

Polimorfismos genéticos predictores de sarcopenia en adultos mayores: una revisión integrativa

Genetic polymorphism as predictors of Sarcopenia in the elderly: an integrative review

Isaí Medina Fernández¹
 Josué Medina Fernández²
 Alejandra Escalante Paredes³
 Ana Laura Carrillo Cervantes⁴
 Sandra Cecilia Esparza-González^{5,*}

1. Máster en Enfermería. Universidad Autónoma de Coahuila. Coahuila. México.
2. Máster en Enfermería. Universidad de Quintana Roo. Quintana Roo. México.
3. Enfermera. Práctica independiente.
4. Doctora en Ciencias de la Enfermería. Universidad Autónoma de Coahuila. Coahuila. México.
5. Doctora en Ciencias Morfológicas. Universidad Autónoma de Coahuila. Coahuila. México.

*Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: sceciliaesparza@gmail.com (Sandra Cecilia Esparza-González).

Recibido el 12 de agosto de 2019; aceptado el 14 de abril de 2020.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evidencia científica de polimorfismos genéticos que predicen la sarcopenia en adultos mayores. **Metodología:** La revisión se realizó con estudios de los últimos 20 años, mediante la búsqueda sistemática en la base de datos de PubMed, Scopus, CONRYCYT y Web of Science. Los descriptores de búsqueda fueron con los términos “elderly”, “aged”, “sarcopenia”, “polymorphism”, “genetic”. Se incluyeron artículos a texto completo en inglés, con diseño correlacional predictivo o ajustes de modelo, con resultados que indicaran predicción de sarcopenia en adultos mayores. Se utilizó la plataforma FLC 3.0 para evaluar la calidad del estudio. **Resultado:** Cinco artículos cumplieron con los criterios de inclusión, hallándose una prevalencia media de sarcopenia del 26,44%; los polimorfismos encontrados que predicen dicha condición son el VDR/FokI alelo FF, ACTN3 alelo XX, CAV1/G14713A y ACE I/D alelo II. **Conclusiones:** La susceptibilidad genética es un factor que predice la presencia de sarcopenia, cuya alteración ocasiona un impacto en la musculatura y capacidad funcional del adulto mayor.

PALABRAS CLAVE: Anciano, sarcopenia, polimorfismo genético, enfermería geriátrica.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the scientific evidence of genetic polymorphisms that predict sarcopenia in elderly. **Methods:** The review was carried out through a systematic research of a 20 year span studies in PubMed, Scopus, CONRYCYT and Web of Science databases. The descriptor search included the terms elderly, aged, sarcopenia, polymorphism, genetic. The articles included full english texts, designed from a predictive, correlational approach or adjustments in the model including results that could indicate prediction of sarcopenia in the elderly. FLC 3.0 platform was used to assess the quality of this research study. **Results:** After the review, 5 articles meet the inclusion criteria by finding the sarcopenia median prevalence of 26.44% and the polymorphisms VDR/FokI alelo FF, ACTN3 alelo XX, CAV1/ G14713A y ACE I/D alelo II, as the predictors related to this condition. **Conclusion:** The genetic susceptibility is a factor that predicts the presence of Sarcopenia, which causes a main impact in the skeletal muscle and functional decline in adults.

KEYWORDS: Aged, sarcopenia, polymorphism, geriatric nursing, genetic.

■ INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso irreversible en el ser humano, el cual se acompaña de cambios físicos, psicológicos y sociales que pueden afectar negativamente al estado de salud de los adultos mayores. No obstante, este proceso está ligado al aumento de patologías que se van desarrollando con el paso de los años; es el caso de la sarcopenia, que forma parte del grupo de síndromes geriátricos que afecta a la mayoría de este grupo etario^{1,2}.

La sarcopenia es un síndrome geriátrico caracterizado por pérdida progresiva y generalizada de la masa muscular, fuerza muscular y desempeño físico³. Así mismo, la pérdida de masa muscular comienza entre los 20 y los 30 años, de tal manera que alrededor de los 50 años, la pérdida es de cerca del 20% y diversos estudios indican que aumenta el riesgo en la etapa de la vejez⁴.

En relación con lo anterior, el aumento de la población adulta mayor del mundo representa un serio problema de salud, ocupando la sarco-

penia una prevalencia del 10% a nivel mundial, que afecta en promedio del 5% al 13% de las personas mayores de 60 años y llega hasta un 50% cuando la edad es mayor de 80 años⁵⁻⁷.

La sarcopenia presenta diversos factores de riesgo como el sexo, múltiples enfermedades crónicas, alteración de factores endocrinos, disminución de la síntesis proteica, menor densidad ósea, activación catabólica de citocinas proinflamatorias, alteraciones en la activación de las células-satélite, inactividad, mala nutrición y factores genéticos⁸.

Este último factor brinda la importancia de evaluar los riesgos a través de otros métodos, como son los biomarcadores genéticos, los cuales, al identificar la susceptibilidad genética, aumenta la probabilidad de detectar un riesgo de manera temprana. Esto es debido a que la variación genética explica una fracción de la variabilidad interindividual en el fenotipo de la masa muscular⁹.

Así mismo, la influencia del factor antes mencionado parece ser uno de los que más contribuyen a determinar los cambios existentes tanto

de la masa muscular como de la función muscular, que estaría condicionado genéticamente; tal afirmación se observa con lo referido en la literatura especializada, indicando que parte de la fuerza muscular o de la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria son debidas a factores hereditarios¹⁰.

Es por ello por lo que la genética desempeña un papel fundamental para explicar las diferencias entre los individuos. Estas diferencias pueden ocasionar algún impacto en la salud de la persona y aumentar el riesgo de algún padecimiento en el adulto mayor, lo cual permite reflexionar sobre qué hay detrás de los factores multicausales^{11,12}.

No obstante, algunas de las implicaciones para enfermería en este campo se relacionan con la vinculación de pacientes para estudios genéticos y genómicos y con el construir la evidencia sobre la cual se debe fundamentar el cuidado genómico de la salud en la práctica de enfermería, fundamentados en la clasificación de intervenciones de enfermería (NIC) mediante la intervención de enfermería identificación *de riesgo: genéticos*¹³. Es por este motivo por el que el desarrollo de esta área y su aplicación clínica en aspectos como la valoración del riesgo, los diagnósticos, las estrategias de prevención y los tratamientos son cada vez más frecuentes¹⁴.

Así, la identificación de adultos mayores con sarcopenia en la práctica clínica de enfermería es una tarea importante en la búsqueda para predecir la enfermedad y prevenir las complicaciones asociadas a la edad, basado en el cuidado genómico de la salud¹⁵.

■ OBJETIVO GENERAL

Evaluar la evidencia científica de polimorfismos genéticos que predicen la sarcopenia en adultos mayores.

■ OBJETIVO ESPECÍFICO

- Describir la prevalencia de sarcopenia y mediciones para el diagnóstico de los estudios considerados para su análisis.
- Identificar la prevalencia media de sarcopenia de los estudios considerados para su análisis.
- Identificar gen, polimorfismo genético y genotipo de riesgo de los estudios considerados para su análisis.

■ METODOLOGÍA

Se realizó un plan de búsqueda de bibliografía haciendo combinaciones de palabras clave en inglés de acuerdo con los términos Mesh: “elderly”, “aged”, “sarcopenia”, “polymorphism”, “genetic”. Así mismo, se usaron los operadores booleanos “and” y “or” para las combinaciones de palabras. La selección de estudios se efectuó considerando aquellos que fueron publicados en los últimos 20 años debido a la limitación de artículos relacionados con la temática. La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos de PubMed, Scopus, CONRYCYT y Web of Science.

El proceso de selección de artículos se llevó a cabo mediante la metodología PRISMA (fig. 1). En cuanto a los criterios de selección de los estudios, se incluyeron los artículos que: *a*) son originales; *b*) de diseño correlacional, predictivo o ajuste de modelo, *c*) muestra constituida por adultos mayores, *d*) valor predictivo significativo, *e*) idioma en inglés; se excluyeron los artículos que no valoraron el diagnóstico de sarcopenia, y que no se encontraran relacionados con la temática.

El proceso de análisis fue llevado en diversos pasos: primero, se exploraron las palabras clave referidas en el título y resumen, obteniendo

10 artículos para ser revisados en texto completo. Posteriormente se seleccionaron 5 publicaciones para un análisis crítico, ya que evaluaron las variables de interés y cumplieron los criterios de inclusión.

Para evaluar la calidad de los artículos se utilizó la plataforma web FLC 2.0 para lectura crítica, generando fichas para verificar la calidad de cada estudio, el cual consiste en evitar la subjetividad y favorece una lectura ordenada de los artículos y la valoración de los elementos metodológicos básicos. De cada artículo se recuperó el primer autor, fecha de publicación, procedencia de la población, diseño del estudio, método diagnóstico de sarcopenia, polimorfismo identificado y *odds ratio* (OR) identificada.

■ RESULTADOS

Se identificaron cuatro polimorfismos predictores de sarcopenia en adultos mayores en los cinco estudios analizados (tabla 1). Los estudios han sido realizados en los continentes de América, Asia y Europa. Se determinó la sarcopenia mediante DXA y otras mediciones antropométricas, encontrándose la prevalencia entre el 20,8% y el 34,86%, siendo más frecuente en dos estudios el gen receptor de vitamina VDR alelo FF.

Entre los estudios analizados se encuentra el de Roth et al. (2004), realizado en Estados Unidos de América a 302 adultos mayores, con una edad media de 73,1 años [desviación estándar (DE) = 0,07]. La prevalencia identificada fue del 24,8%, determinada mediante el análisis de la masa músculo-apendicular con absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) y ecuación antropométrica de Baumgäther; encontró relación

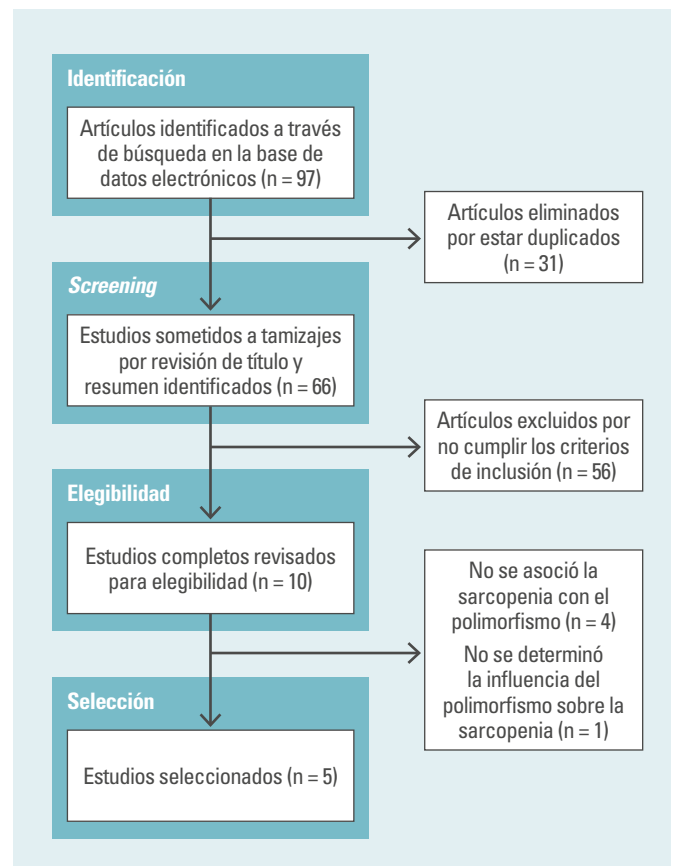


Figura 1. Prisma, diagrama del proceso de revisión.

Tabla 1. Polimorfismos predictores de sarcopenia en adultos mayores

Autor	País	Prevalencia de sarcopenia	Gen/Polimorfismo	Genotipo de riesgo	Resultado	Calidad del texto
Roth et al. (2004) ¹⁶	EE. UU.	24,8%	VDR/FokI	FF	2,17 (1,19-3,85)	Alto
Walsh et al. (2015) ¹⁷	EE. UU.	23,95%	VDR/FokI	FF	1,3 (1,2-1,4)	Alto
Cho et al. (2017) ¹⁸	Corea	27,81%	ACTN3	XX	2,05 (1,024-4,127)	Alto
Lin et al. (2014) ¹⁹	China	34,86%	CAV1/G14713A	AG AA	1,65 (1,09-2,49) 1,78 (0,96-3,31)	Alto
Dias et al. (2018) ²⁰	Italia	20,8%	ACE I/D	II	4,29 (1,24-14,85)	Alto

ACE: gen de la enzima convertidora de angiotensina; ACTN3: alfa actinina 3; CAV1: caveolina; VDR: gen receptor de vitamina D.

del gen receptor de vitamina D (VDR) con la masa musculoesquelética apendicular ($p < 0,05$) y con sarcopenia ($p = 0,03$), con una OR de 2,17 [intervalo de confianza (IC) al 95%: 1,19-3,85] en homocigotos FF¹⁶.

De igual manera, Walsh et al. (2015), en el estudio realizado en 864 adultos mayores de Estados Unidos de América con una edad $x = 68,8$ (DE = 1,3), identificaron una prevalencia de sarcopenia del 23,95% ($n = 207$), siendo evaluada la sarcopenia a través de la composición de los tejidos blandos de todo el cuerpo por DXA, considerando la clasificación de sarcopenia según la definición de Baumgartner. Así mismo, el polimorfismo encontrado fue en el genotipo de riesgo FF del gen FokI, asociándose significativamente sarcopenia ($p < 0,05$) y una OR = 1,3 (IC 95%: 1,2-1,4)¹⁷.

Por otra parte, Cho et al. (2017) realizaron un estudio a 332 personas mayores de 65 años en Corea con una edad $x = 74,6$ años (DE = 6,3); encontraron una prevalencia de sarcopenia en un 27,71%, identificado mediante la masa muscular apendicular con DEXA y fue definido mediante el índice de masa musculoesquelético. El genotipo de riesgo fue el XX del gen ACTN3, aumentando un riesgo significativo para la sarcopenia (OR = 2,05, IC 95% = 1,024-4,127, $p = 0,043$)¹⁸.

Así mismo, Lin et al. (2014) estudiaron a 502 adultos mayores de 65 años en Taiwán, con una edad $x = 74,23$ (DE = 5,4) años. Hallaron una prevalencia del 34,86%, determinada mediante lo establecido en la EWGSOP y método DXA, así como el índice musculoesquelético. Encontraron una asociación del CAV1 genotipo G14713A con sarcopenia ($p < 0,023$), teniendo una OR en el genotipo de riesgo AG de 1,65 (IC 95% = 1,09-2,49) y para el genotipo de riesgo AA una OR = 1,78 (IC 95% = 0,96-3,31)¹⁹.

Por otra parte, Dias et al. (2018) estudiaron la presencia del polimorfismo ACE I/D en 91 adultos mayores de Italia, con una edad $x = 74$ (DE = 10). La prevalencia de sarcopenia fue del 20,8%, y los criterios utilizados para la clasificación de sarcopenia fueron con base en el consenso europeo sobre definición y diagnóstico; así mismo para la determinación de la masa y la fuerza muscular se evaluó mediante el índice musculoesquelético y dinamometría. Los resultados indicaron una mayor proporción de portadores de genotipo II del polimorfismo ACE I/D (46,2%) entre los adultos mayores con sarcopenia, encontrándose una OR = 4,29 (IC 95%: 1,24-14,85) para portadores de genotipo de riesgo II con sarcopenia²⁰.

■ DISCUSIÓN

Esta revisión identificó la presencia de cuatro polimorfismos que aumentan el riesgo de padecer sarcopenia en adultos mayores, la cual permitirá

realizar estudios a futuro por el profesional de enfermería en el cuidado genómico. La muestra total de los cinco estudios fue de 2416 personas con una media de 455,2; así mismo, la prevalencia obtuvo una media del 26,44%, siendo estos estudios realizados en tres continentes diferentes¹⁶⁻²⁰.

En cuanto a la valoración de la sarcopenia, se ha encontrado dificultad en establecer un diagnóstico de manera similar a nivel mundial; sin embargo, en todos los estudios hallados usaron el método DXA como estándar de referencia para la detección de sarcopenia, que fue establecido por el Grupo europeo de trabajo sobre la sarcopenia en personas de edad avanzada; así mismo, la prevalencia media de los estudios estuvo por encima de la media a nivel mundial del 10%, siendo mayor en el estudio realizado por Lin et al. en China con un 34,86%^{7,16-21}.

La reproducibilidad de los polimorfismos de sarcopenia es limitada y no se puede establecer un factor de riesgo específico por la falta de estudios; sin embargo, el más frecuente fue para el receptor de vitamina D (VDR) del genotipo FokI, el cual se encontró en dos estudios^{16,17}, ambos se realizaron en personas de la misma nacionalidad. Esto puede ser debido a la variabilidad genética de las regiones, pudiéndose referir esto a las diferencias entre individuos o poblaciones, cuyas mutaciones pueden ser mecanismos por la reproducción sexual y la deriva genética²².

Sin embargo, la presencia de sarcopenia fue 4,29 veces mayor en las personas con polimorfismo de ACE I/D II, 1,3 a 2,17 veces en las personas con presencia de VDR/FokI, 2,056 con polimorfismo de ACTN3 y de 1,65 a 1,78 veces mayor con la presencia de CAV1/G13713A. No obstante, existen otros factores independientes de los genéticos que contribuyen a su aparición. Estos complementan el riesgo para la presencia del mismo, como son el padecimiento de enfermedades crónicas, factores conductuales y biomarcadores, que, como lo menciona Rebbeck al conjugar estos tres factores (genéticos, conductuales y biomarcadores) aumenta el riesgo de dicha condición^{16,22,23}.

La presencia de los polimorfismos antes referidos afecta sobre el tono muscular, limitación de la unidad contráctil del músculo diferenciado, regulación del desarrollo del músculo esquelético y la degradación de la homeostasis, y puede conducir a distrofia muscular y defectos de locomoción y limitación en el anclaje de los filamentos de actina dentro del sarcómero, ocasionando un menor porcentaje de las fibras musculares de tipo II^{19,24-28}.

La cantidad de estudios encontrados y que cumplieron con los criterios de inclusión fue limitado, pudiendo no ser suficiente para representar la realidad, ya que se encuentra en proceso de exploración, por lo que se sugiere continuar con investigaciones que tengan como objetivo la identificación de diversos polimorfismos que afectan a la sarcopenia y la relación con los factores que potencializan el riesgo.

■ CONCLUSIÓN

La susceptibilidad genética para desarrollar sarcopenia en los adultos mayores fue significativa para cuatro polimorfismos encontrados en cinco estudios, siendo mayor en el polimorfismo ACE I/D y menor para el CAV1/G14713A. No obstante, la prevalencia de sarcopenia se encontró por encima de la prevalencia a nivel mundial con una media de 26,44% y fue diagnóstico con índice masa musculoesquelético y DEXA.

No se hallaron estudios realizados en América latina, África y Oceanía. Es por ello por lo que es necesario realizar estudios a futuro, considerando los polimorfismos antes planteados para identificar la variabilidad

genética en las diversas regiones del mundo. Los hallazgos encontrados en la presente revisión integrativa contribuyen a enriquecer el cuerpo de conocimientos de enfermería para incursionarse en la enfermería genética y aplicarlo en el ámbito clínico a través de la identificación de riesgos genéticos. Por lo tanto, enfermería tendrá un papel relevante para la atención del adulto mayor, teniendo como primer paso el diseño de intervenciones preventivas o en la participación de mejoras en la práctica de enfermería en su función de consejero genético ■

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez W, Martínez F, Camila L. Sarcopenia, una patología nueva que impacta a la vejez. *Rev Colomb Endocrinol y Metab.* 2018;5(1):28-36.
- Rastogi R, Corriere M, Ferruci L. Age-related and disease-related muscle loss: The effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):819-29.
- Cruz-Jentoft AJ, Triana FC, Gómez-Cabrera MC, López-Soto A, Masanés F, Martín PM, et al. La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(2):100-10.
- Canto-Cetina T. Sarcopenia: ¿epidemia del siglo XXI? *Rev Espec Médico-Quirúrgicas.* 2016;21(4):115-6.
- Morley J. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract.* 2012;29:144-8.
- Von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: Facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):129-33.
- Shafiee G, Keshkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16(1):21.
- Ali S, García J. Sarcopenia, Cachexia and Aging: Diagnosis, Mechanisms and Therapeutic Options. *Gerontology.* 2014;60(4):294-305.
- Tan L, Liu S, Lei S, Papasian C, Hong D. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Hum Genet.* 2012;131(1):1-31.
- Masanés F, Navarro M, Sacanella E, López A. ¿Qué es la sarcopenia? *Semin la Fund Esp Reumatol.* 2010;11(1):14-23.
- Vela-barba C. Papel de la comorbilidad en el impacto de la sarcopenia sobre la función musculoesquelética. *Acta Médica Perú.* 2014;31(2):106-10.
- Gómez A. Sarcopenia: puesta al día. *Rev OF.* 2011;30:60-5.
- Conley YP, Biesecker LG, Gonsalves S, Merkle CJ, Kirk M, Aouizerat BE. Current and Emerging Technology Approaches in Genomics. *J Nurs Scholarsh.* 2013;45(1):5-14.
- Sánchez B, Vargas E, Carrillo GM. Genética y genómica en la práctica de enfermería. *Investig Enferm Imagen Desarr.* 2014;16(2):149.
- Cruz-jentoft AJ, Landi F. Sarcopenia. *Clin Med (Northfield Ill).* 2014;14(2):183-187.
- Roth S, Zmuda J, Cauley J, Shea P, Ferrell R. Vitamin D Receptor Genotype Is Associated With Fat-Free Mass and Sarcopenia in Elderly Men. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(1):10-5.
- Walsh S, Ludlow AT, Metter EJ, Ferrucci L, Roth SM. Replication study of the vitamin D receptor (VDR) genotype association with skeletal muscle traits and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res.* 2015;28(3):435-42.
- Cho J, Lee I, Kang H. ACTN3 Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
- Lin CH, Lin CC, Tsai CW, Chang WS, Yang M Do, Bau DT. A novel caveolin-1 biomarker for clinical outcome of sarcopenia. *In Vivo (Brooklyn).* 2014;28(3):383-9.
- Dias J, Vidal I, Ribeiro I, Silva C, Casotti C, Barbosa D, et al. Improving the comprehension of sarcopenic state determinants: An multivariate approach involving hormonal, nutritional, lifestyle and genetic variables. *Mech Ageing Dev.* 2018;173:21-8.
- Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging.* 2010;39(4):412-23.
- Collis F. Variabilidad genética [Internet]. National Human Genome Research Institute. [Internet] S/f [citado 29 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Variabilidad-genetica>
- Rebbeck TR. The contribution of inherited genotype to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(3):85.
- Zayas Somoza E, Fundora Álvarez V, Santana Porbén S. Sobre las interrelaciones entre la sarcopenia, el envejecimiento y la nutrición. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2018;28(1):152-76.
- Mougeolle A, Poussard S, Decossas M, Lamaze C, Lambert O, Dargelos E. Oxidative Stress Induces Caveolin 1 Degradation and Impairs Caveolae Functions in Skeletal Muscle Cells. *PLoS One.* 2015;10(3):1-19.
- Vincent B, De Bock K, Ramaekers M, Van den Eede E, Van Leemputte M, Hespel P, et al. ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. *Physiol Genomics.* 2007;32(1):58-63.
- Yang N, Garton F, North K. alpha-actinin-3 and performance. *Med Sport Sci.* 2009;54:88-101.
- Pickering C, Kiely J. ACTN3, Morbidity, and Healthy Aging. *Front Genet.* 2018;9(15):1-8.