 - 0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es >20 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.
- Coger un libro y ponerlo en el estante:
 - 0 puntos: incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es > 6 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 4.5-5 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 2.5-4 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 2 segundos.
- Ponerse y quitarse una chaqueta:
 - 0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es >20 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.
- Recoger una moneda del suelo:
 - 0 puntos: incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es > 6 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 4.5-5 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 2.5-4 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 2 segundos.
- Girar 360°:

- Pasos: 2 puntos continuos. 0 puntos discontinuos.
- Firmeza: 2 puntos estable. 0 puntos inestable (tambalearse).
- Caminar 50 pasos:
 - 0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es >25 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 20.5-25 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 10.5-20 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 15 segundos.
- Subir un tramo de una escalera:
 - 0 puntos: incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: si la duración es > 15 segundos.
 - 2 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos.
 - 3 puntos: si la duración es de 5.5-10 segundos.
 - 4 puntos: si la duración es < 5 segundos.
- Subir escaleras:
 - 0 puntos: incapaz de realizar la prueba.
 - 1 punto: subir una vez las escaleras.
 - 2 puntos: subir 2 veces las escaleras.
 - 3 puntos: subir 3 veces las escaleras.
 - 4 puntos: subir 4 veces las escaleras.

4.4.11 Valoración clínica para la realización de las actividades básicas de la vida diaria: Índice de Barthel (IB)

El índice de Barthel (IB) (*Barthel D.W. y Mahoney F.I., 1965*) es una medida genérica que valora el nivel de independencia del paciente con respecto a la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria (ABVD), mediante la cual se asignan diferentes

puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades.

El IB es una medida simple en cuanto a su obtención e interpretación, fundamentada sobre bases empíricas. Se trata de asignar a cada paciente una puntuación en función de su grado de dependencia para realizar una serie de actividades básicas. Los valores que se asignan a cada actividad dependen del tiempo empleado en su realización y de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Las ABVD incluidas en el índice original son diez: comer, trasladarse de la silla y la cama, aseo personal, uso del retrete, bañarse/ ducharse, desplazarse (andar en superficie lisa o en silla de ruedas), subir/bajar escaleras, vestirse/desvestirse, control de heces y control de orina. Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 ó 15 puntos (ver anexo). El rango global puede variar:

- Dependencia total, puntuación menor de 21.
- Dependencia grave, puntuación de 21 a 60.
- Dependencia moderada, puntuación de 61 a 90.
- Dependencia escasa, puntuación 91 a 99.
- Independencia, puntuación 100.

4.4.12 Valoración clínica para la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria: Índice de Lawton y Brody (ILB)

El índice de Lawton y Brody recoge información de manera objetiva y breve sobre ocho ítems de las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD): Capacidad para utilizar el teléfono, hacer compras, preparar la comida, cuidado de la casa, lavar la ropa, uso de

medios de transporte, responsabilidad respecto a la medicación y administración de su economía (*Lawton M.P. y Brody E.M., 1969*). Es un método de valoración objetiva (ver anexo). Su principal limitación es la influencia de aspectos culturales y de género, así como del entorno sobre las variables que estudia, siendo necesario adaptarlas al nivel cultural de la persona. A cada ítem se le asigna un valor numérico: 1 (independiente), 0 (dependiente). Sus resultados, a la hora de valorar el grado de dependencia para las AIVD, se establecen de la siguiente manera: En mujeres (8 funciones): Dependencia total 0-1, dependencia grave 2-3, dependencia moderada 4-5, dependencia ligera 6-7, autónoma 8. En hombres (5 funciones): Dependencia total 0, dependencia grave 1, dependencia moderada 2-3, dependencia ligera 4, autónomo 5.

4.4.13 Valoración clínica de la marcha y el equilibrio: Tinetti

Se detecta precozmente el riesgo de caídas en ancianos. Consta de dos escalas: equilibrio y marcha. El cuestionario tiene una duración de 8-10 minutos. El evaluador camina detrás del anciano mientras responde a las preguntas de la escala de marcha. Para contestar a la escala de equilibrio, el entrevistador permanece de pie junto al anciano (enfrente y a la derecha). A mayor puntuación menor riesgo de caídas. La máxima puntuación de la escala de marcha es 12, y para la del equilibrio es 16. La suma de ambas puntuaciones dará lugar al riesgo de caídas (ver anexo).

4.4.14 Valoración clínica de la marcha funcional: Functional Ambulation Categories (FAC)

Es una prueba de la marcha funcional que evalúa la capacidad de deambulación. Esta escala de 6 puntos evalúa el estado de deambulación mediante la determinación de la cantidad de apoyo humano que el paciente requiere al caminar (ver anexo).

4.4.17 Extracción sanguínea

Las muestras de sangre se obtuvieron en condiciones de ayuno. Se extrajeron muestras de plasma y de suero y se almacenaron a -80°C . El dímero D y el Calcidiol se midieron de acuerdo con los protocolos estándar del laboratorio del Hospital, al igual que otras mediciones bioquímicas (células blancas de la sangre, hemoglobina, glucosa, creatinina, proteínas totales, colesterol, TSH, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina, fibrinógeno, factor VIII, triglicéridos...).

Para la medición de las proteínas carboniladas en plasma, así como los niveles de BDNF en suero se necesitaron dos tubos de extracción de sangre: un tubo seco para suero de 5mL, y un tubo de plasma anticoagulado con EDTA de 5mL. Estas mediciones se llevaron a cabo en nuestro laboratorio del departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia.

Las extracciones se llevaron a cabo en el Hospital de La Ribera, donde se centrifugaron y se recogió el sobrenadante en eppendorfs. Éstos fueron mantenidos en hielo durante el transporte hasta nuestro laboratorio, donde se guardaron a -20°C hasta ser analizados.

a) Protocolo de extracción

1. Tubo seco para suero (5mL)



Centrifugar a 3500 rpm 15 minutos. Recoger sobrenadante en 2 tubos eppendorf autoclavados (rotular “suero” + código paciente). Poner en hielo y congelar a -20°C lo antes posible.

2. Tubo de plasma anticoagulado con EDTA (5mL)



Centrifugar a 3500 rpm 15 minutos. Recoger sobrenadante en 2 tubos eppendorf autoclavados (rotular “EDTA + código paciente”). Poner en hielo y congelar a -20°C lo antes posible.

4.4.18 Determinación de proteínas totales plasmáticas: Método de Bradford.

a) Fundamento

El método de Bradford es un método colorimétrico de valoración cuantitativa de las proteínas. Está basado en el cambio de la absorbancia del color azul de Comassie en respuesta a las diferentes concentraciones de proteínas de las muestras. En la formación de este compuesto dos interacciones ocurren. En primer lugar, la forma roja del colorante dona su electrón libre a los grupos ionizables de la proteína lo que causa una ruptura del estado nativo de la proteína exponiendo en consecuencia sus regiones hidrofóbicas. Estas regiones en la estructura terciaria de la proteína se unen a la región no polar del colorante posicionando los grupos amino positivos próximos a la carga negativa del colorante. La unión de la proteína estabiliza la forma azul del colorante. Por tanto, la cantidad del complejo presente

en la muestra es una medida de la concentración de la proteína que se determina a través de la lectura de la absorbancia a 595 nm.

Lambert y Beer demostraron que la absorbancia (A) de una sustancia es directamente proporcional a la concentración (c) de la sustancia absorbente, la longitud del paso de luz (l) (espesor de la solución) y una constante denominada coeficiente de extinción o coeficiente de absorción (ϵ), que es característico para cada sustancia a una longitud de onda (λ) determinada.

$$A = \epsilon \cdot l \cdot c$$

A la muestra de plasma se le añadieron los reactivos formándose un complejo azulado, siendo la intensidad de color proporcional a la concentración de proteínas, según la ley de Lambert-Beer. A continuación, se detalla dicho procedimiento:

b) Reactivos

- Reactivo *Bradford Reagent* (Biorad).
- Solución patrón de albúmina de suero bovino (ASB), en concentraciones de 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.125, 0.78125, 0.396, 0.195 mg/mL además del blanco. Diluido con agua Milli-Q.

c) Procedimiento

1. Preparar la recta patrón seriada de diluciones de BSA. Partimos de una concentración de ASB de 10 mg/mL. Pesar 10 mg de ASB en un eppendorf + 1 mL de agua desionizada (Milli-Q). Posteriormente, llevar a cabo las diluciones a partir de la solución anterior.

2. Se prepara una dilución 1/5 del reactivo Bradford con agua Milli-Q + 2 μ L de cada muestra o patrón.

3. Añadir 1 mL de la solución Bradford en cada cubeta. Medir todos los blancos a 595 nm.

4. Añadir 2 μ L de muestra en las cubetas e incubar 15 minutos en oscuridad.

5. Medir la absorbancia a $\lambda = 595$ nm. Relativizar cada muestra con su blanco.

d) Cálculos

Para calcular la absorbancia de las diferentes muestras, se le resta a cada una de ellas el valor de la muestra blanco, así como a la recta patrón. Otra opción, con el blanco se calibra el instrumento a absorbancia igual a 0, es decir, 100% de transmisión.

$$\Delta \text{Abs} = \text{Abs muestra o patrón} - \text{Abs blanco}$$

El resultado se expresó en una gráfica de la absorbancia en función de la concentración (mg/mL). Se determinó la concentración de la muestra desconocida dibujando la absorbancia frente a las concentraciones conocidas del patrón interno (ASB). Se calculó la recta de regresión lineal y a esta se interpolaron la absorbancia de nuestras muestras de plasma.

4.4.19 Determinación de proteínas carboniladas en plasma: Western Blotting

a) Fundamento

La técnica del *Western Blotting* fue descrita por primera vez por Harry Towbin y colaboradores en 1979 (*Towbin H. Staehelin T., et al., 1979*). El término *blotting* hace referencia a la transferencia de

macromoléculas biológicas desde un gel hasta una membrana y su posterior detección en la superficie de la misma.

Para la determinación de proteínas carboniladas se empleó el método *Western blotting*, mediante el *OxyBlot protein oxidation detection Kit*.

La separación de las proteínas mediante una electroforesis en gel de poliacrilamida (PAGE) previa, seguida de una transferencia a una membrana de PVDF en las que las proteínas quedan retenidas y expuestas para facilitar el reconocimiento por el anticuerpo. Para conseguir que las proteínas se separen por su peso molecular, es imprescindible que se encuentren desnaturalizadas, en su estructura primaria. Para ello, se utilizó la combinación de un detergente desnaturalizante (dodecilsulfato sódico, SDS) y un agente reductor (β -mercaptoetanol). A continuación, se detalla el procedimiento completo:

b) Derivatización de las muestras

1. Añadir 5 μ L de muestra en un eppendorf, o el volumen necesario para tener 10 μ g de proteínas. Si el volumen es inferior, ajustar a 5 μ L con agua desionizada.
2. Añadir 5 μ L de SDS al 12% p/v.
3. Añadir 10 μ L de 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) a cada muestra.
4. Incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos.
5. Añadir 7,5 μ L de la solución de neutralización.
6. Añadir 1-1,5 μ L de β -mercaptoetanol (5% v/v).

c) Western blotting

1. Cargar las muestras en los geles: Se carga un volumen de 28 μL en cada pocillo (15 pocillos en total), utilizando geles discontinuos al 12.5% de Acrilamida con un 0.1% de SDS.
2. Electroforesis (Figura 2.4): Se aplica un campo eléctrico de voltaje constante de 20 mA durante al menos 2 horas en tampón Tris-Glicina (25 mM Tris, 200 mM Glicina, 0,1% SDS, pH 8.3).

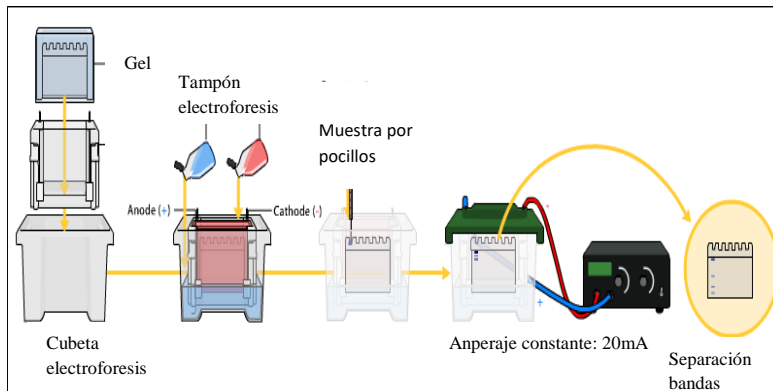


Figura 2.4 Esquema electroforesis SDS-PAGE

3. Transferencia: El gel se transfiere (blotting) a una membrana de PVDF (Schelider & Schuel, USA), mediante electrotransferencia en condiciones húmedas y sometiendo al soporte de transferencia a un amperaje constante de 170 mA en cada membrana durante 1 hora y 30 minutos en un tampón de transferencia (25 mM Tris, 192 mM Glicina pH 8.3, metanol 20% v/v).

4. Bloqueo: Las membranas se incuban 60 minutos a temperatura ambiente en tampón de bloqueo: 5% p/v de ASB en TBS-TWEEN (20 Mm Tris, 137 mM NaCl, pH 7.6, Tween 0.1%).
5. Lavados: Se realiza 1 lavado de 15 minutos y dos de 5 minutos con 10 mL de PBS-T.
6. Anticuerpo primario: Las membranas se incuban *overnight* a 4°C en agitación orbital, en tampón de anticuerpo primario (5% ASB, 0.1% Tween-20 en 1x PBS) con una dilución de anticuerpo primario 1:150.
7. Se repite el paso 5.
8. Se incuban las membranas durante 60 minutos con el anticuerpo secundario. El anticuerpo se disuelve en tampón de bloqueo a la concentración 1:300.
9. Lavados: se repite el paso 5.
10. Revelado: Añadimos el sustrato (luminol: ECL Western Blot Detection Reagents, GE Healthcare, UK), 1 mL/membrana y se revelan las membranas con un detector quimioluminiscente, mediante el programa *Image Gauge* V4.0 de FUJIFILM.

d) Cuantificación de los resultados

Las imágenes fueron almacenadas en formato digital TIF para poder realizar la densitometría de las bandas, utilizando el programa “Image J”. Se tiñeron las membranas de rojo Ponceau como control de carga. Así, se calculó la densitometría de la membrana haciendo un ratio: densitometría de la carbonilación de proteínas/ densitometría de

la membrana teñida con rojo Ponceau, expresando el resultado como unidades arbitrarias de proteínas oxidadas (pg/mL).

4.4.20 Determinación de los niveles de BDNF en suero: ELISA

a) Fundamento

Los niveles de BDNF en suero fueron determinados por la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en concreto con el “BDNF Sandwich ELISA Kit”. Siguiendo la Figura 2.5 se puede observar los distintos pasos del método de ELISA.

La técnica ELISA para BDNF, se basa en que el antígeno a determinar (la proteína BDNF en este caso), es reconocido por un anticuerpo biotinilado, es el anticuerpo primario. A su vez, este anticuerpo es reconocido por un anticuerpo secundario, estreptavidina proteína con elevada afinidad por la biotina, que está conjugada con peroxidasa de rábano (HRP). Por último, al incubar cada pocillo con 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB) la enzima HRP es excitada y se produce una reacción colorimétrica, como consecuencia de la oxidación del TMB. La intensidad de color es proporcional a la concentración de BDNF. Este cambio de color es medido por espectrofotometría mediante la lectura de la absorbancia a $\lambda = 495$ nm de longitud de onda. Los resultados se interpolan a una recta patrón de absorbancia-concentración de la misma proteína diana.

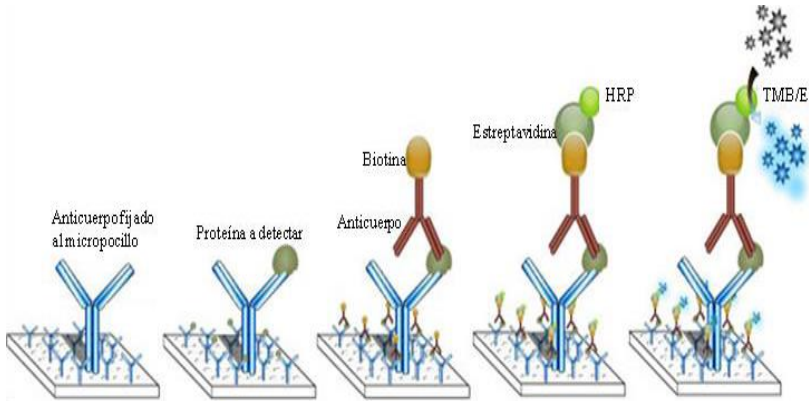


Figura 2.5 Fases del ELISA para BDNF

b) Reactivos

Todos los reactivos mencionados posteriormente vienen incluidos en el kit ELISA utilizado (Ref. CYT306). Chemicon International. Millipore, Germany).

- Placa de 96 pocillos
- Tampón de lavado.
- Diluyente.
- BDNF standard para el patrón.
- Anticuerpo biotinilado.
- Estreptavidina conjugada con HRP.
- TMB.

c) Procedimiento

El protocolo fue el descrito por el fabricante:

1. Se preparó la recta patrón:

- Prepara el concentrado de 500 pg/mL: a 50 μ L de BDNF estándar se le añaden 950 μ L de *sample diluent*.
- A partir de la solución anterior, se prepara las siguientes diluciones para la obtención del resto de puntos de la recta patrón:
 - 250 pg/mL (dilución 1:2 de 500 pg/mL)
 - 125 pg/mL (dilución 1:2 de 250 pg/mL)
 - 62.5 pg/mL (dilución 1:2 de 125 pg/mL)
 - 31.25 pg/mL (dilución 1:2 de 62.5 pg/mL)
 - 15.6 pg/mL (dilución 1:2 de 31.25 pg/mL)
 - 7.82 pg/mL (dilución 1:2 de 15.6 pg/mL)
 - Blanco (sólo *simple diluent*)

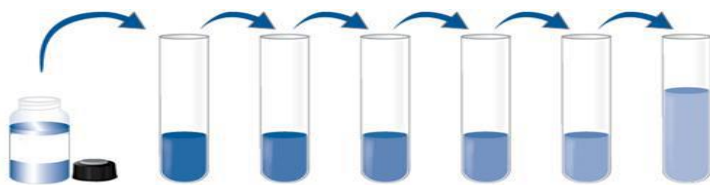


Figura 2.6 Elaboración de la recta patrón

2. Diluir las muestras con *sample diluent*.

3. Añadir 100 μ L de las diferentes diluciones de la curva en cada pocillo por duplicado.
4. Añadir 100 μ L de muestra en cada pocillo por duplicado y sellar la placa.
5. Incubar a 4°C toda la noche, en agitación lenta.
6. Al día siguiente la placa fue lavada 4 veces mediante el sistema automatizado de lavado de placas *HydroFlex* (Tecan) con 250 μ L de tampón de lavado (previamente diluido 1:10 con agua Milli-Q). En el último lavado la placa se dejó sin líquido.
7. Añadir 100 μ L del anticuerpo biotilado Anti-BDNF (1:1000) y sellar la placa.
8. Incubar a temperatura ambiente 2-3 horas con agitación.
9. Lavar 4 veces con la solución de lavado (1:10).
10. Añadir 100 μ L de la solución estreptavidina-HRP (1:1000) y sellar la placa.
11. Incubar a temperatura ambiente durante 1 hora en agitación.
12. Se realizaron 4 lavados con la solución de lavado (1:10).
13. Añadir 100 μ L de TMB/E en cada pocillo.
14. Incubar a temperatura ambiente durante 15 minutos aislado de la luz.

15. Detener la reacción con 100 μ L del *stop solution*.

16. Medir en el espectrofotómetro a 450 nm.

d) Cuantificación de los resultados

Los datos obtenidos se determinaron interpolando las absorbancias de nuestras muestras de suero a la recta patrón realizada de concentraciones conocidas. Los valores se expresaron como pg/mg de proteína.

4.4.21 Programa de ejercicio multicomponente

Un programa de ejercicios multicomponente se define como un programa donde se combina la resistencia, la fuerza, la coordinación, el equilibrio y ejercicios de flexibilidad, que tienen el potencial de afectar a una variedad de medidas de rendimiento funcional. Los sujetos de intervención realizaron 65 minutos de actividad diaria, 5 días/semana, durante 24 semanas en el "Hogar del Jubilado" de su localidad. Las sesiones fueron realizadas en grupo, supervisadas por un experto, donde se combinaron las siguientes actividades: propiocepción y ejercicios de equilibrio (10-15 min), entrenamiento aeróbico (inicialmente en el 40% de la frecuencia cardíaca máxima aumentando progresivamente al 65%), entrenamiento de fuerza (inicialmente en 25% de 1 RM hasta alcanzar el 75%), y estiramientos. El entrenamiento aeróbico y el entrenamiento de fuerza se alternaban cada día, teniendo una duración de 40 minutos. Los detalles de tiempo, intensidades, y la progresión de la práctica de ejercicio se puede ver en la tabla 3. A.

Características de la intervención: 24 semanas, 5 días/semana, 65 min/sesión				
Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
10 minutos (Calentamiento)				
10 min ^a	15 min ^a			
40 min ^b	40 min ^c	40 min ^b	40 min ^c	40min ^b
5 minutos ^d				
^a Propiocepción y ejercicios de equilibrio. ^b Entrenamiento aeróbico (Inicialmente 40% de la FC máx. aumentando, progresivamente hasta el 65%). ^c Entrenamiento de fuerza con bandas de resistencia. ^d Estiramientos.				

Tabla 2.3.A Características del programa de ejercicio multicomponente. Min= minutos, FCmáx= Frecuencia cardiaca máxima

Características del entrenamiento de fuerza:

El entrenamiento de fuerza se realizó con bandas de resistencia e incluía ejercicios isométricos, concéntricos y excéntricos con brazos, manos y piernas. La duración del programa de ejercicio fue de 6 meses, donde el **primer mes** lo dividimos en cuatro semanas:

- Primera semana: Se trabaja al 25% de 1 repetición máxima (1-RM). Se realiza 1 serie con 30 repeticiones (1X30R)
- Segunda semana: Se trabaja al 25% de 1-RM. Se realizan 2 series de 30 repeticiones cada una (2x30R).
- Tercera y cuarta semana: Se trabaja al 25% de 1-RM. Se realizan 3 series de 30 repeticiones cada una (3X30R).

El **segundo mes** las cuatro semanas se realiza el mismo entrenamiento:

- Cuatro semanas: Se trabaja al 25% de 1-RM. Se realizan 3 series de 30 repeticiones cada una (3X30R), durante las cuatro semanas.

El **tercer mes** lo dividimos en cuatro semanas:

- Primera semana: Se trabaja al 50% de 1-RM. Se realiza 1 serie de 15 repeticiones (1X15R).
- Segunda semana: Se trabaja al 50% de 1-RM. Se realizan 2 series de 10 repeticiones cada una (2X10R).
- Tercera y cuarta semana: Se trabaja al 50% de 1-RM. Se realizan 3 series de 8 repeticiones cada una (3X8R).

El **cuarto mes** las cuatro semanas se realiza el mismo entrenamiento de fuerza:

- Cuatro semanas: Se trabaja al 50% de 1-RM. Se realizan 3 series de 8 repeticiones cada una (3X8R), durante las cuatro semanas.

El **quinto mes** lo volvemos a dividir en cuatro semanas:

- Primera semana: Se trabaja al 75% de 1-RM. Se realiza 1 serie de 15 repeticiones (1X15R).
- Segunda semana: Se trabaja al 75% de 1-RM. Se realizan 2 series de 10 repeticiones cada una (2X10R).
- Tercera y cuarta semana: Se trabaja al 75% de 1-RM. Se realizan 3 series de 8 repeticiones cada una (3X8R).

El **sexto mes** durante las cuatro semanas se realiza el mismo entrenamiento de fuerza:

- Cuatro semanas: Se trabaja al 75% de 1-RM. Se realizan 3 series de 8 repeticiones cada una (3X8R), durante las cuatro semanas.

Los ejercicios de propiocepción incluyen balanceo postural y el equilibrio dinámico, la coordinación y la flexibilidad de la zona lumbo-pélvica. El entrenamiento aeróbico incluye caminar alrededor de un circuito y subir escaleras. Los ejercicios de estiramiento incluyen brazos, piernas y cuello (Ver Tabla 3.B).

<p>WARM-UP</p> <p>1 20R each arm</p> <p>2 20R each leg</p> <p>3 20R each foot</p> <p>4 20R each leg</p> <p>5 20R each leg</p>	<p>PROPRIOCEPTION/BALANCE EXERCISES</p> <p>1 20R</p> <p>2 20R</p> <p>3 30s each leg</p> <p>4 20R</p> <p>5 20R each leg</p> <p>6 30s each leg</p> <p>7 30s each foot in front</p> <p>8 30s each foot in front</p>	<p>STRETCHING</p> <p>1 20s each side</p> <p>2 20R forward + 20R back</p> <p>3 20s each hand</p> <p>4 20R each leg</p> <p>5 20s each leg</p> <p>6 20R x 20s each leg</p>
a AEROBIC TRAINING		
<p>1 Walking</p>	<p>2 After first 5 minutes</p>	<p>3 After 10 minutes</p> <p>20R</p> <p>3 After 15 minutes</p> <p>Top 2 steps</p>
b STRENGTH TRAINING		
<p>WITH ELASTIC BANDS</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>WITH BIG BALLS</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>	<p>WITH SMALL BALLS</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Tabla 2.3.B. Representación del programa de ejercicio multicomponente

5. RESULTADOS

5.1 PERFIL DE LA MUESTRA

La muestra incluyó un total de 126 sujetos frágiles. Únicamente 100 sujetos fueron divididos en los dos grupos experimentales, 51 como grupo intervención y 49 como grupo control. Por tanto, 26 sujetos fueron excluidos del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión.

5.1.1 Sexo

Del total de pacientes randomizados, 46 fueron hombres y 54 mujeres. El grupo control estuvo formado por 49 sujetos, 24 hombres y 25 mujeres, mientras que el grupo intervención estuvo formado por 51 sujetos, 22 hombres y 29 mujeres. Ver figura 3.1.

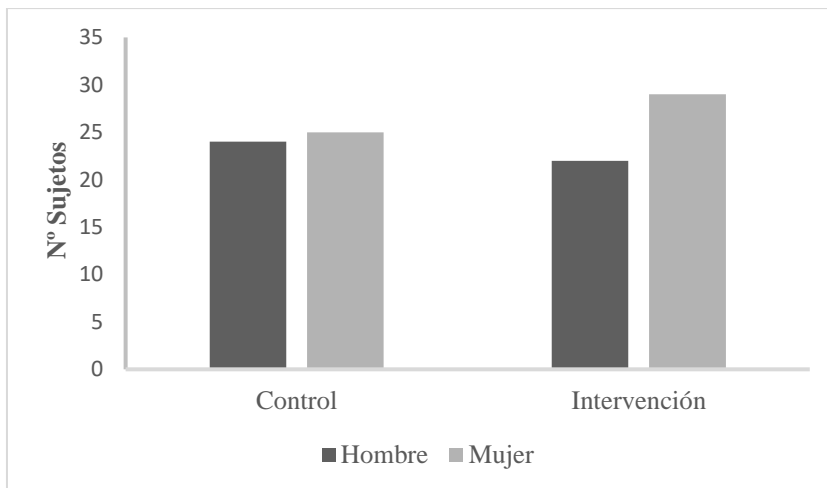


Figura 3.1 Distribución por grupos según el sexo de la muestra. El número total fue de 100 sujetos: 49 control y 51 intervención

5.1.2 Edad

La media de edad de la muestra fue de 80.4 en el grupo control y 79.6 en el grupo intervención.

	Grupo Intervención	Grupo Control	
	n=51	n=49	p
<u>Características</u>			
Género			
Hombre	22 (43.1%)	24 (49.0%)	0.688
Mujer	29 (56.9%)	25 (51.0%)	
Edad	79.7 (DE 3.6)	80.3 (DE 3.7)	0.302

Tabla 3.1. Edad media de la muestra por grupos. El porcentaje es la variable categórica y la DE, la desviación estándar.

5.1.3 Criterios de fragilidad de Fried y escala de fragilidad de Edmonton

El promedio de criterios de fragilidad de Fried fue de 3.6 antes de la intervención y 1.6 después del programa de ejercicio en el grupo intervención. Sin embargo, en el grupo control el promedio fue de 3.8 de inicio, sin ninguna variación después de los seis meses. En cuanto a la escala de fragilidad de Edmonton fue de 8.7 antes de la intervención y de 7.7 después del programa de ejercicio en el grupo intervención, mientras la media del grupo control fue de 8.5 antes y de 9.3 después de los seis meses de duración del estudio (Ver figuras 3.2 y 3.3).

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49	p	Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=40	p
	Antes	Antes		Después	Después	
Criterios de fragilidad de Fried	3.6 (DE 0.8)	3.8 (DE 0.6)	0.106	1.6 (DE 0.9)	3.8 (DE 0.6)	<0.001
Escala de fragilidad de Edmonton	8.7 (DE 2.5)	8.5 (DE 2.1)	0.749	7.7 (DE 0.2)	9.3 (DE 2.3)	<0.001

Tabla 3.2 Media de los criterios de fragilidad de Fried y de la escala de fragilidad de Edmonton. P indica la diferencia entre la media del grupo intervención y control antes y después de la intervención. DE es la desviación estándar

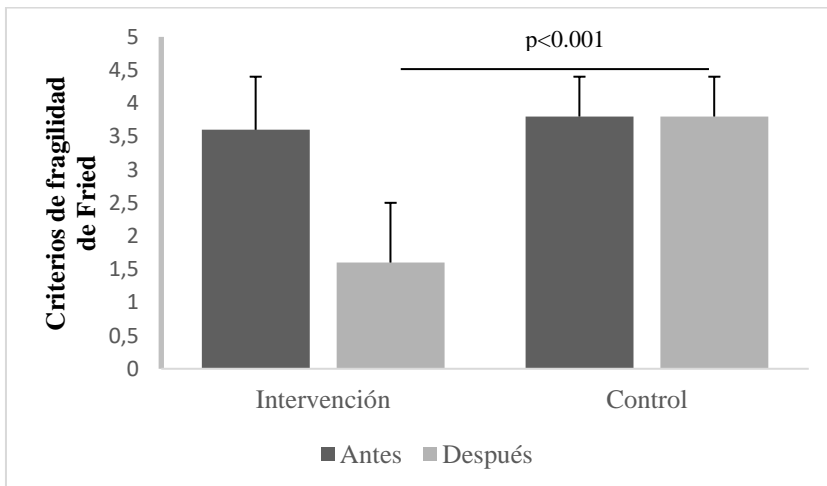


Figura 3.2 Criterios de fragilidad de Linda Fried, antes y después de los seis meses de intervención. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después de la intervención es de $p < 0.001$.

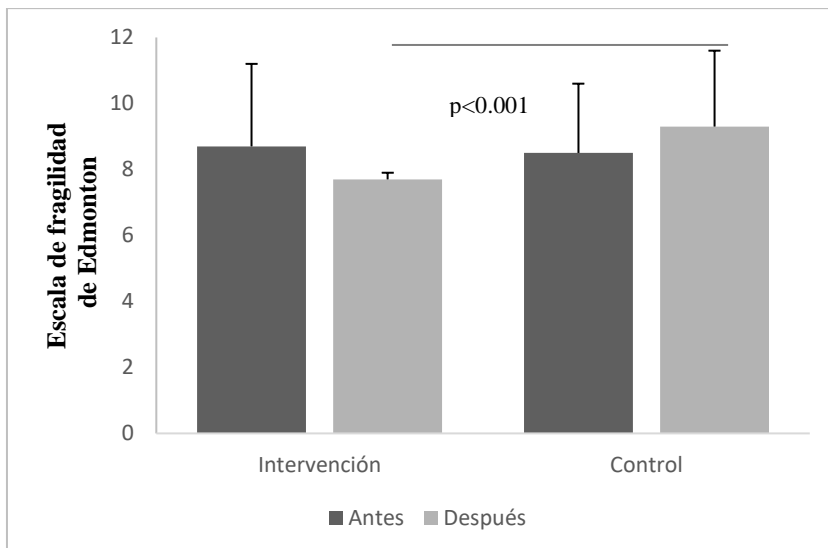


Figura 3.3 Valores obtenidos en la escala de fragilidad de Edmonton, antes y después de los seis meses de intervención. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después de la intervención es de $p < 0.001$.

5.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

La tabla 3.3. muestra las medidas antropométricas que realizamos en este estudio. No encontramos diferencias en el IMC (calculado el peso en kilogramos y dividido por la altura en metros al cuadrado) entre los distintos grupos de adultos mayores. Sin embargo, encontramos una tendencia en los valores de la circunferencia abdominal y en la masa grasa en los individuos frágiles que siguieron el programa de ejercicio. Éstas determinaciones se realizaron mediante impedancia bioeléctrica (Tanita BC-601).

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49		Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=40	
	Antes	Antes	p	Después	Después	p
Peso (Kg)	75.0 (DE14.0)	74.2 (DE13.8)	0.751	73.4 (DE13.0)	74.5 (DE13.8)	0.733
IMC (Kg/m²)	29.9 (DE5.6)	30.0 (DE4.2)	0.906	29.3 (DE5.5)	29.8 (DE4.5)	0.654
Abdominal (mm)	105.9 (DE13.1)	106.2 (DE9.7)	0.983	101.9 (DE13.9)	106.2 (DE9.6)	0.112
Pierna (mm)	47.2 (DE5.3)	45.6 (DE4.2)	0.148	46.0 (DE5.0)	45.3 (DE5.6)	0.567
Brazo (mm)	29.8 (DE5.7)	29.9 (DE4.2)	0.558	29.4 (DE3.6)	29.8 (DE3.5)	0.453
Masa magra (%)	44.9 (DE9.2)	45.7 (DE12.1)	0.748	49.2 (DE12.4)	45.6 (DE9.2)	0.194
Masa grasa (%)	35.0 (DE11.3)	34.5 (DE11.2)	0.835	28.7 (DE8.8)	34.1 (DE8.9)	0.019

Tabla 3.3 P indica la diferencia entre las medias antropométricas, antes y el después de la intervención, en los grupos control e intervención. DE es la desviación estándar

5.3 RESULTADOS ANÁLISIS SANGUÍNEOS

5.3.1 Parámetros bioquímicos de los participantes

Los parámetros bioquímicos en sangre se midieron siguiendo protocolos estándar del hospital. El valor medio de los triglicéridos en sangre fue significativamente menor en el grupo intervención que en el grupo control después del PEM (Ver figura 3.4). También se encontró que el número de linfocitos fue mayor después de la intervención en comparación con el grupo control (Ver figura 3.5).

Resultados

En el resto de análisis bioquímicos realizados (células blancas de la sangre, hemoglobina, glucosa, creatinina, proteínas totales, colesterol, TSH, transaminasas, fosfatasa alcalina, albúmina, fibrinógeno, factor VIII, triglicéridos) no encontramos diferencias significativas entre los grupos experimentales.

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49	Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=40	
	Antes	Antes	Después	Después	p
Triglicéridos (mg/mL)	124.7 (DE46.1)	157.1 (DE116.9)	109.4 (DE42.5)	135.1 (DE74.5)*	0.61
Linfocitos (109/L)	2.2 (DE0.9)	1.8 (DE0.6)	2.2 (DE0.8)	1.8 (DE0.5)*	0.53
Glucosa (mg/mL)	112.5 (DE43.7)	111.7 (DE30.4)	97.0 (DE19.6)	103.6 (DE32.3)	0.96
Creatinina (mg/mL)	0.91 (DE0.3)	0.95 (DE0.4)	1.0 (DE0.4)	1.0 (DE0.5)	0.97
Colesterol Total (mg/mL)	188.8 (DE31.2)	193.6 (DE36.5)	181.7 (DE31.1)	179.6 (DE36.4)	0.18
GOT (mg/mL)	24.5 (DE6.0)	26.4 (DE12.8)	21.1 (DE5.1)	23.6 (DE11.2)	0.87
GPT (mg/mL)	21.3 (DE6.5)	27.2 (DE28.5)	17.8 (DE5.5)	20.6 (DE9.5)	0.46
Fosfatas Alcalina (mg/mL)	74.6 (DE18.1)	83.8 (DE27.2)	71.6 (DE20.2)	79.2 (DE24.4)	0.69
TSH (μU/mL)	2.5 (DE1.8)	2.4 (DE1.5)	2.4 (DE1.5)	2.1 (DE1.3)	0.61
Hemoglobina (g/dL)	13.9 (DE1.2)	14.3 (DE1.5)	13.7 (DE1.1)	13.9 (DE1.7)	0.74
Fibrinógeno (mg/dL)	386.6 (DE71.8)	376.6 (DE95.4)	389.4 (DE90.2)	361.8 (DE103.3)	0.36

Factor VIII (%)	144.5 (DE14.8)	148.0 (DE8.0)	165.1 (DE30.2)	160.9 (DE35.7)	0.40
Proteínas totales (g/dL)	6.9 (DE0.5)	6.9 (DE0.4)	6.9 (DE0.4)	7.0 (DE0.4)	0.47
Albúmina (g/dL)	4.3 (DE0.2)	4.3 (DE0.2)	4.2 (DE0.2)	4.2 (DE0.2)	0.12

Tabla 3.4 P indica la diferencia entre las medias, antes y el después de la intervención, entre los grupos control e intervención. * $p < 0.05$ después de la intervención entre el grupo intervención y control. DE indica la desviación estándar

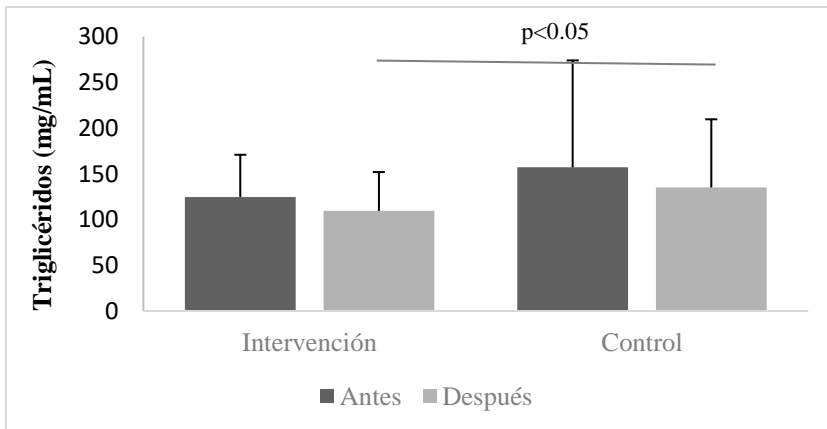


Figura 3.4 Valores de triglicéridos después de seis meses de intervención. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después de la intervención entre el grupo control e intervención es de $p < 0.05$

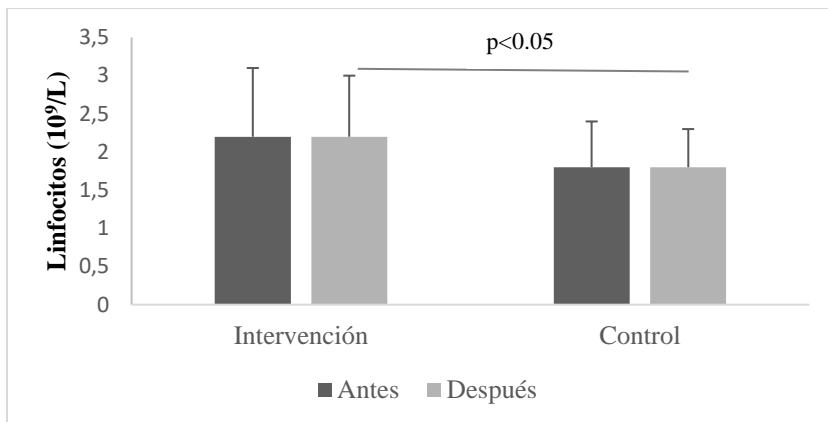


Figura 3.5 Valores de linfocitos después de seis meses de intervención. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después de la intervención entre el grupo control e intervención es de $p<0.05$.

5.4 BIOMARCADORES DE FRAGILIDAD DETERMINADOS EN SANGRE

5.4.1 Niveles de proteínas oxidadas en plasma

Los niveles en plasma de proteínas carboniladas fueron significativamente más bajos después de los seis meses de intervención con nuestro protocolo de ejercicio, al compararlos con el grupo control. Este parámetro de estrés oxidativo se encontró incrementado en el grupo control después de los seis meses ($p=0.05$). El incremento en la carbonilación de proteínas plasmáticas después de seis meses, expresado como unidades arbitrarias, fue 0.68 (DE 0.29) para el grupo control en comparación con un valor de 0.05 (DE 0.09) para el grupo intervención (Ver figura 3.6).

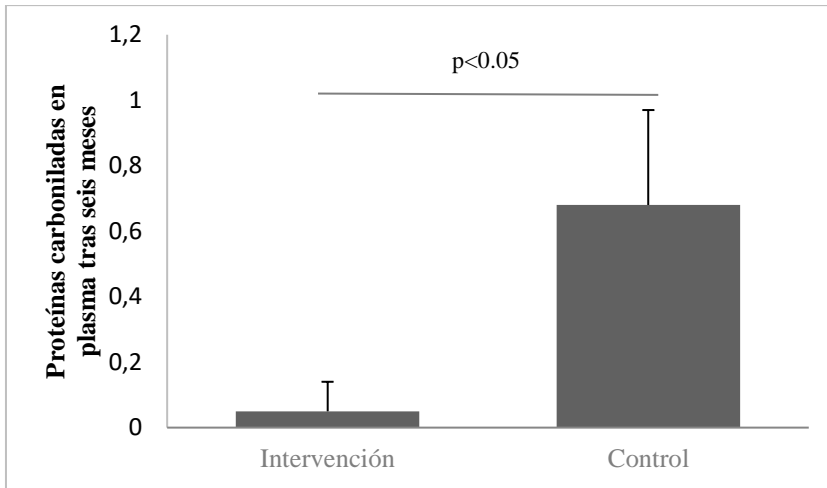


Figura 3.6 Incrementos en la carbonilación de proteínas plasmáticas después de un período de intervención de seis meses. Los datos se representan como la media \pm la DE, con una significación estadística de $p < 0.05$.

5.4.2 Niveles de BDNF en suero

Se determinaron los niveles en suero de BDNF. Al comienzo del estudio, los valores medios de BDNF (ng/mL) fueron similares entre el grupo control 90.5 (DE 40.9), y el grupo de intervención 89.9 (DE 36.7). Al final del estudio se encontró un aumento en los niveles en suero de BDNF en el grupo que siguió el PEM, 97.1 (DE 38.1). El grupo control no mostró ningún cambio en este parámetro 90.7 (DE 38.5). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de ambos grupos.

5.4.3 Niveles de Dímero-D

Se encontró una disminución significativa ($p=0.02$) en el Dímero-D, un marcador de coagulación en curso, después del PEM (Ver figura 3.7). Al inicio del estudio, los valores medios de Dímero-D (mg/L) fueron 1.2 (DE 1.1) en el grupo de intervención y 0.8 (DE

0.8) en el grupo de control. Al final del estudio, se encontró una disminución en el Dímero-D en el grupo entrenado 0.8 (DE 0.7), pero no se registraron cambios en el grupo control 0.8 (DE 0.8).

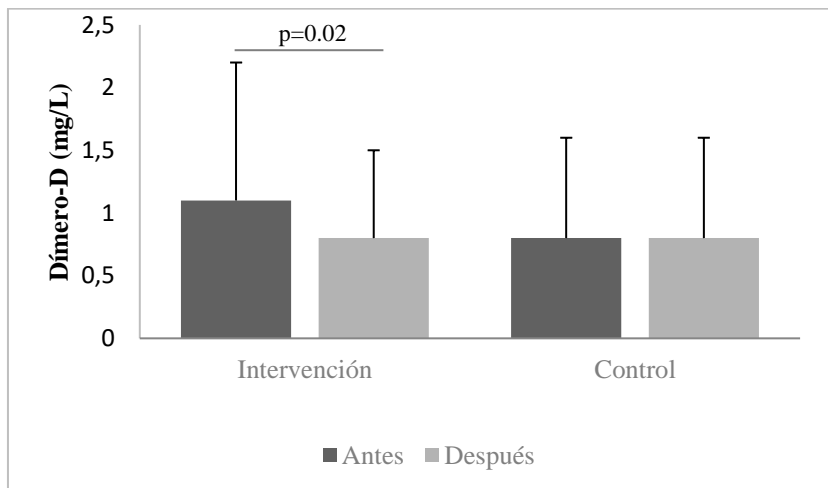


Figura 3.7 Diferencias en el Dímero-D (mg/L) antes y después de la intervención. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo intervención es de $p=0.02$

5.6 MEDICIONES FUNCIONALES Y PRUEBAS COGNITIVAS, EMOCIONALES Y SOCIALES EN FRÁGILES

5.6.1 Mediciones funcionales

Se encontró una mejoría, estadísticamente significativa, en el rendimiento en las actividades de la vida diaria (Índice de Barthel), así como en las actividades instrumentales de la vida diaria (Índice de Lawton) después del PEM. El grupo control, sin embargo, disminuyó significativamente su desempeño en estas mediciones funcionales después del período de seis meses (Ver figuras 3.11 y 3.9).

La marcha y el equilibrio, evaluadas mediante la prueba de Tinetti, también mejoraron significativamente en el grupo

intervención después del PEM, mientras que el grupo control mostró un empeoramiento de estas variables tras el periodo de intervención (Ver figura 3.12). Nuestro PEM también fue eficaz en la mejora del PPT (Ver figura 3.10) y el SPPB (Ver figura 3.8). Así, el PEM fue eficaz en la mejora de los resultados funcionales de la población estudiada.

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49	P	Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=40	p
	Antes	Antes		Después	Después	
SPPB	8.6 (DE2.0)	8.6 (DE1.7)	.983	9.5 (DE1.8)	7.1 (DE2.8)	.007
PPT	19.3 (DE5.3)	18.7 (DE6.0)	.601	23.5 (DE5.9)	16.5 (DE5.1)	<.001
Barthel	88.2 (DE10.9)	88.3 (DE10.5)	.984	91.6 (DE8.0)	82.0 (DE11.0)	<.001
Lawton	6.7 (DE1.1)	6.8 (DE1.8)	.609	6.9 (DE0.9)	5.7 (DE2.0)	<.001
Tinetti	23.5 (DE4.4)	24.7 (DE3.4)	.197	24.5 (DE4.4)	21.7 (DE4.5)	.007
Tinetti Marcha	10.7 (DE2.0)	10.9 (DE1.8)	.518	10.8 (DE1.8)	9.4 (DE2.2)	.002
Tinetti Equilibrio	13.1 (DE3.1)	13.6 (DE2.7)	.441	13.7 (DE2.9)	12.5 (DE2.7)	.067
FAC	4.3 (DE1.1)	4.1 (DE1.3)	.440	3.8 (DE1.4)	3.9 (DE1.0)	.694
PAEE	268.7 (DE55.5)	265.2 (DE45.6)	.734	485.6 (DE98.1)	265.8 (DE46.1)	<.001

Tabla 3.5 Media de los valores obtenidos en las mediciones funcionales. P indica la diferencia entre las medias, antes y el después, de los grupos control e intervención.

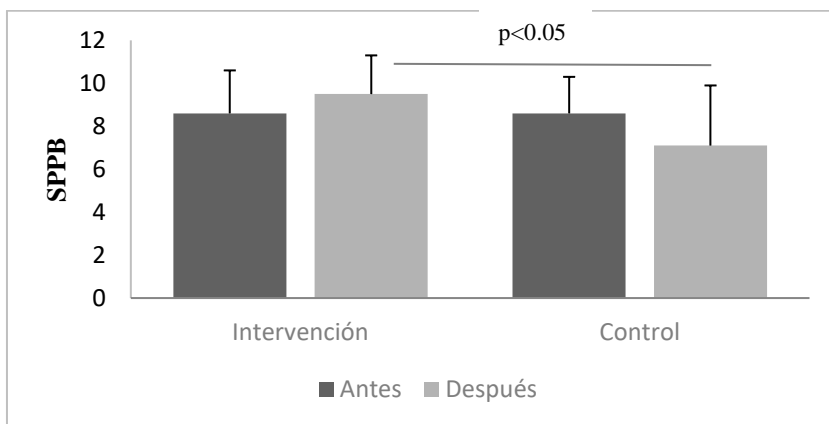


Figura 3.8 Diferencias de puntuación en la “Short Physical Performance Battery (SPPB)” tras seis meses de intervención en el grupo ejercicio y control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.05$

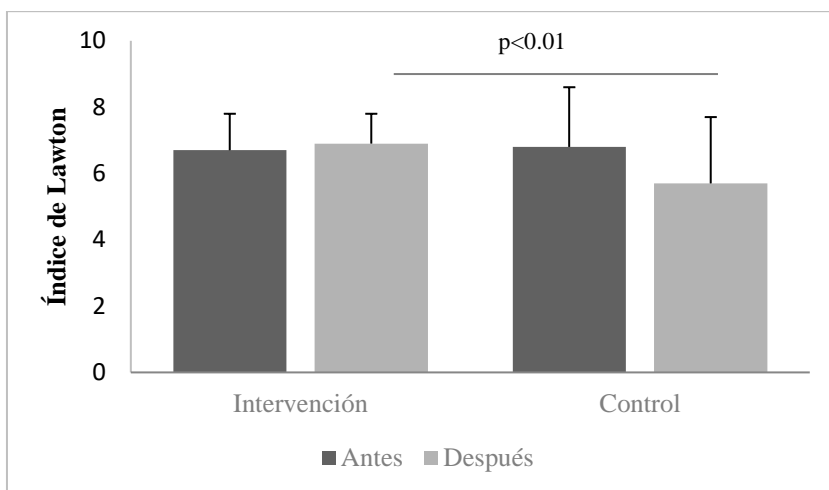


Figura 3.9 Diferencias de puntuación en el Índice de Lawton después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.01$

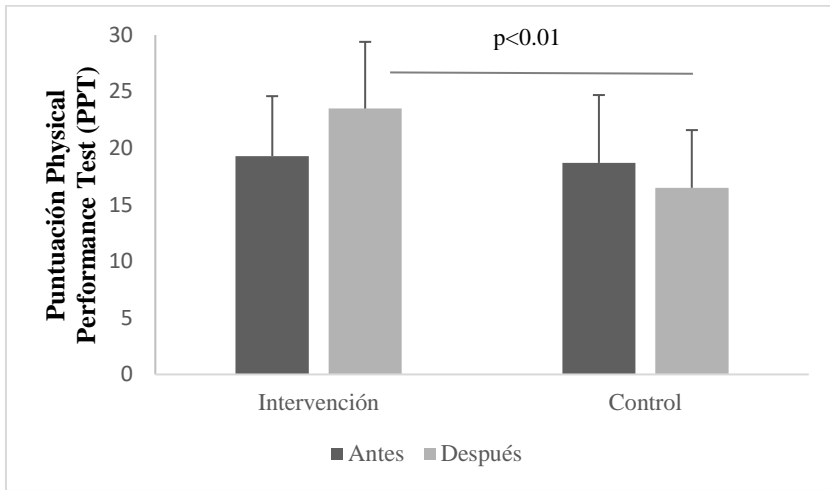


Figura 3.10 Diferencias de puntuación en el “Physical Performance Test (PPT)” después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.01$

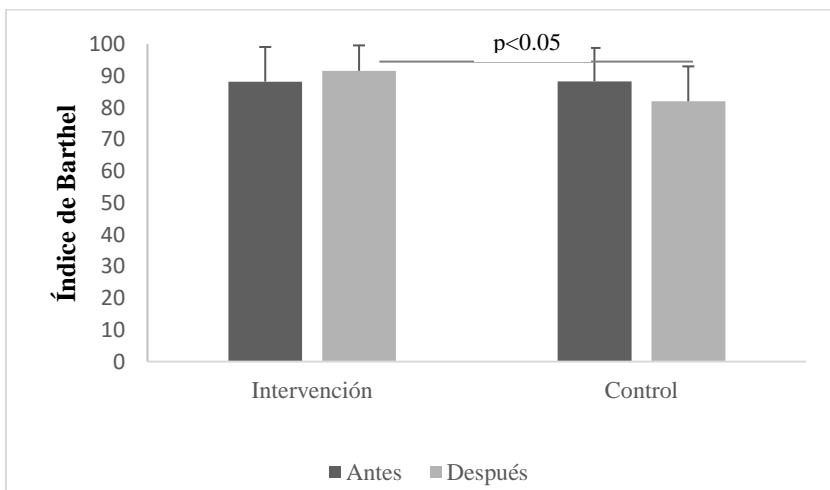


Figura 3.11 Diferencias de puntuación del Índice de Barthel después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y control. Los datos se muestran como la media \pm

Resultados

la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p < 0.05$

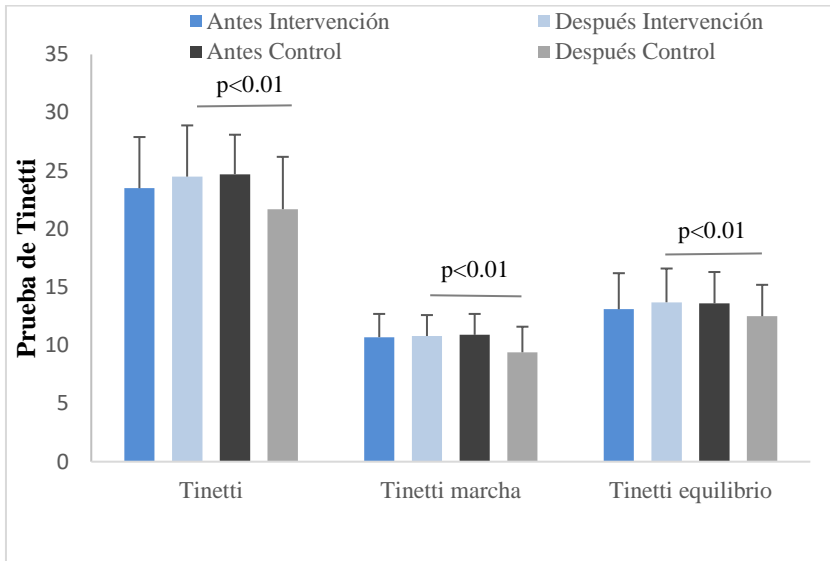


Figura 3.12 Diferencias de puntuación del Tinetti antes y después de los seis meses de intervención en el grupo ejercicio y control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p < 0.05$

5.6.2 Pruebas cognitivas, emocionales y sociales

Nuestro PEM mejoró la cognición determinada por la escala MMSE. La intervención con ejercicio dio como resultado un aumento del 9% en la puntuación del MMSE, mientras que el grupo control mantuvo o incluso perdió la función cognitiva global. Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas.

Por otra parte, el ejercicio también resultó en una mejora en el estado emocional percibido y social de los individuos. Las pruebas de apoyo social de Duke, Yesavage y EQ-5D demostraron que nuestro

PEM produce una mejora significativa en estos parámetros en comparación con el grupo sedentario.

	Grupo Intervención n=51	Grupo Control n=49		Grupo Intervención n=40	Grupo Control n=40	
	Antes	Antes	p	Después	Después	p
MMSE	26.5 (DE5.3)	27.3 (DE5.8)	0.469	28.9 (DE3.9)	25.9 (DE7.3)	.025
DUKE	47.9 (DE8.6)	49.0 (DE6.8)	0.474	48.5 (DE9.3)	41.2 (DE8.5)	<.001
Social	2.9 (DE2.4)	2.4 (DE2.7)	0.389	2.3 (DE2.2)	3.2 (DE2.5)	.043
EQ5D	7.4 (DE2.0)	7.7 (DE1.8)	0.441	8.2 (DE1.6)	7.6 (DE1.3)	.045

Tabla 3.6 Media de los valores cognitivos, emocionales y sociales. P es la diferencia entre la media del antes y después en los grupos control e intervención.

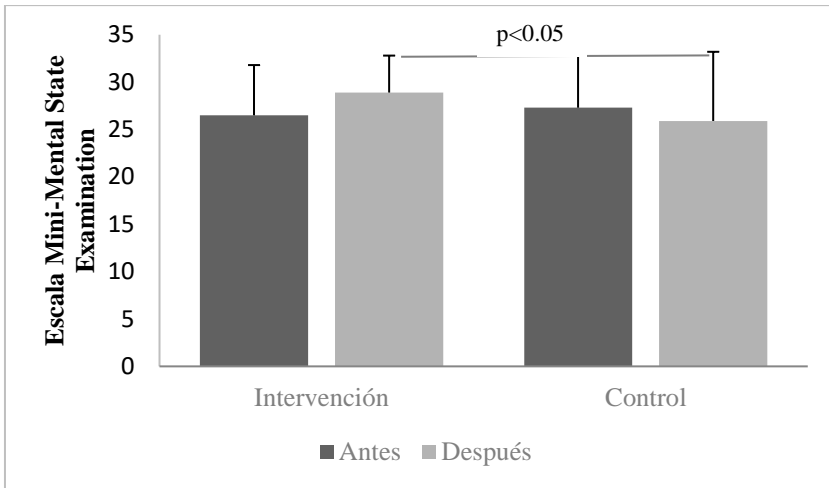


Figura 3.13 Diferencias en la Escala Mini-Mental State Examination (MMSE) después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y en el grupo control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.05$

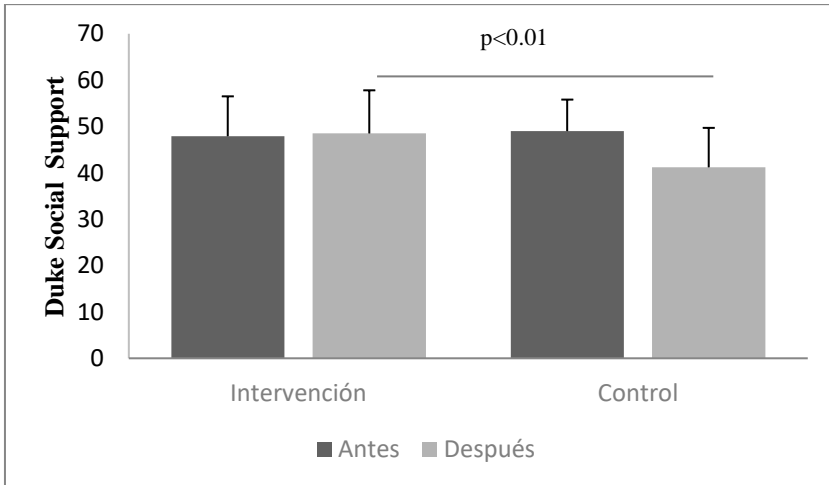


Figura 3.14 Diferencias de puntuación en la Escala de apoyo percibido de Duke, después de seis meses de intervención, en el grupo ejercicio y en el grupo control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.01$

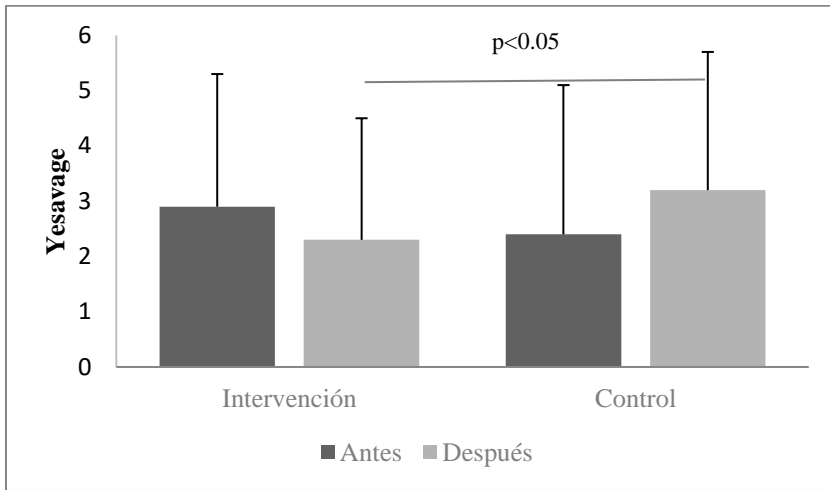


Figura 3.15 Diferencias de puntuación en el test de Yesavage, después de seis meses de intervención, en el grupo ejercicio y en el grupo control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control e intervención es de $p<0.05$

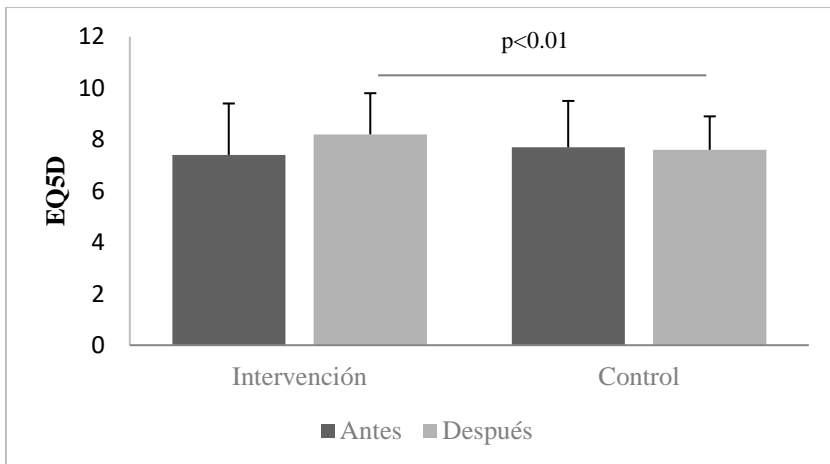


Figura 3.16 Diferencias de puntuación en el test EQ5D después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y en el grupo control. Los datos se muestran como la media \pm la DE. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p<0.01$

5.7 VISITAS AL CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA

Al final del estudio, el grupo intervención frecuente menos veces la consulta al centro de atención primaria, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto es debido a la intervención con PEM.

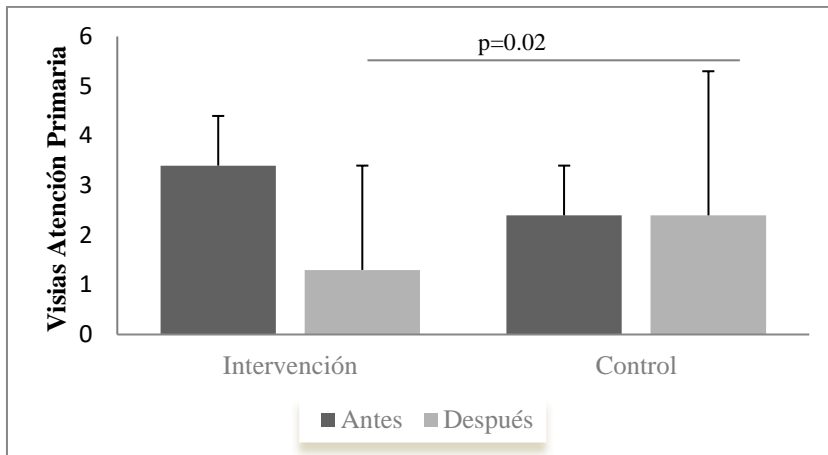


Figura 3.17 Diferencias de puntuación en cuanto a las visitas al centro de atención primaria después de seis meses de intervención en el grupo ejercicio y en el grupo control. La significación estadística después del PEM en el grupo control vs intervención es de $p=0.02$

6. DISCUSIÓN

6.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La fragilidad es un reto para la medicina clínica porque es el principal determinante de la longevidad y la calidad de vida en la población de edad avanzada (*Gill T.M., Gahbauer E.A., Han L., Allore H.G., 2010*). Es importante destacar que la fragilidad es reversible, especialmente si se diagnostica temprano en el proceso (*Rodriguez-Manas L., Fried L.P., 2015*).

Los resultados de la presente tesis reflejan como la fragilidad está ligada a una mayor dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, tanto las básicas como las instrumentales, todo ello se acompaña con un mayor deterioro cognitivo, unos niveles menores de BDNF en suero, y alteraciones bioquímicas. Del mismo modo el sujeto frágil presenta cambios en su composición corporal: mayor masa grasa y cintura abdominal. Observamos que estas relaciones son independientes de la edad y el sexo.

La fragilidad se evaluó con los criterios de fragilidad de Fried (*Fried L.P., 2001*), de acuerdo a diferentes estudios longitudinales nacionales e internacionales (*Abizanda P., 2012; Ottenbacher K.J., 2009*), y de Edmonton (*Rolfson D.B. et al., 2006*).

La edad mínima de la muestra se estableció en 70 años de acuerdo con los estudios de fragilidad consultados (*Fried L.P., 2001; Ottenbacher K.J., 2009; Avila-Funes J.A., 2008; Bandeen-Roche K., 2006; Rockwood K., 2005*). La edad máxima en este estudio fue de 88 años, aunque en otros estudios podemos observar que esta edad máxima puede variar siendo hasta de 101 en el Cardiovascular Health Study (CHS) (*Fried L.P., 2001*).

6.2 FRAGILIDAD Y PROGRAMA DE EJERCICIO MULTICOMPONENTE

La mayor parte de los estudios que demuestran mejoras en el adulto mayor frágil en distintos parámetros funcionales tales como las características de la marcha, el equilibrio y el riesgo de caídas han utilizado el entrenamiento con ejercicio multicomponente. Por entrenamiento multicomponente entendemos una combinación de programas de resistencia, fuerza, coordinación, equilibrio y flexibilidad que tienen un impacto potencial en multitud de medidas funcionales. Los estudios en los que se ha probado un entrenamiento basado en la resistencia (tanto de forma aislada o como complemento al entrenamiento de fuerza) han revelado un aumento de fuerza muscular en los ancianos que participaron.

Se han publicado 6 revisiones sistemáticas (*Cadore E.L., Rodriguez-Manas L. et al., 2013; Theou O., Stathokostas L. et al., 2011; Chin A.P., van Uffelen J.G. et al., 2008; Daniels R., van Rossum E., de Witte L. et al., 2008; Chou C.H., Hwang C.L., Wu Y.T., 2012; de Vries N.M., van Ravensberg C.D. et al., 2012*) sobre los beneficios del ejercicio en adultos mayores frágiles. En algunos casos, los ensayos clínicos no mostraron evidencias convincentes de la efectividad, (*Rodriguez-Manas L., Fried L.P., 2015; Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014; Laosa O., Alonso C. et al., 2014*) mientras que en otros la conclusión principal es que el ejercicio puede mejorar aspectos parciales de los resultados funcionales en la población frágil tales como el equilibrio, la agilidad y la deambulación (*Fiatarone M.A., O'Neill E.F. et al., 1994; Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014; Pahor M., Guralnik J.M. et al., 2014*). La falta de consistencia entre los estudios se debe a las diferencias en la

definición de fragilidad, los protocolos de entrenamiento, las características de los grupos inactivos (control) y los principales resultados evaluados (*Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014*). Por lo tanto, aún no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre los beneficios de este tipo de programas en la fragilidad (*Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014*).

La presente tesis se basa en la idea, publicada por nuestro grupo de investigación, de que el ejercicio actúa como un fármaco (*Vina J., Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V., Gomez-Cabrera M.C., 2012*) y que se necesitan programas de ejercicio personalizados, especialmente en los ancianos, para maximizar sus beneficios (*Vina J., Borrás C., Sanchis-Gomar F. et al. 2013*). La idea de que la práctica de ejercicio físico es saludable está muy fundamentada. Sin embargo, emitir una recomendación pública de actividad física en el envejecimiento no es una tarea fácil. El ejercicio en el anciano debe ser cuidadosamente adaptado e individualizado teniendo en cuenta los objetivos específicos de la persona o grupo al que se va a aplicar. El envejecimiento se caracteriza por una pérdida progresiva de capacidades de la mayoría de los órganos y sistemas, sino de todos. La prescripción de ejercicio debe ser adaptada de forma minuciosa al adulto mayor, con el objetivo de ofrecer los estímulos adecuados para la mejora de su capacidad funcional, especialmente si se trata de un adulto mayor frágil.

En nuestro grupo hemos revisado el debate continuo sobre cuánto, qué tipo, con qué frecuencia, qué intensidad y qué duración debe tener la actividad física para prevenir y/o tratar enfermedades o un síndrome geriátrico complejo como la fragilidad (*Vina J., Sanchis-*

Gomar F., Martínez-Bello V., Gomez-Cabrera M.C., 2012; Vina J., Borrás C., Sanchis-Gomar F. et al. 2013). No hay evidencia disponible en la literatura para identificar qué tipo de ejercicio es más efectivo para individuos frágiles (*Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014*). Por lo tanto, el objetivo de esta tesis fue determinar si un PEM (incluyendo ejercicios aeróbicos, anaeróbicos, propioceptivos y de estiramiento), personalizado en cuanto a las cargas, cuando es realizado por personas mayores frágiles, puede mejorar su situación funcional. Entre los aspectos que evaluamos se encuentra: la fragilidad, diversas escalas funcionales, funciones sociales, afectivas y cognitivas, así como características antropométricas y marcadores biológicos de fragilidad. Estos resultados se compararon con los obtenidos con una población controlada que no recibió entrenamiento.

Los resultados de esta tesis respaldan un estudio reciente que muestra que hay una reducción en la prevalencia de fragilidad tras un programa de actividad física (*Cesari M., Vellas B. et al., 2015*). Además, se ha demostrado que las características de los programas de ejercicio que parecen producir mejores resultados son las siguientes: entrenamiento multicomponente con una duración de 5 meses o más (*Smith K., Winegard K. et al., 2003*) y realizado 3 días por semana durante 30-45 minutos por sesión (*Theou O., Stathokostas L., Roland K.P. et al., 2011*). En la presente tesis las características de la intervención fueron las siguientes: 24 semanas, 5 días a la semana y 65 minutos por sesión. Se ha demostrado que los programas de ejercicio supervisados, como el nuestro, son más efectivos que las intervenciones en el hogar para adultos mayores. El principal motivo es que garantizan una mayor adherencia (*Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014*).

En un 31.4% (IC 95% 20.3-45.0) del grupo intervención, la fragilidad se revirtió después del PEM. Sin embargo, nadie en el grupo control revirtió la fragilidad después del período de 6 meses.

6.3 FRAGILIDAD Y DEPENDENCIA FUNCIONAL

Desde el año 1990 la expectativa de vida en los países occidentales ha aumentado en aproximadamente 3 años, mientras que la calidad de vida sólo lo ha hecho en 2.3 años. La calidad de vida se entiende como el periodo de tiempo que un individuo es capaz de mantener su autonomía, independencia, productividad y bienestar (*De Cabo R. et al., 2015*). Desde el punto de vista de la geriatría, la calidad de vida se considera la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y actividades instrumentales de la vida diaria. Los individuos frágiles tienen mayores dificultades para desarrollar este tipo de actividades que los no frágiles (*Fried L.P. et al., 2001; Ottenbacher K.J. et al., 2009; Abizanda P. et al., 2011*).

Como escalas de valoración de las actividades de la vida diaria, en la presente tesis se han empleado el índice de Barthel (Actividades Básicas de la Vida Diaria: ABVD) y el índice de Lawton y Brody (Actividades Instrumentales de la Vida Diaria: AIVD). El PEM resultó en una mejora significativa en el rendimiento en el índice de Barthel, así como en la escala de Lawton. Esto se acompaña con una mejora significativa en la velocidad de la marcha y la puntuación SPPB después de un período de entrenamiento (*Gine-Garriga M., Roque-Figuls M. et al., 2014; Manor B., Lough M. et al., 2014*).

El rendimiento del grupo sedentario disminuyó significativamente en estas mediciones funcionales después del período de 6 meses. La marcha y el equilibrio, evaluados con las

escalas de Tinetti, también mejoraron significativamente después del PEM (*Binder E.F., Schechtman K.B. et al., 2002*), mientras que el grupo sedentario mostró un deterioro en este parámetro después del período de intervención. El PEM también fue eficaz para mejorar el PPT y la fragilidad (*Fried L.P., Tangen C.M. et al., 2001; Rolfson D.B., Majumdar S.R. et al., 2006*).

La asistencia a las sesiones del programa de ejercicio de los pacientes fue del 47.3% (Intervalo de coeficiente (IC) del 95%: 38.7-55.7). En estudios previos similares al nuestro se han reportado niveles globales de adherencia en los programas de intervención entre un 25-50% (*Fairhall N., Sherrington C. et al., 2012*). La variable asociada a la recuperación de la robustez (ajustada por hipertensión, hiperlipidemia, sexo, edad y artrosis) fue la asistencia al 50% de las sesiones programadas con una odds ratio de 4.4 (IC 95% 1.2-16.0) (P= 0.023).

El número necesario a tratar (NNT) para recuperar la robustez en nuestro estudio fue de 3.2 (95% CI 2.0-4.5). El cálculo del NNT representa el número de pacientes a tratar de manera experimental a fin de evitar que uno de ellos desarrolle un resultado negativo. Es por tanto una forma excelente de determinar la trascendencia clínica de un ensayo que además sea estadísticamente significativo. Cuanto más reducido sea el NNT, el efecto de la magnitud del tratamiento es mayor. Si no se encontrase eficacia en el tratamiento la reducción absoluta del riesgo sería cero y el NNT sería infinito. Por poner dos ejemplos, en pacientes con una hipertensión diastólica (115-129 mmHg), con el tratamiento con fármacos antihipertensivos, el NNT para evitar un episodio adicional con muerte por apoplejía o infarto de

miocardio es de 128. En el caso del infarto de miocardio, con el tratamiento con estreptoquinasa y aspirina, el NNT para evitar la muerte del paciente a los dos años, es de 24. El reducido valor de NNT de nuestro estudio, 3.2, supone un muy elevado efecto atribuible a nuestro tratamiento.

Estudios previos han resaltado la importancia de la adherencia a los programas de ejercicio para mejorar tanto las escalas funcionales como la velocidad de la marcha. En un estudio de Fairhall y colaboradores realizado con personas mayores de 70 años frágiles, sin deterioro cognitivo, demostraron que el éxito de una intervención de 12 meses de duración en la mejora de los factores de riesgo de caídas, dependía directamente del grado de adherencia al programa (Fairhall N., Sherrington C. et al., 2012).

6.4 FRAGILIDAD Y DETERIORO COGNITIVO. ESTADO SOCIAL Y EMOCIONAL

La relación entre fragilidad y deterioro cognitivo es controvertida. Hay autores que consideran que la fragilidad no tiene relación con el deterioro cognitivo, ya que solo contemplan los criterios funcionales y nutricionales en el constructo (Walston J. y Fried L.P., 1999; Fried L.P. et al., 2001). Sin embargo, otros autores sí que establecen una relación entre fragilidad y deterioro cognitivo (Rockwood K. et al., 2005; Avila-Funes J.A. et al., 2009). En nuestro estudio, los individuos frágiles tras un PEM muestran valores mayores en el MMSE lo que refuerza los beneficios del ejercicio físico a nivel cognitivo y su relación con la fragilidad.

En el año 2014, Finlandia llevó a cabo un estudio de dos años de duración, a gran escala, que se realizó en adultos mayores que

padecían un elevado riesgo de deterioro cognitivo y demencia (Estudio finlandés de intervención geriátrica para la prevención del deterioro cognitivo y la discapacidad, también conocido como estudio FINGER). Este trabajo ha sido publicado recientemente en *Lancet* (Kivipelto M., Soininen H. Tuomilehto J. et al., 2015) y en él, la doctora Miia Kivipelto y sus colaboradores, demuestran que es posible prevenir el deterioro cognitivo utilizando una intervención multimodal de estilo de vida (ejercicio físico multicomponente, orientación nutricional y modificación de los hábitos alimenticios, estimulación cognitiva y social) en individuos de edad avanzada en riesgo. Los resultados señalan la importancia de tener en cuenta diversos factores de riesgo de demencia como una estrategia para proteger la salud del cerebro.

Por otra parte, en otros estudios se ha demostrado que el deterioro cognitivo y la baja actividad física son los factores que más contribuyen al deterioro funcional en las ABVD y en las AIVD de los pacientes frágiles (Avila-Funes J.A. et al., 2009). En este estudio, los pacientes frágiles sin intervención del PEM muestran un mayor deterioro cognitivo y mayores dificultades para las ABVD y las AIVD.

La relación entre fragilidad, deterioro cognitivo, e inactividad física (García-García F. et al., 2011), sugiere que podría existir una base biológica que explicara dicha relación, existiendo algún marcador de deterioro cognitivo e inactividad física que fuera detectable en los individuos frágiles. Tal y como se ha comentado en el apartado de introducción de la presente tesis, el BDNF reúne estos requisitos y, en efecto, los resultados obtenidos parecen confirmar esta

hipótesis, mostrando un descenso no significativo de los niveles en suero de este parámetro a medida que aumenta la condición de fragilidad. Estos resultados concuerdan, en parte, con los publicados por Coelho y colaboradores, los cuales comprobaron cómo las mujeres pre-frágiles presentaban menores niveles de BDNF que las robustas (Coelho F.M. et al., 2011). Aunque nosotros hemos incluido en este estudio a mujeres frágiles, se llega a la misma conclusión: la condición de fragilidad lleva consigo un descenso de los niveles sistémicos de este biomarcador. Estos autores, a su vez, corroboraron la hipótesis de que un protocolo de ejercicio físico en mujeres podía aumentar los niveles de BDNF. Recientemente, Vaughan y colaboradores han llevado a cabo un estudio con mujeres de edades comprendidas entre los 65 y 75 años, en el cual, no sólo han confirmado que un protocolo de ejercicio físico (en este caso multimodal) es capaz de aumentar los niveles de BDNF, sino también de mejorar los resultados obtenidos en pruebas físicas y neurocognitivas (Vaughan S. et al., 2014). Por tanto, nuestro estudio es el primero, hasta la fecha, que estudia los niveles de BDNF con un PEM en individuos frágiles y que además incluye tanto hombres como mujeres.

En esta tesis, encontramos una reducción en el índice de depresión geriátrica de Yesavage y una mejora en la puntuación de la escala de calidad de vida EQ-5D, así como en las pruebas de apoyo social DUKE en el grupo intervención tras el PEM. Se ha publicado previamente que una intervención con ejercicio podría mejorar individualmente el estado de ánimo (Timonen L., Rantanen T. et al., 2002), la función cognitiva (Colcombe S., y Kramer A.F., 2003) y la calidad de vida (Langlois F., Vu T.T. et al., 2013) en individuos

frágiles. Nuestro PEM lleva a una mejora en todos estos parámetros. Por último, las relaciones sociales fueron un objetivo de nuestra intervención porque se ha demostrado que la fragilidad está asociada con un funcionamiento social deficiente y con un aumento de la percepción de soledad en el adulto mayor (*Hoogendijk E.O., Suanet B. et al., 2015*). La vulnerabilidad social de los adultos mayores físicamente frágiles debe tenerse en cuenta en la provisión de cuidados para personas mayores frágiles.

6.5 FRAGILIDAD, SARCOPENIA Y MEDIDAS ANTROPOMÉTRICOS

La pérdida de la masa y fuerza muscular relacionada al envejecimiento es un componente clave de la fragilidad. Desde 1931, Macdonald Critchley, neurólogo del Hospital del colegio real (Kings's College Hospital) en Londres, describía que "toda la musculatura, con el envejecimiento, tiende a involucionar". En 1970, Nathan Shock publicó una serie de artículos sobre la fisiología del envejecimiento, concluyendo que "ningún decaimiento de la estructura y función es más dramática que la pérdida de la masa muscular relacionada con la edad". Irvin Rosenberg, en 1988, viendo la importancia y necesidad de un nombre para este fenómeno, sugirió la palabra sarcopenia, derivada del griego "sarx" (carne) y "penia" (pérdida) (*Morley J.E. et al., 1993*).

Alrededor de los 50 años de edad, la masa muscular disminuye de 1 a 2% por año, y la fuerza muscular tiene una disminución anual de 1.5% entre los 50 y 60 años de edad, y posteriormente 3% cada año. Entre 5-13% de las personas de entre 60

y 70 años de edad y de 11-50% de las personas de 80 o más años tienen sarcopenia (*Von Haehling S., Morley J.E. et al.2010*).

El envejecimiento en el ser humano lleva consigo numerosos cambios, entre los que se encuentra la composición corporal, destacando el incremento de la masa grasa, el descenso de la masa muscular y la reducción de la masa ósea entre las personas de edad avanzada. Estos cambios pueden conllevar el desarrollo de diversas enfermedades como la obesidad, la sarcopenia y la osteoporosis, asociadas a una disminución de la calidad de vida, un mayor grado de dependencia y con ello la mortalidad en este grupo de población.

Nuestro programa de ejercicio dio como resultado una disminución significativa en la masa grasa en el grupo intervención, así como una tendencia a disminuir la circunferencia abdominal después de los 6 meses del PEM.

6.6 FRAGILIDAD Y SISTEMA ENDOCRINO

Se han encontrado bajos niveles de vitamina D en pacientes geriátricos de ambos sexos, tanto ambulatorios (*Montero-Odasso M. et al., 2005*) como institucionalizados (*Sambrook P.N., Cameron I.D. et al., 2002*). En un estudio de cohortes se describió que existe una asociación entre unos niveles de 25(OH)D por debajo de 50.0 nmol/L con una menor movilidad y equilibrio (*Okuno J., Tomura S. et al., 2007*).

El envejecimiento disminuye la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D. La vitamina D disminuye en el anciano al igual que se produce una disminución de la masa muscular, lo que contribuye a la pérdida de fuerza, y al aumento de la fragilidad. Es

importante mantener un adecuado nivel de vitaminas para el mantenimiento de un buen estado en los ancianos (*Niki E. et al., 2012*). El uso de la vitamina D ha ayudado a disminuir la pérdida de la masa y, de forma parcial, la fuerza muscular, mejorando el equilibrio y la estabilidad, y disminuyendo las caídas y la frecuencia de fracturas en adultos mayores (*Ávila et al., 2008*). Un estudio transversal que incluyó 215 sujetos con fragilidad reportó que hay una deficiencia de vitamina D en los sujetos frágiles (*Shardell et al., 2009*). La fragilidad física puede tratarse con suplementos de proteína-caloría y vitamina D (*Morley J.E., Vellas B. et al., 2013*). Estas intervenciones nutricionales se controlaron en nuestro estudio. En ambos grupos, suplementamos a los participantes con calciferol cuando los niveles de calcidiol en el plasma sanguíneo eran de 30 ng/mL o menos. Al final del estudio, todos los participantes presentaron niveles óptimos de vitamina D. Además, establecimos un límite inferior en la recomendación de ingesta de proteína de 0.8 g / kg por día. Aunque los expertos proponen una ingesta proteica de hasta 1.5 g/kg por día, que comprende del 15% al 20% de la ingesta calórica total para los ancianos sarcopénicos (*Morley J.E., Argiles J.M. et al., 2010*) esto es difícil de lograr en ciertos escenarios. Se considera que el 40% de los ancianos no cumplen con los 0.8 g/kg de requerimientos diarios de ingesta de proteínas en su dieta. Por lo tanto, creemos que el límite inferior establecido en nuestro estudio es apropiado.

El dímero-D es el producto resultante de la destrucción de la fibrina y su cuantificación se utiliza para detectar alteraciones en la coagulación sanguínea tales como la presencia de trombos. Sin embargo, no es un marcador específico y está aumentado en muchos

otros casos: en el anciano, en ciertas infecciones, o en mujeres embarazadas, entre otros.

La fragilidad se ha asociado con mayores niveles de dímero-D (Walston J., McBurnie M.A., Newman A. et al., 2002). En un estudio reciente realizado con adultos mayores, se compararon la relación entre la edad y la fragilidad con la inflamación y la trombosis. El envejecimiento se asoció significativamente con niveles más altos de dímero D ($p=0.01$) pero solo entre sujetos frágiles (Van Epps P. et al., 2016). Otro estudio, determinó los efectos de los marcadores inflamatorios y de coagulación (dímero-D) sobre la mortalidad y el estado funcional de las personas mayores. En una cohorte de 1723 adultos mayores, aquellos con altos niveles de interleuquina-6 y dímero-D tuvieron las mayores disminuciones en todas las medidas de la función (Cohen H.J. et al., 2003).

En la presente tesis hemos encontrado una disminución significativa en este biomarcador de fragilidad después del programa de entrenamiento. Por lo tanto, todos los parámetros utilizados indican que nuestro programa de ejercicios es muy eficaz en el tratamiento de la fragilidad.

6.7 FRAGILIDAD Y PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En nuestro estudio, el valor medio de los triglicéridos en sangre fue significativamente menor en el grupo intervención cuando se comparó con el grupo control después del PEM. Este efecto del entrenamiento sobre los valores de triglicéridos en adultos mayores no es novedoso. En un estudio realizado con mujeres mayores frágiles con factores de riesgo cardiovascular se combinó el tratamiento con dehidroepiandrosterona (DHEA) con ejercicio durante 6 meses. Se

observó una mejora de los niveles de triglicéridos en el grupo suplementado con DHEA y que seguían el programa de ejercicio (Boxer R.S., Kleppinger A. et al., 2010).

Por otra parte, encontramos un aumento en el número de linfocitos tras el PEM, en comparación con el grupo control. La inflamación sistémica está asociada con muchos procesos fisiopatológicos que incluyen la fragilidad en adultos mayores. Se han estudiado las relaciones entre los subtipos de glóbulos blancos y la fragilidad, más concretamente cómo se correlacionan éstos con los criterios de fragilidad individual (pérdida involuntaria de peso, agotamiento, lentitud de la marcha, debilidad muscular y baja actividad física). Existe una correlación negativa cuando se compara la fragilidad con el recuento de linfocitos. Sin embargo, estas asociaciones son significativas sólo para dos de los criterios de fragilidad: debilidad muscular y baja actividad física (Fernandez-Garrido J., Navarro-Martínez R. et al., 2014). Con respecto a los efectos a largo plazo de los programas de entrenamiento en adultos mayores y en jóvenes, se sabe que el ejercicio induce un aumento de los niveles de linfocitos T que expresan CD28+ tanto en jóvenes como en ancianos (Cao Dinh H., Beyer L. et al., 2017).

6.8 FRAGILIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO

La teoría de los radicales libres en el envejecimiento postula que una acumulación progresiva e irreversible de daño oxidativo, causado por las especies reactivas de oxígeno, es capaz de contribuir al deterioro de las funciones fisiológicas asociado al envejecimiento (Harman D., 1956). De esta manera, la relación entre estrés oxidativo y envejecimiento ha sido ampliamente estudiada, de tal manera que

los sujetos más viejos presentan mayores niveles de daño oxidativo frente a los jóvenes (*Stadman E.R., 1992; Sohal R.S., 1993*).

Otros estudios previos de nuestro laboratorio muestran que las mitocondrias constituyen la principal fuente endógena de especies reactivas de oxígeno (*Sastre J. et al., 1996*). Se conoce que con el envejecimiento hay un descenso del gasto metabólico basal. Sin embargo, con la aparición de enfermedades crónicas a edades avanzadas se produce un aumento del gasto metabólico, debido a la gran cantidad de energía necesaria para mantener la homeostasis celular (*Ruggiero C. y Ferrucci L., 2006*). Dado que la fragilidad se ve asociada a una dificultad para mantener dicha homeostasis y a la presencia de enfermedades crónicas, la cantidad de energía necesaria para hacer frente a estos procesos puede causar una producción excesiva de radicales libres por parte de la mitocondria (*Inglés et al., 2014*). Este incremento podría, a su vez, activar la vía de señalización de NF-kB, y desencadenar procesos inflamatorios, siendo también relacionados con la fragilidad (*Hubbard R.E. y Woodhouse K.W., 2010*).

El ejercicio también puede causar daño a las células. Numerosos estudios han demostrado un aumento de ERO con el ejercicio (*Davies K. J. et al., 1982; Sastre J. et al., 1992*). La evidencia de la investigación indica que los organismos viejos son más susceptibles al estrés oxidativo durante el ejercicio debido a los cambios ultraestructurales y bioquímicos relacionados con la edad que facilitan la formación de ROS (*Ji L.L., 2001*).

Recientemente hemos descrito que la fragilidad, y no la edad, está relacionada con el estrés oxidativo (*Inglés M., Gambini J.,*

Carnicero J.A. et al., 2014). En consecuencia, ahora encontramos que la oxidación de proteínas se reduce con el ejercicio.

El estrés oxidativo también modifica la actividad de las proteínas, aumentando su susceptibilidad a la degradación, por lo que la oxidación de proteínas es una medida para determinar el estrés oxidativo sistémico en humanos. La determinación de proteínas oxidadas a través de la cuantificación de grupos carbonilo de las mismas ha sido un método empleado como marcador de daño oxidativo a proteínas (*Stadman E.R., 1992; Dalle-Donne I. et al., 2003*). Destacar que se han asociado los niveles mayores de proteínas carboniladas a una disminución de la fuerza de agarre (*Howard C. et al., 2007*), la cual a su vez está fuertemente relacionada con la edad, y constituye uno de los criterios de fragilidad. En un estudio reciente, se han propuesto los niveles elevados de proteínas carboniladas como un marcador de dependencia severa en las ABVD en hombres y mujeres mayores de 65 años (*de Gonzalo-Calvo D. et al., 2012*).

En esta tesis, los niveles en plasma de proteínas carboniladas fueron significativamente más bajos después de seis meses de intervención con nuestro protocolo de ejercicio que en el grupo control. Esto indica que el PEM utilizado es adecuado para prevenir la oxidación de proteínas, y a su vez la disminución de la fuerza de agarre, un marcador de fragilidad.

6.9 VISITAS MÉDICO ATENCIÓN PRIMARIA

En la presente tesis, durante los 6 meses del estudio el grupo que siguió nuestro PEM disminuyó, de forma significativa, sus visitas al centro de atención primaria, lo que supone una mejora en cuanto a la salud del sujeto y en la reducción del coste sanitario. Sabemos que

la mayor parte del gasto sanitario se emplea en atender a la discapacidad ya que ésta, eventualmente, desemboca en dependencia. En el estudio ESTHER de cohortes, publicado en el año 2016, en el que se establece la asociación entre fragilidad y coste sanitario, se concluye que la fragilidad está asociada a un aumento significativo del mismo. El coste medio anual de un paciente frágil es de 3.600 €, mientras que el gasto en el paciente robusto (no frágil) es de 650€. Estos datos demuestran la importancia clínica de la fragilidad y la necesidad de desarrollar programas de intervención para prevenirla o revertirla. Tal y como hemos comentado, la identificación del adulto mayor frágil es de suma importancia porque este estado funcional antecede al de dependencia y sobre él se puede intervenir para retrasar dicha transición. El estado de dependencia tiene consecuencias muy negativas sobre la calidad de vida de sujeto y, de nuevo, sobre el sistema sanitario pues el coste por paciente se multiplica por cuatro cuando el nivel de dependencia de una persona pasa de ser leve a muy grave (14.200€) y este gasto se mantiene hasta la muerte del sujeto.

6.10 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La asignación de los sujetos a cada uno de los grupos experimentales se realizó de forma aleatoria. Sin embargo, el grupo intervención mostró una prevalencia significativamente mayor de artrosis cuando se comparó con el grupo control. El limitado período de seguimiento puede explicar la ausencia de cambios en la incidencia de caídas, fracturas y admisiones hospitalarias. Consideramos necesario diseñar estudios con períodos de seguimiento más largos, tras completar el programa de intervención, para evaluar correctamente los efectos de nuestro PEM.

Otra limitación que nos gustaría destacar ha sido la de la ausencia de extracción de muestras celulares (polimorfonucleares) en los pacientes. Consideramos que la obtención de este tipo de muestra podría haber sido muy interesante para el análisis de distintos parámetros moleculares que se relacionan actualmente con la fragilidad.

Por último, consideramos que un análisis por sexos nos mostraría la eficacia del programa de intervención tanto en hombres como en mujeres. La fragilidad es más frecuente en mujeres que en hombres por lo que consideramos que adaptar los programas de ejercicio a las diferencias entre ambos sexos es fundamental.

7. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en la presente tesis, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. Nuestro PEM mejora parámetros funcionales en pacientes frágiles, tras los seis meses de su aplicación: SPPB, PPT, Barthel, Lawton, Tinetti y FAC. Del mismo modo, mejora medidas antropométricas y bioquímicas tales como la masa grasa y los niveles de triglicéridos en sangre.
2. Los sujetos frágiles mejoran significativamente sus resultados en test cognitivos (MMSE), sociales (Duke) y emocionales (Yesavage, EQ-5D), tras los seis meses del PEM.
3. Nuestro PEM mejora diversos biomarcadores de la fragilidad: reduce la carbonilación de proteínas plasmáticas, reduce los niveles de dímero D y mantiene los valores de linfocitos en sangre tras los seis meses de intervención. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en los niveles séricos de BDNF tras la intervención.
4. Nuestro PEM revierte fragilidad de forma significativa cuando ésta es evaluada por los criterios de Linda Fried y la escala de fragilidad de Edmonton. El número necesario a tratar para recuperar la robustez en nuestro estudio es de 3.2.
5. Los sujetos frágiles que siguen nuestro PEM muestran un descenso significativo de las visitas al centro de atención primaria. Este resultado tiene una gran importancia por la disminución directa que supone en el coste sanitario.

Los resultados obtenidos se compararon con los de una población controlada sin intervención con ejercicio físico.

8. BIBLIOGRAFÍA

Abizanda P. *et al.* (2000). "Instrumentos de valoración geriátrica integral en los servicios de geriatría de España: Uso heterogéneo de nuestra principal herramienta de trabajo." **Rev Esp Geriatr Gerontol** 35(5): 261-268.

Abizanda P. *et al.* (2005). "Uso apropiado del término fragilidad" **Rev Esp Geriatr Gerontol** 40(1): 58-59.

Abizanda P. *et al.* (2010). "Detección y prevención de la fragilidad: una nueva perspectiva de prevención de la dependencia en las personas mayores." **Med Clin (Barc)** 135(15): 713-719.

Abizanda P., Romero L., Sánchez-Jurado P.M. *et al.* (2012). "Association between Functional Assessment Instruments and Frailty in Older Adults: The FRADEA Study." **J Frailty Aging**. 1(4):162-8.

Abizanda, P., Sanchez-Jurado P.M., Romero L. *et al.* (2011). "Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete study" **J Am Geriatr Soc** 59 (7): 1356-9.

Afilalo, J. (2011). "Frailty in Patients with Cardiovascular Disease: Why, When, and How to Measure" **Curr Cardiovasc Risk Rep** 5 (5): 467-472.

Albertini R. *et al.* (1996). "The effect of cornea proteoglycans on liposome peroxidation." **Arch. Biochem. Biophys.** 327(2): 207-214.

Alderson R.F. *et al.* (1990). "Brain-derived neurotrophic factor increases survival and differentiated functions of rat septal cholinergic neurons in culture." **Neuron** 5(3): 297-306.

Al Snih S. *et al.* (2004). "Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period." **Aging Clin Exp Res** 16(6): 481-486.

Alvarado B.E. *et al.* (2008). "Life course social and health conditions linked to frailty in Latin American older men and women." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 63(12): 1399-1406.

Arbelaez J.J., Ariyo A.A., Crum R.M., Fried L.P. *et al.* (2007). "Depressive symptoms, inflammation, and ischemic stroke in older adults: a prospective analysis in the cardiovascular health study." **J Am Geriatr Soc.** 55(11):1825-30.

Ariño S., Benavent R. (2002). "La valoración geriátrica integral, una herramienta fundamental para el diagnóstico y el tratamiento." **Jano** 62(1435): 41-43.

Armstrong R. B., Ogilvie R.W., Schwane J.A. (1983). "Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle". **J Appl Physiol** 54 (1): 80-93.

Ames, B.N. (1983). "Dietary carcinogens and anticarcinogens. Oxygen radicals and degenerative diseases". **Science** 221 (4617): 1256-64.

Ames B.N., Shigenaga M.K., Hagen T.M. (1993). "Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging". **Proc Natl Acad Sci U S A.** 90(17):7915-22.

Avila-Funes J.A., Helmer C., Amieva H. *et al.* (2008). "Frailty among community-dwelling elderly people in France: the three-city study". **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 63(10):1089-96.

Avila-Funes J.A. *et al.* (2009). "Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study." **J Am Geriatr Soc** 57(3): 453-461.

Baztán Cortés, J. J. (2006). "Función y fragilidad: ¿qué tenemos que medir?". **Rev Esp Geriatr Gerontol** 41 ((supl 1)): 36-42.

Barzilay J.I. *et al.* (2007). "Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study." **Arch Intern Med** 167(7): 635-641.

Baylis D. *et al.* (2012). "Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people." **Age (Dordr)**

Berlin, J. A., Colditz G.A. (1990). "A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease". **Am J Epidemiol** 132 (4): 612-28.

Binder E.F., Schechtman K.B., Ehsani A.A. *et al.* (2002). "Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial". **J Am Geriatr Soc.** 50(12):1921-8.

Bitko V., Barik S. (2001). "An endoplasmic reticulum-specific stress-activated caspase (caspase-12) is implicated in the apoptosis of A549 epithelial cells by respiratory syncytial virus". **J Cell Biochem.** 80(3):441-54.

Blair S. N., Cheng Y., Holder J.S. (2001). "Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits?". **Med Sci Sports Exerc** 33 (6 Suppl): S379-99; discussion S419-20.

Bodepudi V., Shibutani S., Johnson F. (1992). "Synthesis of 2'-deoxy-7,8-dihydro-8-oxoguanosine and 2'-deoxy-7,8-dihydro-8-oxoadenosine and their incorporation into oligomeric DNA". **Chem Res Toxicol.** 5(5):608-17.

Borel J.P. *et al.* (1988). **Med. Sci.** 5: 304-311.

Boveris A., Chance B.C. (1973). "The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen." **Biochem J** 143: 707-716.

Boxer R.S., Kleppinger A., Brindisi J. *et al.* (2010). "Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on cardiovascular risk factors in older women with frailty characteristics". **Age Ageing**. 39(4):451-8.

Breen A.P., Murphy J.A. (1995). "Reactions of oxyl radicals with DNA". **Free Radic Biol Med**. 18(6):1033-77.

Buchner D.M., Wagner E.H. (1992). "Preventing frail health." **Clin Geriatr Med** 8(1): 1-17.

Cadore E.L., Rodríguez-Mañas L., Sinclair A., Izquierdo M. (2013). "Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review". **Rejuvenation Res.** (2):105-14.

Cao Dinh H., Beyer I., Mets T. *et al.* (2017). "Effects of Physical Exercise on Markers of Cellular Immunosenescence: A Systematic Review". **Calcif Tissue Int.** 100(2):193-215.

Coelho F.M. *et al.* (2011). "Physical therapy intervention (PTI) increases plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in non-frail and pre-frail elderly women." **Arch Gerontol Geriatr.**

Cohen H.J., Harris T., Pieper C.F. (2003). "Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly". **Am J Med.** 114(3):180-7.

Colcombe S., Kramer A.F. (2003). "Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study". **Psychol Sci.** 14(2):125-30.

Cotman, C. W., Berchtold N.C. (2002). "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity". **Trends Neurosci** 25 (6): 295-301.

Cruz-Jentoft A.J. *et al.* (2010). "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." **Age Ageing** 39(4): 412-423.

Chance B. *et al.* (1979). "Hydroperoxide metabolism in mammalian organs." **Physiol. Rev.** 59: 527-605.

Cheeseman K.H., Slater T.F. (1993). "An introduction to free radical biochemistry." **Br. Med. Bull.** 49(3): 588-603.

Chou C.H., Hwang C.L., Wu Y.T. (2012). "Effect of exercise on physical function, daily living activities, and quality of life in the frail older adults: a meta-analysis". **Arch Phys Med Rehabil.** 93(2):237-44.

Dalle-Donne I., Rossi R. *et al.* (2003). "Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress". **lin Chim Acta.** 329(1-2):23-38.

Daniels R., van Rossum E., de Witte L. *et al.* (2008). "Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review". **BMC Health Serv Res.** 30;8:278.

Davies K.J. *et al.* (1987). "Protein damage and degradation by oxygen radicals. IV. Degradation of denatured protein." **J Biol Chem** 262(20): 9914-9920.

Davies K.J., Quintanilha A.T., Brooks G.A., Packer L. (1982). "Free radicals and tissue damage produced by exercise". **Biochem Biophys Res Commun.** 107(4):1198-205.

De Gonzalo-Calvo D., de Luxán-Delgado B., Rodríguez-González S. *et al.* (2012). "Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach". **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 67(6):663-70.

De la Fuente C. (2001). Fundamentos demográficos y biomédicos para una atención sanitaria específica al anciano. Bases de la Atención Sanitaria al Anciano. Madrid. **Sociedad Española de Medicina Geriátrica:** 15-55.

De Martinis M. *et al.* (2006). "Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly." **Exp Mol Pathol** 80(3): 219-227.

Desagher S., Martinou J.C. (2000). "Mitochondria as the central control point of apoptosis". **Trends Cell Biol.** 10(9):369-77.

De Vries N.M., van Ravensberg C.D., Hobbelen J.S. *et al.* (2012). "Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: a meta-analysis". **Ageing Res Rev.** 11(1):136-49.

Ensrud K. E., Ewing S.K., Cawthon P.M., Fink H.A., Taylor B.C., Cauley J.A., Dam T.T., Marshall L.M., Orwoll E.S., Cummings S.R. (2009). "A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men". **J Am Geriatr Soc** 57 (3): 492-8.

Ershler W.B. (2007). "A gripping reality: oxidative stress, inflammation, and the pathway to frailty." **J Appl Physiol** 103(1): 3-5.

Fairhall N., Sherrington C., Kurrle S.E., Lord S.R., Lockwood K., Cameron I.D. (2012). "Effect of a multifactorial interdisciplinary intervention on mobility-related disability in frail older people: randomised controlled trial". **BMC Med.** 10:120.

Fernández-Garrido J., Navarro-Martínez R., Buigues-González C. *et al.* (2014). "The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women". **Exp Gerontol.** 54:35-41.

Fiatarone M.A., O'Neill E.F. *et al.* (1994). "Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people" **N Engl J Med.** 330(25):1769-75.

Figurov A., Pozzo-Miller L.D., Olafsson P. *et al.* (1996). "Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus". **Nature**. 381(6584):706-9.

Finch C.E. and Tanzi R.E. (1997). "Genetics of aging." **Science** 278(5337): 407-411.

Flacker J.M. (2003). "What is a geriatric syndrome anyway?". **J Am Geriatr Soc** 51(4): 574-576.

Folstein M.F. *et al.* (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." **J Psychiatr Res** 12(3): 189-198.

Forbes S. C., Little J.P., Candow D.G. (2012). "Exercise and nutritional interventions for improving aging muscle health." **Endocrine**.

Fordyce D.E., Wehner J.M. (1993). "Physical activity enhances spatial learning performance with an associated alteration in hippocampal protein kinase C activity in C57BL/6 and DBA/2 mice." **Brain Res.** 619, 111-119.

Freeman B.A., Crapo J. (1982). "Biology of disease: Free radicals and tissue injure." **Lab. Invest.** 47: 412-426.

Fried L. P., Tangen C.M., Walston J. *et al.* (2001). "Frailty in older adults: evidence for a phenotype." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 56 (3): M146-56.

García-García F. *et al.* (2011). "Fragilidad: un fenotipo en revisión." **Gac Sanit Suppl** 2: 51-58.

García-García F. J., Alfaro Acha A. (2010). "[Frailty: from the epidemiology to the clinic]." **Rev Esp Geriatr Gerontol** 45 (5): 250-1.

García González J.V., Díaz Palacios E., Salamea García A. *et al.* (1999). "An evaluation of the feasibility and validity of a scale of social assessment of the elderly." **Aten Primaria**. 23(7):434-40.

Gomez-Cabrera, M. C., Domenech E., Romagnoli M., Arduini A., Borrás C., Pallardo F.V., Sastre J., Vina J. (2008). "Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance." **Am J Clin Nutr** 87 (1): 142-9.

Gillespie L.D., Gillespie W.J., Robertson M.C. *et al.* (2009). "WITHDRAWN: Interventions for preventing falls in elderly people." **Cochrane Database Syst Rev.** (2):CD000340.

Gill T.M. *et al.* (2002). "A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home." **N Engl J Med** 347(14): 1068-1074.

Gill T.M., Gahbauer E.A., Han L., Allore H.G. (2010). "Trajectories of disability in the last year of life." **N Engl J Med.** 362(13):1173-80.

Giné-Garriga M., Roqué-Fíguls M., Coll-Planas L., Sitjà-Rabert M., Salvà A. (2014). "Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis." **Arch Phys Med Rehabil.** 95(4):753-769.e3.

Gomez-Pinilla F. (2008). "The influences of diet and exercise on mental health through hormesis." **Ageing Res Rev.** 7, 49-62.

Gomez-Pinilla F., Zhuang Y., Feng J. *et al.* (2011). "Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation." **Eur J Neurosci.** 33(3):383-90.

Greenwald R.A., Moy W.W. (1980). "Effect of oxygen derived free radicals on hyaluronic acid." **Arthritis Rheum.** 23: 455-463.

Gueraud F. *et al.* (2010). "Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products." **Free Radic Res** 44(10): 1098-1124.

Guralnik J.M., Ferrucci L. (2003). "Assessing the building blocks of function: utilizing measures of functional limitation." **Am J Prev Med.** 25 (3 Suppl 2):112-21.

Gutierrez-Robledo L.M., Rockwood K., Rodriguez Artalejo F., Serviddio G., Vega E. (2012). "Searching for an Operational Definition of Frailty: A Delphi Method Based Consensus Statement. The Frailty Operative Definition-Consensus Conference Project." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.**

Hageman J.J., Bast A., Vermeulen N.P. (1992). "Monitoring of oxidative free radical damage in vivo: analytical aspects." **Chem Biol Interact.** 82(3):243-93.

Halliwell B. (1991). "Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease." **Am. J. Med.** 91(3C): 14S-22S.

Halliwell B. (1994). "Free radicals, antioxidants and human disease: Curiosity, cause or consequence?." **Lancet** 344: 721-724.

Halliwell B. (2000). "The antioxidant paradox." **Lancet** 355(9210): 1179-1180.

Harman D. (1956). "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry." **J. Gerontol.** 2: 298-300.

Harman D. (2001). "Aging: overview." **Ann N Y Acad Sci** 928: 1-21.

Hayflick L. (2000). "The future of ageing." **Nature** 408(6809): 267-269.

Hofer M.M., Barde Y.A. (1988). "Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo." **Nature** 331(6153): 261-262.

Holanda C.M. *et al.* (2012). "Salivary cortisol and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: A cross-sectional study." **Arch Gerontol Geriatr** 54(2): e146-151.

Hoogendijk E.O., Suanet B. *et al.* (2014). **Maturitas**. 83:45-50.

Holloszy, J. O. (1997). "Mortality rate and longevity of food-restricted exercising male rats: a reevaluation." **J Appl Physiol** 82 (2): 399-403.

Howard C., Ferrucci L., Sun K., Fried L.P. *et al.* (2007). "Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community." **J Appl Physiol (1985)**. 103(1):17-20.

Hubbard R.E. *et al.* (2010). "Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 65(4): 377-381.

Hubbard R.E., Woodhouse K.W. (2010). "Frailty, inflammation and the elderly." **Biogerontology** 11(5): 635-641.

Hyde Z. *et al.* (2010). "Low free testosterone predicts frailty in older men: the health in men study." **J Clin Endocrinol Metab** 95(7): 3165-3172.

Inglés M., Gambini J., Borrás C., Viña J. (2014). "Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty." **J Am Geriatr Soc.** 62(7):1324-8.

Instituto nacional de estadística (INE) (2016). "Proyecciones de población 2016-2066". Madrid, España.

Ishii N. *et al.* (2004). "Coenzyme Q10 can prolong *C. elegans* lifespan by lowering oxidative stress." **Mech Ageing Dev** 125(1): 41-46.

Jackson, M. J. (1987). "Muscle damage during exercise: possible role of free radicals and protective effect of vitamin E." **Proc Nutr Soc** 46 (1): 77-80.

Jette A.M. (2009). "Toward a common language of disablement." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 64(11):1165-8.

Ji L.L. (2001). "Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress?." **Ann N Y Acad Sci.** 928:236-47.

Jove M. *et al.* (2013). "Plasma long-chain free fatty acids predict mammalian longevity." **Sci Rep** 3: 3346.

Kasai H., Nishimura S. (1984). "Hydroxylation of deoxyguanosine at the C-8 position by ascorbic acid and other reducing agents." **Nucleic Acids Res.** 12(4):2137-45.

Katz S. *et al.* (1963). "Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function." **Jama** 185: 914-919.

Keller J.N. *et al.* (2005). "Evidence of increased oxidative damage in subjects with mild cognitive impairment." **Neurology** 64(7): 1152-1156.

Kivipelto M., Soininen H., Tuomilehto J. *et al.* (2015). "A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial." **Lancet.** 385(9984):2255-63.

Klein A.B. *et al.* (2011). "Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species." **Int J Neuropsychopharmacol** 14(3): 347-353.

Knaepen K., Goekint M., Heyman E.M. *et al.* (2010). "Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic

factor: a systematic review of experimental studies in human subjects." **Sports Med.** 40(9):765-801

Korte M. *et al.* (1995). "Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor." **Proc Natl Acad Sci U S A** 92(19): 8856-8860.

Korsching S. (1993). "The neurotrophic factor concept: a reexamination." **J Neurosci** 13(7): 2739-2748.

Kramer A.F., Hahn S., Cohen N.J. *et al.* (1999). "Ageing, fitness and neurocognitive function." **Nature.** 400, 418-419.

Krinsky N. (1994). "Natural antioxidants in human health and disease". Frei B. San Diego, Academic Press: 239-262.

Langlois F., Vu T.T. *et al.* (2013). "Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults." **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.** 68(3):400-4.

Lang T. *et al.* (2010). "Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment." **Osteoporos Int** 21(4): 543-559.

Laosa O., Alonso C., Castro M., Rodriguez-Manas L. (2014). "Pharmaceutical interventions for frailty and sarcopenia." **Curr Pharm Des.** 20(18):3068-82.

Laske C. *et al.* (2006). "Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease." **J Neural Transm** 113(9): 1217-1224.

Lauretani F. *et al.* (2003). "Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia." **J Appl Physiol** 95(5): 1851-1860.

Laurin D., Verreault R., Lindsay J., MacPherson K., Rockwood K. (2001). "Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons." **Arch Neurol.** 58, 498-504.

Lawton M.P., Brody E.M. (1969). "Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living." **Gerontologist** 9(3): 179-186.

Lawton M. P. (1975). "The Philadelphia Geriatric Center Morale Scale: a revision." **J Gerontol** 30 (1): 85-9.

Lee I. M., Hsieh C.C., Paffenbarger R.S. (1995). "Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study." **Jama** 273 (15): 1179-84.

Leng S.X. *et al.* (2004). "Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty." **Aging Clin Exp Res** 16(2): 153-157.

Lippman R.D. (1985). "Rapid *in vivo* quantification and comparison of hydroperoxides and oxidized collagen in aging mice, rabbits and man." **Exp. Gerontol.** 20: 1-5.

Liu-Ambrose T., Nagamatsu L.S., Graf P. *et al.* (2010). "Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial." **Arch Intern Med.**170(2):170-8.

Lo D.C. (1995). "Neurotrophic factors and synaptic plasticity." **Neuron** 15(5): 979-981.

Lu B., Chow A. (1999). "Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity." **J Neurosci Res.** 58(1):76-87.

Mahoney F.I., Barthel D.W. (1965). "Functional Evaluation: The Barthel Index." **Md State Med J** 14: 61-65.

Manor B., Lough M., Gagnon M.M. *et al.* (2014). "Functional benefits of tai chi training in senior housing facilities." **J Am Geriatr Soc.** 62(8):1484-9.

Mañas R. (2001). "Aproximación al desarrollo de un Programa Nacional de Investigación sobre Envejecimiento desde el concepto de fragilidad." **Rev Esp Geriatr Gerontol** 36(3): 24-35.

Mattson M.P. *et al.* (1995). "Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca²⁺ concentration, and neurotoxicity and increase

antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons." **J Neurochem** 65(4): 1740-1751.

McCord J.M. (1974). "Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase." **Science** 185: 5229-5531.

McDowell I., Hill G., Lindsay J., Helliwell B., Costa L. et al. (2001). "Disability and frailty among elderly Canadians: A comparison of six surveys." **Int Psychogeriatr.** 13(Suppl1):159-67.

Miquel J. *et al.* (1980). "Mitochondrial role in cell aging." **Exp. Gerontol.** 15: 579-591.

Mitnitski A., Song X., Skoog I., Broe G.A., Cox J.L., Grunfeld E., Rockwood K. (2005). "Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality." **J Am Geriatr Soc.** 53(12):2184-9.

Montero-Odasso M., Duque G. (2005). "Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone." **Mol Aspects Med.** 26(3):203-19.

Morley J.E., Argiles J.M. *et al.* (2010). "Nutritional recommendations for the management of sarcopenia." **J Am Med Dir Assoc.** 11(6):391-6.

Morley J.E., Vellas B. *et al.* (2013). "Frailty consensus: a call to action." **J Am Med Dir Assoc.** 14(6):392-7.

Morris, J. N., Heady J.A., Raffle P.A., Roberts C.G., Parks J.W. (1953). "Coronary heart disease and physical activity of work." **Lancet** 265 (6795): 1053-7; contd.

Mussol J. (2002). "Resultados de la aplicación en atención primaria de un protocolo de valoración geriátrica integral en ancianos de riesgo." **Rev Esp Geriatr Gerontol** 37(5): 249-253.

Myers, J., Kaykha A., George S. *et al.* (2004). "Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men." **Am J Med** 117 (12): 912-8.

Nascimento Ordoneza T. *et al.* (2011). "Síntomas depresivos en adultos mayores participantes de una universidad abierta a la tercera edad." **Rev Esp Geriatr Gerontol** 46 (5): 250-255.

Niki E., Traber M.G. (2012). "A history of vitamin e." **Ann Nutr Metab** 61 (3): 207-12.

Okuno J., Tomura S. *et al.* (2007). "Correlation between vitamin D and functional capacity, physical function among Japanese frail elderly living in the community." **Nihon Ronen Igakkai Zasshi**. 44(5):634-40.

Orr W.C., Sohal R.S. (1994). "Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and catalase in *Drosophila melanogaster*." **Science** 263(5150): 1128-1130.

Ortega E., Forner M.A., Garcia J.J, Rodriguez A.B., Barriga C. (1999). "Enhanced chemotaxis of macrophages by strenuous exercise in trained mice: thyroid hormones as possible mediators." **Mol Cell Biochem** 201 (1-2): 41-7.

Ottenbacher K.J. *et al.* (2009). "Mexican Americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly." **Am J Public Health** 99(4): 673-679.

Paffenbarger, R. S., Hale W.E. (1975). "Work activity and coronary heart mortality." **N Engl J Med** 292 (11): 545-50.

Paffenbarger, R. S., Brand R.J., Sholtz R.I., Jung D.L. (1978). "Energy expenditure, cigarette smoking, and blood pressure level as related to death from specific diseases." **Am J Epidemiol** 108 (1): 12-8.

Pahor M., Guralnik J.M. et al. (2014). "Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial." **Jama.** 311(23):2387-96.

Peterson M.J., Giuliani C., Morey M.C. *et al.* (2009). "Physical activity as a preventative factor for frailty: the health, aging, and body composition study." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci.** 64(1):61-8.

Pfeiffer E. (1975). "A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients." **J Am Geriatr Soc** 23 (10): 433-41.

Plutchik R., Conte H., Lieberman M. *et al.* (1970). "Reliability and validity of a scale for assessing the functioning of geriatric patients." **J Am Geriatr Soc** 18 (6): 491-500.

Powell K. E., Thompson P.D., Caspersen C.J., Kendrick J.S. (1987). "Physical activity and the incidence of coronary heart disease." **Annu Rev Public Health** 8 253-87.

Powers S.K. *et al.* (2007). "Oxidative stress and disuse muscle atrophy." **J Appl Physiol** 102(6): 2389-2397.

Ranieri P. *et al.* (1998). "Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients." **Exp Aging Res** 24(2): 169-179.

Reichardt L.F. (2006). "Neurotrophin-regulated signalling pathways." **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** 361(1473): 1545-1564.

Richter C. *et al.* (1988). "Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive." **Proc. Natl. Acad. Sci.** 85: 6465-6467.

Rockwood K. (2005). "What would make a definition of frailty successful?." **Age Ageing** 34(5): 432-434.

Rockwood K., Mitnitski A. (2007). "Frailty in relation to the accumulation of deficits." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 62 (7): 722-7.

Rodriguez-Manas L., Feart C., Mann G., Vina J., Fried L.P. *et al.* (1964). "A study in the evaluation of disability and rehabilitation potential: concepts, methods, and procedures." **Am J Public Health Nations Health**. 54:1568-79.

Rodriguez-Mañas L., Fried L.P. (2015). "Frailty in the clinical scenario." **Lancet**. 385(9968):e7-e9.

Rolfson D.B., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Tahir A., Rockwood K. (2006). "Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale." **Age Ageing**. 35(5):526-9.

Rosenfeld R.D. *et al.* (1995). "Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum." **Protein Expr Purif** 6(4): 465-471.

Roubenoff R. (2000). "Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly." **J Nutr Health Aging** 4(3): 140-142.

Rubenstein L.Z. (1987). "Geriatric assessment: an overview of its impacts." **Clin Geriatr Med** 3(1): 1-15.

Ruggiero C., Ferrucci L. (2006). "The endeavor of high maintenance homeostasis: resting metabolic rate and the legacy of longevity." **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 61(5):466-71.

Sastre J., Asensi M., Gascó E., Pallardó F.V., Ferrero J.A., Furukawa T., Viña J. (1992). "Exhaustive physical exercise causes oxidation of

glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration.”

Am J Physiol. 263(5 Pt 2):R992-5.

Sastre J. *et al.* (1996). "Aging of the liver: age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes." **Hepatology** 24(5): 1199-1205.

Sambrook P.N., Cameron I.D. (2002). "Vitamin D deficiency is common in frail institutionalised older people in northern Sydney.” **Med J Aust.** 176(11):560.

Schalk B.W. *et al.* (2004). "Lower levels of serum albumin and total cholesterol and future decline in functional performance in older persons: the Longitudinal Aging Study Amsterdam." **Age Ageing** 33(3): 266-272.

Serra Rexach J.A., Ruiz J.R., Bustamante-Ara N., Lucia A. *et al.* (2009). "Health enhancing strength training in nonagenarians (STRONG): rationale, design and methods.” **BMC Public Health.** 26;9:152.

Serra-Rexach J.A., Bustamante-Ara N., Hierro Villarán M., Lucia A. *et al.* (2011). "Short-term, light- to moderate-intensity exercise training improves leg muscle strength in the oldest old: a randomized controlled trial.” **J Am Geriatr Soc.** 59(4):594-602.

Serviddio G., Romano A.D., Greco A. *et al.* (2009). "Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and

increased markers of oxidative stress.” **Int J Immunopathol Pharmacol.** 22(3):819-27.

Shardell M., D'Adamo C., Alley D.E. *et al.* (2012). “Serum 25-hydroxyvitamin D, transitions between frailty states, and mortality in older adults: the Invecchiare in Chianti Study.” **J Am Geriatr Soc.** 60(2):256-64.

Shen C.C., Wertelecki W., Driggers W.J., LeDoux S.P., Wilson G.L. (1995). “Repair of mitochondrial DNA damage induced by bleomycin in human cells.” **Mutat Res.** 337(1):19-23.

Shigenaga M.K. *et al.* (1994). "Oxidative damage and mitochondrial decay in aging." **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 91: 10771-10778.

Sies H. (1985). “Oxidative stress: Introductory remarks”. London, Academic Press: 1-8.

Smilkstein G. (1978). "The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians." **J Fam Pract** 6 (6): 1231-9.

Smilkstein G., Ashworth C., Montano D. (1982). "Validity and reliability of the family APGAR as a test of family function." **J Fam Pract** 15 (2): 303-11.

Smith K., Winegard K., Hicks A.L., McCartney N. (2003). “Two years of resistance training in older men and women: the effects of

three years of detraining on the retention of dynamic strength." **Can J Appl Physiol.** 28(3):462-74.

Sohal R.S. *et al.* (1990). "Hydrogen peroxide production by liver mitochondria in different species." **Mech Ageing Dev** 53(3): 209-215.

Sohal R.S. (1993). "The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status." **Aging (Milano)** 5(1): 3-17.

Solomon P. R., Pendlebury W.W. (1998). "Recognition of Alzheimer's disease: the 7 Minute Screen." **Fam Med** 30 (4): 265-71.

Stadtman E.R. (1992). "Protein oxidation and aging." **Science** 257(5074): 1220-1224.

Strehler B.L. (1985). "Aging: a challenge to science, society, and the individual." **Clin Geriatr Med** 1(1): 5-13.

Sunderland T., Hill J.L, Mellow A.M., *et al.* (1989). "Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity." **J Am Geriatr Soc** 37 (8): 725-9.

Suter M., Richter C. (1999). "Fragmented mitochondrial DNA is the predominant carrier of oxidized DNA bases." **Biochemistry.** 38(1):459-64.

Taekema D. G., Gussekloo J., Maier A.B., Westendorp R.G., de Craen A.J. (2010). "Handgrip strength as a predictor of functional,

psychological and social health. A prospective population-based study among the oldest old." **Age Ageing** 39 (3): 331-7.

Teodoro G.F., Vianna D., Torres-Leal F.L. *et al.* (2012). "Long-term leucine supplementation reduces fat mass gain without changing body protein status of aging rats." **Nutrition** 28 (2): 182-9.

Theou O. *et al.* (2011). "The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review." **J Aging Res** : 569194.

Theou O., Stathokostas L., Roland K.P. *et al.* (2011). "The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review." **J Aging Res.** 4;2011:569194.

Timonen L., Rantanen T. *et al.* (2002). "Effects of a group-based exercise program on the mood state of frail older women after discharge from hospital." **Int J Geriatr Psychiatry.** 17(12):1106-11.

Tinetti M.E. *et al.* (1995). "Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes." **Jama** 273(17): 1348-1353.

Towbin H., Staehelin T., Gordon J. (1979). "Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications." **Proc Natl Acad Sci U S A.** 76(9):4350-4.

Traber M. G., Frei B., Beckman J.S. (2008). "Vitamin E revisited: do new data validate benefits for chronic disease prevention?." **Curr Opin Lipidol** 19 (1): 30-8.

Van Epps P., Oswald D., Canaday D.H. *et al.* (2016). "Frailty has a stronger association with inflammation than age in older veterans." **Immun Ageing.** 13:27.

Van Kan G.A., Rolland Y., Bergman H., Morley J.E., Kritchevsky S.B. (2008). "The I.A.N.A. Task force on frailty assessment of older people in clinical practice." **The Journal of Nutrition, Health & Aging** 12 (1): 29-36.

Van Praag, H., Qu P.M., Elliott R.C. *et al.* (1998). "Unilateral hippocampal lesions in newborn and adult rats: effects on spatial memory and BDNF gene expression." **Behav Brain Res** 92 (1): 21-30.

Van Uffelen J.G., Chin A Paw M.J., Hopman-Rock M., van Mechelen W. (2008). "The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review." **Clin J Sport Med.** 18(6):486-500.

Vaughan S., Wallis M., Morris N. (2014). "The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial." **Age Ageing.** 43(5):623-9.

Verbrugge L.M., Reoma J.M., Gruber-Baldini A.L. (1994). "Short-term dynamics of disability and well-being." **J Health Soc Behav.** 35(2):97-117.

Vicario-Abejón C., Owens D., McKay R., Segal M. (2002). "Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization." **Nat Rev Neurosci.** 3(12):965-74.

Viña J. et al. (1992). "Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants." *Exs* 62: 136-144.

Vina J., Gomez-Cabrera M.C., Lloret A., Marquez R., Minana J.B., Pallardo F.V., Sastre J. (2000). "Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants." *IUBMB Life* 50 (4-5): 271-7.

Viña J. et al. (2007). "Theories of ageing." *IUBMB Life* 59(4-5): 249-254.

Vina J., Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V., Gomez-Cabrera M.C. (2012). "Exercise acts as a drug; the pharmacological benefits of exercise." *Br J Pharmacol.* 167(1):1-12.

Viña J. et al. (2013). "The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging." *Antioxid Redox Signal* 19(8): 779-787.

Volkert D. (2011). "The role of nutrition in the prevention of sarcopenia." **Wien Med Wochenschr** 161 (17-18): 409-15.

Von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. (2010). "An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact." **J Cachexia Sarcopenia Muscle**. 1(2):129-133.

Walston J. *et al.* (2002). "Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study." **Arch Intern Med** 162(20): 2333-2341.

Walston J. *et al.* (2006). "Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults." **J Am Geriatr Soc** 54(6): 991-1001.

Warburton D. E., Nicol C.W., Bredin S.S. (2006). "Health benefits of physical activity: the evidence." **Cmaj** 174 (6): 801-9.

Woods N.F. *et al.* (2005). "Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study." **J Am Geriatr Soc** 53(8): 1321-1330.

Wu I.C., Shiesh S.C., Kuo P.H., Lin X.Z. (2009). "High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese." **J Am Geriatr Soc**. 57(9):1666-71.

Yamada K., Nabeshima T. (2003). "Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes." **J Pharmacol Sci** 91(4): 267-270.

Yamamoto Y., Gaynor R.B. (2001). "Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer." **J Clin Invest** 107(2): 135-142.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1: PLANTILLA DE VALORACIÓN DE LOS

RIESGOS DEL HOGAR

<p>1. Suelos Compruebe el estado del suelo en cada uno de los cuartos.</p> <p>1.1. ¿Cuándo usted camina por un cuarto, tiene que caminar alrededor de muebles que dificultan el paso? – No. – Sí. Cambie los muebles de sitio de manera que no tenga obstáculos en su camino.</p> <p>1.2. ¿Tiene usted alfombras en el suelo? – No. – Sí. Quite las alfombras y los felpudos o fije bien las alfombras al suelo con una superficie antideslizante) y evite felpudos gastados, deslizantes o de mucho pelo.</p> <p>1.3. ¿Hay periódicos, revistas, libros, zapatos, cajas, mantas, toallas u otros objetos en el suelo? – No. – Sí. Recoja las cosas que se encuentran en el suelo. Siempre mantenga el suelo libre de objetos.</p> <p>1.4. ¿Tiene usted que caminar sobre cables, o alrededor de los mismos (como por ejemplo cables de lámparas, cables alargadores o cables de teléfono)? – No. – Sí. Enrolle o fije bien con cinta los cables al lado de la pared para que no tropiece con ellos.</p> <p>1.5. ¿Se encuentra el suelo excesivamente abrillantado y resbaladizo? – No. – Sí. Recomiende uso de abrillantadores que no sean resbaladizos o no usarlos.</p>
<p>2. Iluminación Compruebe la iluminación dentro de la casa</p> <p>2.1. ¿Hay suficiente iluminación en toda la casa tanto de día como de noche? – Sí. – No. Es importante aprovechar la luz natural. Tenga una buena iluminación eléctrica y evite las luces demasiado directas o deslumbrantes.</p> <p>2.2. ¿Hay interruptores accesibles en todas las habitaciones de la casa? – Sí. – No. Es aconsejable que se pongan interruptores a la entrada de las habitaciones y en sitios al alcance de las manos.</p>
<p>3. Cocina Compruebe la cocina y el área donde coma.</p> <p>3.1. ¿Están las cosas que se utilizan a menudo en estantes o anaqueles altos? – No. – Sí. Mueva los artículos de los estantes más abajo. Mantenga las cosas que utiliza a menudo en los estantes bajos (como a la altura de la cintura)</p> <p>3.2. ¿Suele mojarse la superficie del suelo alrededor del fregadero al lavar los platos? – No. – Sí. Seque bien el suelo al terminar de fregar los platos.</p>
<p>4. Dormitorios Compruebe todos los dormitorios.</p> <p>4.1. ¿Es difícil llegar al interruptor de la luz que se encuentra cerca de la cama? – No. – Sí. Ponga una lámpara cerca de la cama adonde pueda llegar fácilmente para no tener que levantarse en la oscuridad.</p>

<p>4.2. ¿Tiene los elementos necesarios, como vaso de agua, gafas, bastón, orinal, al alcance de la mano desde la cama?</p> <p>– Sí.</p> <p>– No. Ponga lo que necesite durante la noche al alcance de la mano desde la cama.</p>
<p>5. Pasillos</p> <p>Compruebe los pasillos desde el dormitorio hasta el cuarto de baño.</p> <p>5.1. ¿Se encuentra oscuro el pasillo que va desde la cama al baño?</p> <p>– No.</p> <p>– Sí. Ponga una luz para la noche de manera que pueda ver siempre por dónde camina si tiene que ir al cuarto de baño.</p> <p>5.2. ¿Se encuentran oscuros el resto de pasillos de la vivienda?</p> <p>– No hay más pasillos.</p> <p>– No.</p> <p>– Sí. Encienda la luz de manera que pueda ver por dónde camina cuando utilice los pasillos. Ponga una luz si el pasillo no la tiene.</p>
<p>6. Cuarto de baño</p> <p>Compruebe todos sus cuartos de baño.</p> <p>6.1. ¿Está resbaladizo el suelo de la bañera o la ducha?</p> <p>– No.</p> <p>– Sí. Coloque una alfombrilla antideslizante en el suelo de la bañera o la ducha.</p> <p>6.2. ¿Dispone de agarradera adecuada para entrar o salir de la bañera o la ducha o para cuando se levanta del inodoro o del bidet?</p> <p>– Sí.</p> <p>– No. Instale agarraderas en la bañera o la ducha y al lado del inodoro y bidet. No se deben utilizar como asideros los toalleros ni los grifos.</p>
<p>7. Calzado y vestido</p> <p>7.1. ¿Utiliza en la casa calzado cerrado que sujete bien el pie y que tenga suela antideslizante?</p> <p>– Sí.</p> <p>– No. Evite utilizar zapatillas de chancla y andar descalzo. Es recomendable utilizar zapatillas cerradas que sujeten el tobillo y tengan suela de goma antideslizante.</p> <p>7.2. ¿Utiliza en la casa pantalones, pijamas o vestidos largos que puedan arrastrar por el suelo?</p> <p>– No.</p> <p>– Sí. Tenga cuidado con las prendas de vestir demasiado largas, que puedan arrastrar, porque puede pisárselas. Es recomendable utilizar prendas de vestir que no arrastren por el suelo.</p>
<p>8. Animales domésticos</p> <p>8.1. ¿Tiene en casa animales sueltos como perros, gatos, etc...?</p> <p>– No.</p> <p>– Sí. Asegúrese de que no estén sueltos alrededor de usted cuando camine por la casa.</p>

9.2 ANEXO 2: CRITERIOS DE FRAGILIDAD DE FRIED

1. Pérdida de peso involuntaria		NO	SÍ
¿Ha perdido más de 4 kilos y medio de peso de forma involuntaria en el último año?			
2. Estado de ánimo decaído		Raramente (2 días)	Ocasionalmente (7 días)
En la última semana ¿cuántos días ha sentido que todo lo que hacía era un esfuerzo?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En la última semana ¿cuántas veces no ha tenido ganas de hacer nada?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Velocidad de la marcha			
Según la altura y sexo ¿el paciente tarda igual o más de lo indicado en caminar 4,6 m?			
Altura		NO	SÍ
Tiempo			
♂ ≤ 173cm..... ≥ 7 s			
♂ > 173cm..... ≥ 6 s			
♀ ≤ 159cm..... ≥ 7 s			
♀ > 159cm..... ≥ 6 s			
4. Actividad física		NO	SÍ
El paciente realiza semanalmente menos o igual de la actividad física indicada?			
♂ : < 383 kcal/semana (pasear ≤ 2:30horas/semana)			
♀ : < 270 kcal/semana (pasear ≤ 2 horas/semana)			
5. Debilidad muscular		NO	SÍ
Según el índice de masa corporal y sexo ¿la fuerza de prensión de la mano es menor o igual a la indicada?			
IMC ♂ DIM IMC ♀ DIM			
< 24:.....≤29 kg <23:.....≤17 kg			
24.1-26:.....≤30 kg 23.1-26:.....≤17.3 kg			
26.1-28:.....≤30 kg 26.1-29:.....≤18 kg			
>28:.....≤32 kg >29:.....≤ 21 kg			
IMC: Índice de masa corporal DIM: Dinamometría manual			
Diagnóstico de fragilidad: si el paciente cumple 3 o más criterios. Diagnóstico de prefragilidad: si el paciente cumple 2 criterios.			

Criterios de L. Fried para identificar la fragilidad¹⁻².

1- Fried L et al. "Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype". J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56(3): M146-M156. 2- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. "Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care". J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59:255-63.

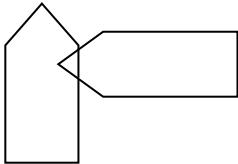
9.3 ANEXO 3: LA ESCALA DE FRAGILIDAD EDMONTON

DOMINIO	ITEM	0 PUNTO	1 PUNTO	2 PUNTOS
Cognición	Por favor, imagine que este círculo predibujado es un reloj. Ubique los números correctamente y marque las diez y diez con agujas.	Sin errores	Errores menores de espacio	Otros errores
Estado general de salud	En el último año, ¿cuántas veces ha sido admitido en un hospital?	0	1 - 2	Más de 2
	En general, ¿cómo describiría Ud. su salud?	Muy buena	Regular	Mala
Independencia funcional	¿Con cuántas de las siguientes actividades Ud. necesita ayuda? (Preparación de la comida, compras, lavandería, gestión de dinero, tomar los medicamentos)	0 - 1	2 - 4	5 - 8
Apoyo social	Cuando necesita ayuda, ¿puede contar con alguien que esté dispuesto y capaz de satisfacer sus necesidades?	Siempre	Algunas veces	Nunca
Uso de medicamentos	¿Utiliza 5 o más medicamentos diferentes prescritos en forma regular?	No	Sí	
	¿A veces se puede olvidar de tomar su lista de medicamentos?	No	Sí	
Nutrición	¿Ha perdido peso últimamente?	No	Sí	
Humor	¿A menudo se siente Ud. triste o deprimido?	No	Sí	
Continencia	¿Tiene Ud. pérdida de control de la orina?	No	Sí	
Desempeño funcional	Siéntese en esta silla con la espalda y los brazos apoyados. Cuando diga "ahora" por favor de pie y camine a un ritmo seguro y cómodo a la marca en el suelo (aproximadamente 3 m), vuelva a la silla y siéntese.	0 - 10 seg	11 - 20 seg	> de 20 seg. o no puede realizarlo.

Puntaje final	Descripción
0 - 4	Sin fragilidad
5 - 6	Vulnerable
7 - 8	Fragilidad leve
9 - 10	Fragilidad moderada
11 o más	Fragilidad severa

9.4 ANEXO 4: MMSE

Paciente:.....Edad:.....
Fecha:.....

Orientación		
“Dígame el día.....fecha.....mes.....estación.....año.....”	5	
“Dígame el centro.....piso.....ciudad.....provincia.....nación.....”	5	
Registro		
“Repita estas 3 palabras: caballo, peseta, manzana”	3	
Concentración y cálculo		
“Si tiene 30 pesetas y me las da de 3 en 3, ¿Cuántas le van quedando?”	5	
“Repita estos tres números: 5, 9, 2 (hasta que los aprenda). Ahora hacia atrás”	3	
Memoria		
“¿Recuerda las tres palabras de antes?” Caballo, manzana	3	
Lenguaje y Construcción		
“Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto?, repetirlo con un reloj”	2	
“Repita esta frase: En un trigal había cinco perros”	1	
“Una manzana y una perason frutas ¿verdad? ¿Qué son el rojo y el verde?colores”	1	
“¿Qué son un perro y un gato? Animales”	1	
“Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa”	3	
“Lea esto y haga lo que dice: Cierre los ojos”	1	
“Escriba una frase”	1	
“Copie este dibujo” 	1	

Puntuación:

25-30	Normal. La persona presenta una adecuada capacidad cognoscitiva
24-21	Deterioro cognitivo leve
20-10	Deterioro cognitivo moderado
<10	Deterioro cognitivo severo

9.5 ANEXO 5: YASEVAGE

ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA DE YESAVAGE ABREVIADA		
1. ¿En general, está satisfecho/a con su vida?	SI	NO
2. ¿Ha abandonado muchas de sus tareas habituales y aficiones?	SI	NO
3. ¿Siente que su vida esta vacia?	SI	NO
4. ¿Se siente con frecuencia aburrido/a?	SI	NO
5. ¿Se encuentra de buen humor la mayor parte del tiempo?	SI	NO
6. ¿Teme que algo malo pueda ocurrirle?	SI	NO
7. ¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	SI	NO
8. ¿Con frecuencia se siente desamparado/a, desprotegido/a?	SI	NO
9. ¿Prefiere usted quedarse en casa, más que salir y hacer cosas nuevas?	SI	NO
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	SI	NO
11. ¿En estos momentos, piensa que es estupendo estar vivo?	SI	NO
12. ¿Actualmente se siente un/a inutil?		
13. ¿Se siente lleno/a de energia?		
14. ¿Se siente sin esperanza en este momento?		
15. ¿Piensa que la mayoría de la gente está en mejor situación que usted?		
Puntuación total		
<i>Las respuestas que indican depresión están en negrita. Cada una de estas respuestas cuenta un punto.</i>		

Puntuación:

0-5	Depresión normal
6-10	Depresión moderada
>10	Depresión severa

9.6 ANEXO 6: DUKE

Pregunta	1	2	3	4	5
1. Recibo visitas de mis amigos y familiares					
2. Recibo ayuda de los asuntos relacionados con mi casa					
3. Recibo elogios y reconocimientos cuando hago bien mi trabajo					
4. Cuento con personas que se preocupan por lo que me sucede					
5. Recibo amor y afecto					
6. Tengo posibilidad de hablar con alguien de mis problemas en el trabajo o en la casa					
7. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas personales y familiares					
8. Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas económicos					
9. Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas					
10. Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida					
11. Recibo ayuda cuando estoy enfermo en cama					
<p>Puntuación Total: (11 a 55)..... 1. Mucho menos de lo que deseo; 2. Menos de lo que deseo; 3. Ni mucho ni poco; 4. Casi como deseo; 5. Tanto como deseo.</p>					

Puntuación:

≥ 32	Apoyo social percibido normal
< 32	Apoyo social percibido bajo

9.7 ANEXO 7: SISTEMA DESCRIPTIVO EQ-5D

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

9.8 ANEXO 8: ESCALA VISUAL ANALÓGICA EQ-5D

TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado
de salud
hoy

El mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

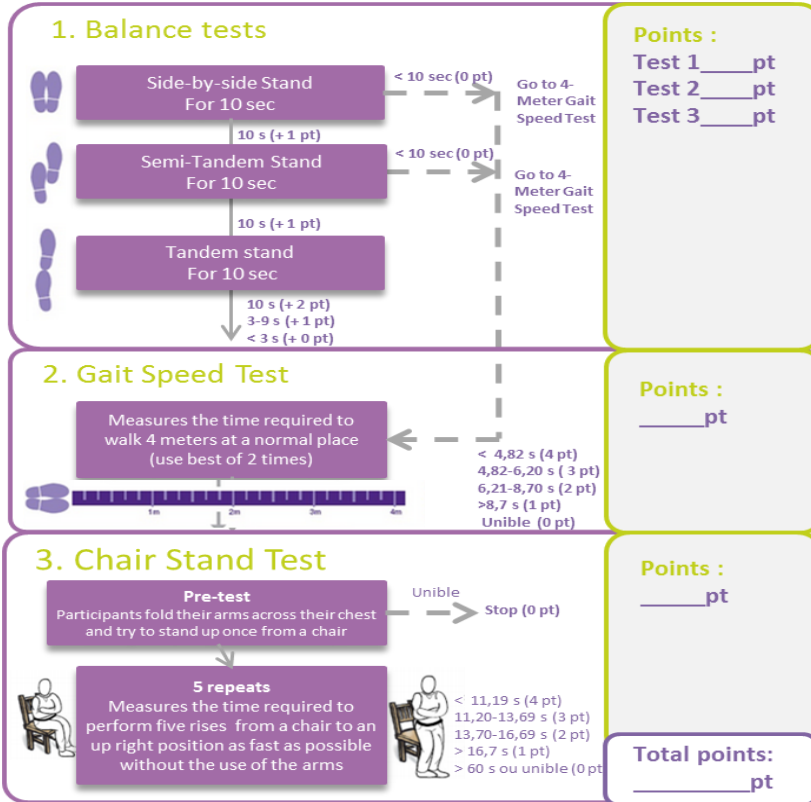
20

10

0

El peor estado
de salud
imaginable

9.9 ANEXO 9: VALORACIÓN DE LA MARCHA, EQUILIBRIO Y FUERZA: SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY



9.10 ANEXO 10: VALORACIÓN DE LA MARCHA, EL EQUILIBRIO Y LA FUERZA: PHYSICAL PERFORMANCE TEST

<p>1. Escribir una frase</p> <p>Cuando el examinador diga al sujeto “ya”, éste debe de escribir la frase “las ballenas viven en el océano azul”. Todas las palabras deben de estar en el folio y legibles.</p>
<p>0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es >20 segundos. 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos. 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos. 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.</p>
<p>2. Simular una comida</p> <p>El examinador coloca un bote vacío en la mesa, en el lado de la mano no dominante del sujeto. En la mano dominante se le da al sujeto una cucharita. El sujeto tendrá que llevar, con la cucharita, los 5 garbanzos que hay en la mesa en un bol hasta el bote vacío. Lo tiene que llevar de uno en uno hasta completar los cinco garbanzos.</p>
<p>0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es >20 segundos. 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos. 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos. 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.</p>
<p>3. Coger un libro y ponerlo en el estante</p> <p>El sujeto estará sentado con los pies apoyados en el suelo. En la mesa tendrá un libro donde el sujeto, tras la orden del examinador “ya”, tendrá que ponerlo en la estantería de enfrente a una altura por encima de sus hombros.</p>
<p>0 puntos: incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es > 6 segundos. 2 puntos: si la duración es de 4.5-5 segundos. 3 puntos: si la duración es de 2.5-4 segundos. 4 puntos: si la duración es < 2 segundos.</p>
<p>4. Ponerse y quitarse una chaqueta</p>

	<p>El sujeto debe estar de pie y quitarse la chaqueta. Tras la orden del examinador “ya” el sujeto debe ponerse la chaqueta y quitársela por completo.</p>
	<p>0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es >20 segundos. 2 puntos: si la duración es de 15.5-20 segundos. 3 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos. 4 puntos: si la duración es < 10 segundos.</p>
5.	<p>Recoger una moneda del suelo</p> <p>Colocar la moneda a 12 pulgadas más o menos del pie dominante del sujeto. Tras la orden del examinador “ya”, el sujeto debe coger la moneda y volver a quedarse de pie en la posición inicial con la moneda en la mano.</p>
	<p>0 puntos: incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es > 6 segundos. 2 puntos: si la duración es de 4.5-5 segundos. 3 puntos: si la duración es de 2.5-4 segundos. 4 puntos: si la duración es < 2 segundos.</p>
6.	<p>Girar 360°</p> <p>El examinador pedirá al sujeto que gire 360 grados.</p>
	<p>Pasos: 2 puntos continuos. 0 puntos discontinuos. Firmeza: 2 puntos estable. 0 puntos inestable (tambalearse).</p>
7.	<p>Caminar 50 pasos</p> <p>El sujeto recorrerá 50 pasos (25 pasos ir hasta la línea y 25 pasos volverá hacia atrás hasta el punto de partida), cuando el examinador le diga “ya”.</p> <p>50 pasos= 15.24 metros 50 pasos en 15 segundos es aproximadamente 1 metro por segundo.</p>
	<p>0 puntos: si es incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es >25 segundos. 2 puntos: si la duración es de 20.5-25 segundos. 3 puntos: si la duración es de 10.5-20 segundos. 4 puntos: si la duración es < 15 segundos.</p>
8.	<p>Subir un tramo de una escalera</p> <p>El examinador acompaña al sujeto a las escaleras y tras la señal de “ya”, el sujeto subirá (9-12 pasos). Se empieza a contar el tiempo desde que el</p>

primer pie toca el escalón y termina cuando el primer pie toca el último escalón del tramo de escalera a subir.
0 puntos: incapaz de realizar la prueba. 1 punto: si la duración es > 15 segundos. 2 puntos: si la duración es de 10.5-15 segundos. 3 puntos: si la duración es de 5.5-10 segundos. 4 puntos: si la duración es < 5 segundos.
9. Subir escaleras El sujeto subirá el tramo de escaleras (9-12 pasos) tantas veces como pueda. Se le informara que si siente dolor en el pecho o cansancio lo informe al examinador. Cada vez que suba y baje el tramo de escalera será un punto, siendo como máximo 4 puntos.
0 puntos: incapaz de realizar la prueba. 1 punto: subir una vez las escaleras. 2 puntos: subir 2 veces las escaleras. 3 puntos: subir 3 veces las escaleras. 4 puntos: subir 4 veces las escaleras.
Puntuación:.....

9.11 ANEXO 11: ÍNDICE DE BARTHEL. VALORA LA REALIZACIÓN DE LAS ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA (ABVD)

Índice de Barthel	
	Valoración
Comer	
Independiente	10
Necesita ayuda para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc	5
Dependiente	0
Lavarse	
Independiente: es capaz de lavarse entero usando la ducha o el baño	5
Dependiente	0
Vestirse	
Independiente: es capaz de ponerse y quitarse toda la ropa sin ayuda	10
Necesita ayuda, pero realiza solo al menos la mitad de la tarea en un tiempo razonable	5
Dependiente	0
Arreglarse	
independiente: incluye lavarse la cara y las manos, peinarse, maquillarse, afeitarse, etc...	5
Dependiente	0
Deposición (valorar la semana previa)	
Continente: ningún episodio de incontinencia	10
Ocasional: un episodio de incontinencia, necesita ayuda para administrarse enemas o supositorios	5
Incontinente	0
Micción (valorar la semana previa)	

Anexos

Continente: ningún episodio de incontinencia	10
Ocasional: como máximo un episodio de incontinencia en 24 horas; necesita ayuda para el cuidado de la sonda o el colector	0
Incontinente	0
Usar el retrete	
Independiente: usa el retrete, bacinilla o cuña sin ayuda y sin manchar o mancharse	10
Necesita una pequeña ayuda para quitarse y ponerse la ropa, pero se limpia solo	5
Dependiente	0
Trasladarse (sillón/cama)	
Independiente	15
Mínima ayuda física o supervisión verbal	10
Necesita gran ayuda (persona entrenada), pero se sienta sin ayuda	5
Dependiente: necesita grúa o ayuda de dos personas; no puede permanecer sentado	0
Deambular	
Independiente: camina solo 50 metros, puede ayudarse de bastón, muletas o andador sin ruedas; si utiliza prótesis es capaz de quitársela y ponérsela	15
Necesita ayuda física o supervisión para andar 50 metros	10
Independiente en silla de ruedas sin ayuda ni supervisión	5
Dependiente	0
Subir escaleras	
Independiente para subir y bajar un piso sin supervisión ni ayuda de otra persona	10
Necesita ayuda física de otra persona o supervisión	5
Dependiente	0
Puntuación (0-100)	

9.12 ANEXO 12: ÍNDICE DE LAWTON-BRODY. VALORA LA REALIZACIÓN DE LAS ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA (AIVD)

Índice de Lawton-Brody	
Valoración	
Capacidad de usar el teléfono	
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No utiliza el teléfono	0
Hacer compras	
Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para realizar cualquier compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
Preparación de la comida	
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
Cuidado de la casa	
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
Realiza tareas ligeras, como fregar platos o hacer camas	1
Realiza tareas ligeras, pero puede mantener un adecuado grado de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1
No participa en ninguna labor de la casa	0
Lavado de la ropa	
Lava por sí solo toda su ropa	1

Anexos

Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
Uso de medios de transporte	
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Utiliza el taxi o el automóvil sólo con ayuda de otros	0
No viaja en absoluto	0
Responsabilidad respecto a su medicación	
Es capaz de tomar su medicación a la hora y dosis correctas	1
Toma su medicación sí la dosis es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
Administración de su economía	
Se encarga de sus asuntos por sí solo	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras y los bancos	1
Incapaz de manejar dinero	0

9.13 ANEXO 13: VALORACIÓN DE LA MARCHA Y EL EQUILIBRIO: TINETTI

Escala de Tinetti para la marcha

<p>MARCHA (el paciente está de pie; debe caminar a lo largo, inicialmente con su paso habitual, luego con un paso más rápido pero seguro. Puede usar auxilios).</p>	
10. Inicio de la deambulaci3n (inmediatamente despu3s de la partida)	
0 - con una cierta inseguridad o m3s de un intento	
1 - ninguna inseguridad	
11. Longitud y altura de paso	
Pie derecho	
0 -durante el paso el pi3 derecho no supera al izquierdo	
1 -el pi3 derecho supera al izquierdo	
0 - el pi3 derecho no se levanta completamente del suelo	
1 - el pie derecho se levanta completamente del suelo	
Pie izquierdo	
0 -durante el paso el pi3 izquierdo no supera al derecho	
1 -el pi3 izquierdo supera al derecho	
0 - el pi3 izquierdo no se levanta completamente del suelo	
1 - el pie izquierdo se levanta completamente del suelo	
12. Simetría del paso	
0 - el paso derecho no parece igual al izquierdo	
1 - el paso derecho e izquierdo parecen iguales	
13. Continuidad del paso	
0 - interrumpido o discontinuo (detenciones o discordancia entre los pasos)	
1 - continuo	
14. Trayectoria	
0 - marcada desviaci3n	
1 - leve o moderada desviaci3n o necesita auxilios	
2 - ausencia de desviaci3n y de uso de auxilios	
15. Tronco	
0 - marcada oscilaci3n	
1 - ninguna oscilaci3n, pero flexi3n rodillas, espalda y abre brazos durante la marcha	
2 - Ninguna oscilaci3n ni flexi3n ni uso de brazos o auxilios	
16. Movimiento en la deambulaci3n	
0 - los talones est3n separados	
1 - los talones casi se tocan durante la marcha	
Puntaje marcha: ____ / 12	
SUMA DE PUNTAJES: EQUILIBRIO + MARCHA: ____ / 28	
Notas: _____	

Escala de Tinetti para equilibrio

Equilibrio (el sujeto está sentado en una silla rígida, sin apoyo para brazos)		
1. Equilibrio sentado		
0 -se inclina o se desliza de la silla		
1 - está estable y seguro		
2. Levantarse de la silla		
0 - es incapaz sin ayuda		
1 - se debe ayudar con los brazos		
2 - se levanta sin usar los brazos		
3. En el intento de levantarse		
0 - es incapaz sin ayuda		
1 - es capaz pero necesita más de un intento		
2 - es capaz al primer intento		
4. Equilibrio de pie (los primeros 5 segundos)		
0 - inestable (vacila, mueve los pies, marcada oscilación del tronco)		
1 - estable gracias al bastón u otro auxilio para sujetarse		
2 - estable sin soporte o auxilios		
5. Equilibrio de pie prolongado		
0 - inestable (vacila, mueve los pies, marcada oscilación del tronco)		
1 - estable pero con base de apoyo amplia (maléolos mediales mayor a 10 cm) o usa auxiliar		
2 - estable con base de apoyo estrecha, sin soporte o auxilios		
6. Romberg sensibilizado (con ojos abiertos, pies juntos, empujar levemente con la palma de la mano sobre el esternón del sujeto en 3 oportunidades)		
0 - comienza a caer		
1 - oscila, pero se endereza solo		
2 - estable		
7. Romberg (con ojos cerrados e igual que el anterior)		
0 - inestable		
1 - estable		
8. Girar en 360°		
0 - con pasos disminuidos o movimiento no homogéneo		
1 - con pasos continuos o movimiento homogéneo		
0 - inestable (se sujeta, oscila)		
1 - estable		
9. Sentarse		
0 - inseguro (equivoca distancia, cae sobre la silla)		
1 - usa los brazos o tiene movimiento discontinuo		
2 - seguro, movimiento continuo.		
Puntaje de equilibrio: ____ / 16		

9.14 ANEXO 14: VALORACIÓN DE LA MARCHA FUNCIONAL: FUNCTIONAL AMBULATION CATEGORIES (FAC)

FAC	
Clasificación	Definición
Nivel 0 (nonambulation):	Incapacidad absoluta para caminar, incluso con ayuda externa.
Nivel 1 (deambulaci3n funcional)	Caminar dependiente, lo que requiere la ayuda permanente de otras personas. El paciente debe estar firmemente apoyado por 1 o 2 personas, y / o Caminar es posible s3lo dentro de una sesi3n de terapia en el hogar o en el hospital, entre las barras paralelas. Este es el 3nico nivel funcional que no es independiente y se denomina por tanto no funcionales.
Nivel 2 (hogar deambulaci3n)	Caminar es s3lo en interiores posibles, sobre superficies planas y horizontales, por lo general dentro de un 3rea conocida y controlada, como en el hogar.
Nivel 3 (alrededores de la casa de la deambulaci3n o barrio)	Los pacientes son capaces de caminar en interiores como en exteriores en superficies irregulares, y son capaces de subir un paso ocasional o escalera. Por lo tanto, el paciente es capaz de caminar en la calle, aunque dentro de una distancia limitada y restringida a pie.
Nivel 4 (deambulaci3n independiente de la comunidad)	Los pacientes son capaces de caminar en todo tipo de superficies irregulares. Pueden subir y bajar escalones o escaleras, rampas, bordillos, etc. Tienen un considerable, aunque no restringido, a poca distancia, hasta el punto de que son capaces de comprar comida. Sin embargo, no se consideran caminantes normales porque tienen anomal3as est3ticas, como una cojera evidente.
Nivel 5 (normal deambulaci3n):	Caminar es completamente normal en la distancia y la apariencia, tanto en casa como fuera y con una distancia ilimitada, no hay anomal3a est3tica o cojera. Pueden andar de puntillas, caminar sobre los talones, y en t3ndem

9.15 ANEXO 15: COMITÉS DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dña. María Cuenca Torres, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación- Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que esta Comisión ha evaluado la propuesta del investigador Dr Francisco José Tarazona Santabalbina para que se realice el Proyecto de Investigación titulado: **“La modificación de los niveles de marcadores biológicos y genéticos de fragilidad de un programa de ejercicio físico integrado”**.

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad del investigador.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro y a los solicitados

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

Y que esta Comisión acepta que dicho proyecto sea realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por el **Dr Francisco José Tarazona Santabalbina** como investigador.

Lo que firmo en Alzira, 21 de Octubre de 2013



HOSPITAL UNIVERSITARIO
de LA RIBERA

Comisión de Investigación
Fdo.: María Cuenca Torres

D. Fernando A. Verdú Pascual, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 13 de enero de 2014, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

"Identificación de biomarcadores de fragilidad y de estrategias para su prevención. Los centenarios como modelo de envejecimiento satisfactorio", número de procedimiento H1385502412193,

cuyo investigador responsable es D. José Viña Ribes, ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a quince de enero de dos mil catorce.

FERNANDO
ALEJO|VERDU|
PASCUAL
2014.01.15
13:11:38 +01'00'