



1976 - ADAPTACIONES MITOCONDRIALES DURANTE EL ENVEJECIMIENTO: IMPACTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN Y REVERSIÓN DE LA FRAGILIDAD

Cristina García-Domínguez^{1,2}, Esther García-Domínguez^{2,3}, Julio Doménech-Fernández^{4,5}, Antonio L. Serrano⁶, Pura Muñoz-Cánoves⁶, Gloria Olaso-González², José Antonio Enríquez³ y María Carmen Gómez-Cabrera²

¹Medicina Interna, Hospital Universitario Royo Villanova, Zaragoza, España. ²Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, Grupo de Investigación Freshage, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España. ³CIBER de Fragilidad y Envejecimiento Saludable, (CIBERFES) ISCIII, Madrid, España. ⁴Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital Arnau de Vilanova y Hospital de Liria and Health Care Department Arnau-Lliria, Valencia, España. ⁵Departamento de Cirugía Ortopédica, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Altos Labs, San Diego Institute of Science, San Diego, Estados Unidos.

Resumen

Objetivos: El envejecimiento se asocia con alteraciones progresivas en la estructura y función de las mitocondrias, consideradas factores clave en la pérdida de masa y función muscular (sarcopenia), así como en la fragilidad, un síndrome geriátrico que incrementa el riesgo de discapacidad y dependencia. El objetivo de este estudio fue analizar si las mitocondrias del músculo esquelético contribuyen directamente a la pérdida de capacidad funcional asociada al envejecimiento, analizando su relación con parámetros bioenergéticos y marcadores de fragilidad.

Métodos: Se analizaron biopsias musculares de 30 pacientes (17 a 99 años, hombres y mujeres) sometidos a cirugía traumatológica u ortopédica: 8 adultos jóvenes y 22 adultos mayores, clasificados según su capacidad físico-funcional en buena función (n = 11) y función deteriorada (n = 11). Antes de la intervención, se evaluaron su capacidad funcional, actividad física, nivel de dependencia y estado de fragilidad. Durante la cirugía, se obtuvieron muestras de músculo esquelético no afectado por la lesión (~120 mg). Una parte de la biopsia se utilizó para aislar las mitocondrias y analizar: (i) contenido mitocondrial mediante la actividad de la citrato sintasa (espectrofotometría), (ii) función mitocondrial evaluada mediante respirometría de alta resolución (Oroboros O2k), y (iii) actividad enzimática de los complejos de la cadena de transporte mitocondrial (espectrofotometría). Otra parte de la muestra se utilizó para estudiar tanto marcadores de daño oxidativo (peroxidación lipídica mediante HPLC y carbonilación de proteínas mediante *western blot*), como la capacidad antioxidante a través de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, mediante espectrofotometría).

Resultados: Los adultos mayores con función física deteriorada presentaron una reducción significativa tanto en el contenido mitocondrial como en la respiración mitocondrial y la actividad de los complejos I, II y IV. Sin embargo, los adultos mayores con buena función físico-funcional mostraron valores similares a los del grupo joven en estos parámetros. Además, los adultos mayores con función deteriorada presentaron niveles más elevados de daño oxidativo (lipídico y proteico) y una disminución en la capacidad antioxidante (actividad G6PD), en comparación con los jóvenes y los adultos mayores con buena función. Estos resultados sugieren que el entorno bioenergético mitocondrial puede preservarse durante el envejecimiento activo, pero

se ve comprometido en condiciones de fragilidad.

Conclusiones: Las mitocondrias desempeñan un papel central en la homeostasis energética del músculo esquelético durante el envejecimiento y están directamente implicadas en la aparición y progresión de la fragilidad y la dependencia en el adulto mayor. Existe una estrecha relación entre la disfunción mitocondrial, el desequilibrio redox y la pérdida de función locomotora asociada con la edad. Nuestros hallazgos subrayan el efecto protector de la actividad física habitual, ya que promueve adaptaciones mitocondriales positivas y mejora el estado redox, lo que refuerza su potencial para prevenir o incluso revertir el fenotipo de fragilidad.