

Universidad de Valparaíso
Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina

“EFECTOS DE UN PROTOCOLO DE EJERCICIO FÍSICO SEGÚN PROGRAMA VIVIFRAIL®, EN PARÁMETROS REDOX, ANTROPOMÉTRICOS Y FUNCIONALES EN PERSONAS MAYORES, PERTENECIENTES A LA CIUDAD DE VALPARAÍSO: ¿UNA NUEVA OPCIÓN PARA COMBATIR EL ESTRÉS OXIDATIVO DURANTE LA VEJEZ?”.

AUTORES: JAVIER PACHECO ARAYA,
MARÍA CONSUELO SOTO ACEVEDO,
IGNACIO URRRA LOPEZ

PROFESOR GUÍA: PAMELA SOTO DROGUETT
Klga, Magíster en Educación en Ciencias de la Salud.

PROFESOR CO-GUIA CARLOS VARGAS DONOSO
Klgo, Magíster en Ciencias mención Radicales Libres en Biomedicina.

Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

**Valparaíso-Chile
2024**

ÍNDICE DE CONTENIDO.

Contenido

1. ÍNDICE DE TABLAS.	4
2. ÍNDICE DE FIGURAS.	5
3. ÍNDICE DE ANEXOS.	6
4. ABREVIATURAS.	7
5. RESUMEN	11
6. ABSTRACT.	12
7. AGRADECIMIENTOS.	13
8. INTRODUCCIÓN.	14
9. MARCO TEÓRICO	17
9.1 ESTRÉS OXIDATIVO.	17
9.1.1 GENERALIDADES DE ESTRÉS OXIDATIVO.	17
9.1.2 ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS).	18
9.1.3 MECANISMOS DE DEFENSA ANTIOXIDANTE.	20
9.1.4 BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO.	21
9.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN CHILE.	23
9.3 ENVEJECIMIENTO Y BALANCE REDOX.	25
9.3.1 GENERALIDADES DE LA RELACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO Y BALANCE REDOX.	25
9.3.2 TEORÍAS PRELIMINARES DEL ENVEJECIMIENTO.	25
9.3.3 <i>INFLAMMAGING</i> Y BALANCE REDOX.	26
9.3.4 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO.	30
9.4 EJERCICIO FÍSICO CON EFECTO REDOX EN ENVEJECIMIENTO.	32
9.4.1 VARIABLES ASOCIADAS A EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS MAYORES.	34
9.4.2 PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO VIVIFRAIL© CON POSIBLE EFECTO REDOX.	35
10. METODOLOGÍA	37
10.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.	37
10.2 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.	37
10.3 HIPÓTESIS.	38
10.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.	38
10.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.	40
10.6 INSTRUMENTOS Y MATERIALES.	42
10.6.1 INSTRUMENTO DE INTERVENCIÓN.	42
10.6.2 INSTRUMENTOS DE LABORATORIO.	42

10.6.3 INSTRUMENTO DE MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS Y PRUEBAS FUNCIONALES.....	43
10.7 PROCEDIMIENTOS.....	44
10.7.1 APLICACIÓN DEL PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO VIVIFRAIL©.....	44
10.7.2 MEDICIONES EN LABORATORIO.....	45
10.7.3 MEDICIÓN DE PRUEBAS FUNCIONALES.....	46
10.7.4 ANTROPOMETRÍA.....	48
10.8 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS... 50	
11. RESULTADOS.....	51
12. DISCUSIÓN.....	57
12.1 IMPACTO EN REDOX.....	57
12.2 MEJORA DE LA FUERZA, POTENCIA Y EQUILIBRIO DINÁMICO. ...	58
12.3 INCREMENTO EN LA CAPACIDAD CARDIORESPIRATORIA.....	58
12.4 MEJORA PARÁMETROS MUSCULARES Y CAMBIOS ANTROPOMÉTRICOS.....	59
12.5 LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.....	60
13. CONCLUSIÓN.....	61
14. BIBLIOGRAFÍA.....	62
15. ANEXOS.....	71

1. ÍNDICE DE TABLAS.

1. TABLA 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	38
2. TABLA 2. CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA SEGÚN EDAD, TALLA, PESO E IMC.....	40
3. TABLA 3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	41
4. TABLA 4. INSTRUMENTOS Y MÉTODOS DE MEDICIÓN DE LABORATORIO.....	42
5. TABLA 5. INSTRUMENTOS Y MÉTODOS DE MEDICIÓN ANTROPOMÉTRICAS Y PRUEBAS FUNCIONALES.....	43
6. TABLA 6. VARIABLES REDOX, FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS, PRE V/S POST INTERVENCIÓN.....	53

2. ÍNDICE DE FIGURAS.

1. FIGURA 1. RUEDA DE EJERCICIO FÍSICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA FRAGILIDAD Y EL RIESGO DE CAÍDAS, PASAPORTE D, VIVIFRAIL©.....	44
2. FIGURA 2. VARIABLES QUE MOSTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS SEGÚN SUB-GRUPOS POR IMC..	54
3. FIGURA 3. CORRELOGRAMAS DE PARÁMETROS FUNCIONALES, ANTROPOMÉTRICOS, REDOX Y EDAD PRE Y POST INTERVENCIÓN.....	55
4. FIGURA 4. GRÁFICO DE PUNTOS PARA MDA PRE Y POST INTERVENCIÓN SEGÚN PARTICIPANTE.....	56

3. ÍNDICE DE ANEXOS.

1. ANEXO 1. VARIABLES REDOX, FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS, PRE V/S POST INTERVENCIÓN EN INDIVIDUOS NORMOPESOS.....	71
2. ANEXO 2. VARIABLES REDOX, FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS, PRE V/S POST INTERVENCIÓN EN INDIVIDUOS SOBREPESOS.....	72
3. ANEXO 3. VARIABLES REDOX, FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS, PRE V/S POST INTERVENCIÓN EN INDIVIDUOS OBESOS.....	73
4. ANEXO 4. VARIABLES REDOX, FUNCIONALES Y ANTROPOMÉTRICAS, PRE V/S POST INTERVENCIÓN ACORDE A DIFERENCIAS INTER-GRUPO POR IMC.....	74
5. ANEXO 5. VARIABLES QUE MOSTRARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS POST INTERVENCIÓN EN MUESTRA COMPLETA.....	75

4. ABREVIATURAS.

5-STTS: *sit-to-stand test* de 5 repeticiones.

6MWD: *6-minute walking distance*.

6MWDpred: porcentaje del valor predicho de 6MWD

$^1\text{O}_2$: Oxígeno singlete.

8-OHdG: 8-hidroxidesoxiguanosina

ABAP: Ácido 2,2'-azobis(2-amidinopropano) dihidrocloruro)

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

ADNmt: Ácido desoxirribonucleico mitocondrial.

ADNn: Ácido desoxirribonucleico nuclear.

ARN: Ácido ribonucleico.

AGE: Producto Final de Glicación Avanzada.

AMPK: Proteína Cinasa Activada por AMP.

ANOVA: Análisis de Varianza.

AOX: Antioxidante.

ATP: Adenosin Trifosfato.

BH4: Tetrahidrobiopterina.

CAT: Catalasa.

CESFAM: Centro de salud familiar.

cMyc: Oncogen.

Con: Situación de contracción (*Contraction muscle situation*).

CuSO_4 : Sulfato de cobre.

DALY: Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

DAMP: patrón molecular asociado a daño.

DNA: Ácido Desoxirribonucleico.

DNPH: 2,4-dinitrofenilhidracina.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

ECV: Enfermedad Cardiovascular.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

EFAM: Evaluación Funcional de Adulto Mayor.

EMPAM: Examen Médico Preventivo del Adulto Mayor.

EN: Enfermedad Neurodegenerativa.

eNOS: Óxido Nítrico Sintasa Endotelial.

ENT: Enfermedades No Transmisibles.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EP: Enfermedad de Parkinson.

FOXO1: Forkhead box protein O1

FT: Grosor de tejido graso subcutáneo (*Subcutaneous fat tissue thickness*).

FGS: *fast gait speed*

GBD: Carga Global de Enfermedades

GSH: Glutación reducido.

GSSG: Glutación Disulfuro u oxidado.

GPx: Glutación Peroxidasa.

GR: Glutación Reductasa.

HC: Hipertrofia Cardiaca.

HCL: ácido clorhídrico.

HCIO: Ácido Hipocloroso.

HFpEF: fracción de eyección conservada

HIF-1 α : factor de transcripción inducido por hipoxia.

HGS: *handgrip strength*

HSC: células madre hematopoyéticas.

H₂O₂: peróxido de hidrógeno.

IC: intervalos de confianza.

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1.

IL-1 β : Interleucina 1 beta.

IL-18: Interleucina 18.

IL-6: Interleucina 6.

INE: Instituto Nacional de Estadísticas.

iNOS: Óxido Nítrico Sintasa Inducible.

KNaC₄H₄O₆: Tartrato de potasio y sodio

MDA: Malondialdehído.

mitROS: Especies reactivas de oxígeno mitocondrial.

MPO: Mieloperoxidasa.

MT: Grosor del músculo cuádriceps femoral (*Muscle thickness*).

Na₂CO₃: Carbonato de sodio.

NaOH: Hidróxido de sodio

NCDs: *non-communicable diseases*.

NF-κB: Factor Nuclear Kappa B.

nNOS: Óxido Nítrico Sintasa Neural.

NO: Óxido Nítrico.

Non-con: Situación de no contracción (*Non-contraction muscle situation*).

NOS: Óxido Nítrico Sintasa.

O₂: Oxígeno.

OA: Osteoartritis.

O₂^{•-}: Anión Superóxido.

·OH: Radical Hidroxilo.

OP: Osteoporosis.

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONOO⁻: Peroxinitrito.

PC: Proteínas carboniladas.

PGC-1α: Coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas.

PBS: Buffer fosfato salino.

PDK: Piruvato cinasa.

PMR: potencia media relativa.

PRRs: Receptores de reconocimiento de patrones.

RCA: Reactivo de cobre alcalino.

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno.

SIRT1: Sirtuina 1.

SOD: Superóxido Dismutasa.

SPPB: *Short Physical Performance Battery*.

TBARS: Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico.

TCA: ácido tricloroacético.

TEAC: capacidad antioxidante equivalente de Trolox

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa.

TRAP: *Total radical trapping antioxidant parameter*.

TUG: Timed up and Go

UGS: *Usual Gait Speed*.

V4m: velocidad de marcha en 4 metros

V6m: velocidad de marcha en 6 metros

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

XO: Xantina Oxidasa.

MQI: *muscle quality index*.

5. RESUMEN

El envejecimiento reduce la función física, la fuerza y se asocia a enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Se ha evidenciado que el ejercicio físico, además de mejorar la funcionalidad en adultos mayores, posee efectos positivos sobre el equilibrio oxidativo, disminuyendo la patogenicidad de ECNT posiblemente secundarias a estrés oxidativo y por lo tanto generando mejoras en tasas de morbimortalidad y en calidad de vida. Este estudio evaluó 26 adultos mayores (60-89 años), aplicando el protocolo de ejercicio físico VIVIFRAIL© en 24 sesiones, se valoraron parámetros ecográficos de masa muscular y adiposa, fuerza de prensión manual, velocidad de marcha en distintas modalidades, 5-STS y variables REDOX. Los resultados mostraron mayor fuerza, velocidad, potencia muscular, y reducción del estrés oxidativo, especialmente en personas con sobrepeso u obesidad. VIVIFRAIL© mejora la función muscular y reduce el daño oxidativo. Palabras clave: Estrés oxidativo, ejercicio físico, parámetros antropométricos, estado funcional, fragilidad, envejecimiento saludable.

6. ABSTRACT.

Aging reduces physical function, strength, and is associated with chronic non-communicable diseases (NCDs). It has been evidenced that physical exercise, in addition to improving functional status in older adults, has positive effects on oxidative balance, reducing the pathogenesis of NCDs possibly secondary to oxidative stress and therefore generating improvements in morbidity and mortality rates and quality of life. This study evaluated 26 older adults (60-89 years) applying the VIVIFRAIL© physical exercise protocol in 24 sessions, assessing ultrasound parameters of muscle and adipose mass, handgrip strength, walking speed in different modalities, 5-STS, and REDOX variables. The results showed increased strength, speed, muscular power, and a reduction in oxidative stress, especially in individuals with overweight or obesity. VIVIFRAIL© improves muscle function and reduces oxidative damage. Keywords: oxidative stress, physical exercise, anthropometric parameters, functional status, frailty, healthy aging.

7. AGRADECIMIENTOS.

Deseamos expresar nuestro más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas e instituciones cuya colaboración ha sido esencial para la realización de este proyecto investigativo.

En primer lugar, extendemos nuestra eterna gratitud a nuestras familias, cuyo apoyo incondicional, amor y comprensión nos han brindado la fortaleza necesaria para afrontar los desafíos que se presentaron a lo largo de este proceso.

No podemos dejar de reconocer la invaluable guía y orientación de nuestros estimados directores y mentores, los profesores Carlos Vargas Donoso, Pamela Soto Droguett y Carlos Jara Gutiérrez, cuyas enseñanzas y consejos han sido faros de luz en cada etapa de este trabajo. Su generosidad intelectual y profesional ha sido fundamental para el desarrollo de esta investigación.

Asimismo, deseamos agradecer a nuestros compañeros y futuros colegas, Diana Barraza, Daphne Calfil, Katrina Flores, Laiz San Martín y Matías Careaga, quienes con su compromiso, entusiasmo y esfuerzo han enriquecido esta experiencia de manera significativa. Estamos convencidos de que su camino está destinado a ser brillante y lleno de éxitos.

Extendemos nuestra gratitud a la Facultad de Sociología de nuestra universidad y a GEROPOLIS, quienes nos han brindado los espacios y recursos necesarios para llevar a cabo nuestra intervención. Igualmente, agradecemos a MEDING por su colaboración y apoyo, sin los cuales muchos de los aspectos prácticos del estudio no habrían sido posibles.

Finalmente, expresamos nuestro más sincero reconocimiento a todos aquellos que, de alguna forma, contribuyeron al éxito de este proyecto. Su apoyo y confianza nos han impulsado a seguir adelante, y sin ello, este trabajo no habría alcanzado su culminación. Con profunda gratitud, agradecemos cada gesto de apoyo, cada palabra de aliento, y cada mano amiga que nos ha acompañado en este proceso.

8. INTRODUCCIÓN.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) se generan a través de diferentes procesos endógenos y exógenos. Estas son especies químicas de alta reactividad, dadas por la adición o sustracción de electrones a la molécula de oxígeno. La formación de estas ROS puede depender de la influencia de la temperatura, la radiación, sustancias químicas, toxicidad ambiental, algunos procesos fisiológicos como la respiración mitocondrial, la interacción con algunos metales, como cobre y fierro, además de la actividad de ciertas enzimas, tales como las oxidoreductasas, o microorganismos que contienen estas enzimas (Evans et al., 2005). Frente a lo anterior, existen una serie de mecanismos de defensa antioxidante en nuestro cuerpo, tanto enzimáticos como no enzimáticos para neutralizar el daño oxidativo producido por ROS generando un balance redox (Finkel & Holbrook, 2000). Por otro lado, dicho daño oxidativo, junto a la capacidad antioxidante en el organismo, pueden evidenciarse mediante biomarcadores que nos permiten evaluar el daño oxidativo en distintas macromoléculas o bien observar la actividad de ciertos antioxidantes (Frijhoff et al., 2015; Tejchman et al., 2021). Nos podemos referir a las variables que cuantifican la defensa antioxidante y el daño por estrés oxidativo como “parámetros relacionados con el estado redox” o “parámetros redox” (Mas-Bargues et al., 2022; de Toda et al., 2019).

Cuando ocurre un desequilibrio entre la producción de las ROS y la capacidad antioxidante del organismo, se genera un estado de estrés oxidativo, que se puede asociar con diversas condiciones patológicas y daño crónico, y puede ser uno de los principales desencadenantes de los desequilibrios metabólicos que causan enfermedades no transmisibles (ENTs) (Seyedsadjadi & Grant, 2020). Se puede relacionar entonces el estrés oxidativo con la patogenia de la diabetes, enfermedades neurodegenerativas, obesidad, hipertrofia cardíaca, daño hepatorenal, aterosclerosis, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Alzheimer y, finalmente, envejecimiento de las células (Hajam et al., 2022; Forman & Zang, 2021).

También el estrés oxidativo se relaciona con la generación de sarcopenia, la cual involucra cambios estructurales, bioquímicos, moleculares y funcionales en el músculo esquelético (Gomes et al., 2017). Incluso, se ha demostrado que el daño oxidativo del ADN, propio de este estrés oxidativo, se correlaciona negativamente con la fuerza muscular (Muzembo et al., 2014), y que un aumento de la fuerza muscular global se puede correlacionar positivamente con la capacidad antioxidante total (Vezzoli et al., 2019).

Estas ENTs muestran alta incidencia en la población mayor, dado que a nivel biológico, se asocia el envejecimiento con la acumulación de una amplia variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que conlleva a tener mayor riesgo de sufrir patologías y riesgo de mortalidad (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Actualmente a nivel mundial la expectativa de vida ha aumentado, experimentando un crecimiento del tamaño poblacional y la proporción de personas mayores. Para el 2030, 1 de cada 6 personas en el mundo tendrá 60 años o más (OMS, 2022). A nivel nacional, la población chilena está inmersa en un proceso de envejecimiento demográfico atribuible a un aumento de la esperanza de vida, proyectando que para el 2050 personas mayores de 64 años crecerán en más de 3 millones con respecto a la situación actual (Instituto Nacional de Estadísticas [INE], 2018). En este contexto, tal como describe Martínez-Sanguinetti y cols. en 2021, “se estima que hay un predominio de ENTs que caracterizan el perfil epidemiológico nacional, y estas son las causantes del mayor número de muertes y años de vida vividos con discapacidad, concentrándose especialmente en la población mayor de 50 años”.

Dado lo anterior, el ejercicio físico figura como una herramienta útil para contrarrestar y prevenir los efectos del estrés oxidativo y con ello aminorar la patogenia de ENTs, especialmente en la creciente población mayor. Precisamente, se estima que el entrenamiento de resistencia de intensidad moderada reduce el estrés oxidativo, además de mejorar parámetros antropométricos como la masa, calidad y función muscular en personas mayores (Vezzoli et al., 2019).

Como una opción de entrenamiento, destacamos el programa de ejercicio físico multicomponente VIVIFRAIL©, el cual ha demostrado ser eficaz para mejorar la capacidad funcional de personas mayores frágiles y pre-frágiles, mejorar los valores de la sarcopenia y mantener un buen estado de ánimo en dichos individuos, además de generar mejoras sobre fuerza, la cual se puede correlacionar con mejoras en parámetros redox y antropométricos según ciertas investigaciones (Sánchez-Sánchez et al., 2022; Casas-Herrero et al., 2022; Buendía-Romero et al., 2020; Vezzoli et al., 2019; Fuentes-Abolafio et al., 2022). Se destaca que el programa cuenta con un enfoque individualizado, dosificando el ejercicio físico de acuerdo con la capacidad funcional de cada individuo, guiándose por variables tales como duración, intensidad y frecuencia específicas (Izquierdo et al., 2016; Izquierdo, 2019). El programa VIVIFRAIL© no se diseñó específicamente apuntando a lograr modificaciones en los parámetros redox, pero podría tener un impacto positivo sobre los niveles de estos en base a los antecedentes ya entregados, respaldándose en investigaciones tales como la de Angulo et al. (2020), en que se ha demostrado que el ejercicio físico reduce el daño oxidativo, reduce la inflamación relacionada con la edad y mejora la función

mitocondrial.

Lo anterior constituyó un incentivo para explorar dicho tema, e investigar si existe efectivamente relación entre las personas mayores sometidas a VIVIFRAIL© y la evolución o mejoras de sus parámetros funcionales, antropométricos y parámetros redox.

9. MARCO TEÓRICO

9.1 ESTRÉS OXIDATIVO.

9.1.1 GENERALIDADES DE ESTRÉS OXIDATIVO.

El oxígeno molecular (O_2) desempeña un papel vital en la supervivencia de los organismos aeróbicos al actuar como el elemento necesario para la formación de una de las principales moléculas energéticas, el adenosín trifosfato (ATP) (Sato & Takeda 2022). A pesar de su estabilidad inherente a su estructura química, existen procesos en los cuales el O_2 puede experimentar cambios en su configuración y por ende también en su reactividad. Estos cambios pueden manifestarse en condiciones químicas, físicas o biológicas específicas, como durante estados patológicos o fisiológicos alterados. En tales situaciones, el O_2 puede someterse a procesos de oxidación o reducción que involucran la pérdida o ganancia de electrones en su estructura. Este fenómeno puede tener consecuencias significativas en términos de salud y funcionamiento celular, ya que puede afectar la homeostasis del cuerpo y desencadenar respuestas adaptativas o patológicas (Forman et al., 2021). Es así como la temperatura, la radiación, algunos metales (especialmente los de valencia $+2$ como el cobre y el hierro) y, ciertas enzimas, tales como las oxidorreductasas, pueden adicionar o sustraer electrones a la molécula de oxígeno, transformándolo en estructuras químicas de alta reactividad, genéricamente conocidas como ROS (Sies & Jones, 2020).

Los antioxidantes (AOX) son compuestos que inhiben la oxidación, mientras que la oxidación es una reacción química que puede producir radicales libres, lo que lleva a reacciones en cadena que pueden dañar las células de los organismos (Salehi et al., 2018). El estrés oxidativo es un proceso en el que hay un desequilibrio entre las ROS y los AOX en el cuerpo. Este desequilibrio puede llevar a la acumulación de ROS y a la progresión del estrés oxidativo. El estrés oxidativo puede causar daño en las macromoléculas, células, tejidos y órganos, lo que puede contribuir al envejecimiento y a diversas enfermedades. La teoría del envejecimiento por estrés oxidativo explica que las pérdidas funcionales relacionadas con la edad se deben a la acumulación de ROS y sus daños subsiguientes. Las enfermedades y trastornos causados por el estrés oxidativo incluyen enfermedades cardiovasculares, EPOC, enfermedad renal crónica, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. El estrés oxidativo también puede causar cambios en la señalización y la homeostasis mitocondriales, lo que puede contribuir al envejecimiento celular y a la aparición de enfermedades relacionadas con la edad (Hajam et al., 2022).

9.1.2 ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS).

En mamíferos, en condiciones fisiológicas, las células metabolizan aproximadamente el 95% del oxígeno (O_2) en agua, sin formación de intermediarios tóxicos. Sin embargo, en condiciones normales, un mínimo del 5% de O_2 se metaboliza a través de la reducción univalente, después de cuatro reacciones o etapas diferentes, dentro de las cuales se forman ROS de manera intermedia, no obstante, el producto final sigue siendo H_2O (Imlay, 2013).

- Reacción 1: $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\cdot-}$
- Reacción 2: $O_2^{\cdot-} + e^- \rightarrow H_2O_2$
- Reacción 3: $H_2O_2 + e^- \rightarrow \cdot OH$
- Reacción 4: $\cdot OH + e^- \rightarrow H_2O$

Dados los antecedentes ya establecidos, el término ROS se utiliza para describir varias moléculas radicales y no radicales que derivan del oxígeno diatómico. Las cuatro ROS más importantes en un sistema biológico son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el oxígeno singlete (1O_2), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales hidroxilos ($\cdot OH$) (Mitra et al., 2019).

Con respecto a las fuentes productoras de ROS, estas corresponden a vías enzimáticas (cuales se detallan en sección *a*, *b*, *c*, *d* y *e*) y no enzimáticas, tales como la reacción de Fenton y la reacción de Haber-Weiss (Sies & Jones, 2020; Seyedsadyad & Grant, 2020; Liochev et al., 2002).

- a) La enzima xantina oxidasa (XO) genera $O_2^{\cdot-}$ durante su participación en el catabolismo de las purinas (Hille, 2023). En condiciones patológicas, como la isquemia tisular, la enzima xantina deshidrogenasa puede convertirse en XO (Jiménez & Puig, 2002).

- b) Las enzimas óxido nítrico sintasas (NOS) transforman el aminoácido L-arginina en L-citrulina y óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$). Existen tres isoformas de NOS en mamíferos: neuronal (nNOS o NOS I), inducible por endotoxinas y citoquinas (iNOS o NOS II), y endotelial (eNOS o NOS III). La iNOS utiliza $\text{NO}\cdot$ para provocar estrés oxidativo en patógenos, mientras que la eNOS regula la función vascular actuando como vasodilatador. En condiciones de estrés oxidativo, la eNOS puede desacoplarse en ausencia de L-arginina o del cofactor BH_4 , produciendo $\text{O}_2^{\cdot-}$ en lugar de $\text{NO}\cdot$ (Vasquez–Vivar et al., 1998). El $\text{NO}\cdot$ generado a partir de L-arginina puede reaccionar con el superóxido para formar peroxinitrito (ONOO^-), una molécula altamente reactiva que puede nitrosilar proteínas y afectar al glutatión, un antioxidante crucial para mantener la homeostasis redox (Tauffenberger & Magistretti, 2021).
- c) Otras fuentes enzimáticas comprenden a la mieloperoxidasa (MPO) y el citocromo P450, las cuales producen ácido hipocloroso (HClO) y radical $\text{O}_2^{\cdot-} / \text{H}_2\text{O}_2$ respectivamente (Heinecke et al., 1993; Sies & Jones, 2020; Hajam et al., 2022).
- d) Las mitocondrias destacan como la principal fuente endógena de producción de ROS debido a su función en la fosforilación oxidativa, proceso en el cual el O_2 se reduce a agua en la cadena de transporte de electrones (ETC) (Hajam et al., 2022). La mitocondria genera $\text{O}_2^{\cdot-}$ en diversos compartimentos. Mientras que parte del $\text{O}_2^{\cdot-}$ en la matriz mitocondrial se elimina dentro de este compartimento, una fracción puede pasar al citoplasma a través de canales de aniones dependientes de voltaje. Este $\text{O}_2^{\cdot-}$ producido en la mitocondria puede ser una fuente importante de daño celular, especialmente bajo una condición de disfunción mitocondrial (Kuyvenhoven & Meinders., 1999).

9.1.3 MECANISMOS DE DEFENSA ANTIOXIDANTE.

Dentro de las defensas antioxidantes, los mecanismos enzimáticos incluyen la actividad de la SOD, la Catalasa (CAT), el complejo Glutación (Glutación peroxidasa (GPx), Glutación reductasa (GR), Glutación (GSH) y Glutación oxidado (GSSG)), mientras que los mecanismos no enzimáticos incluyen las vitaminas A, C y E, selenio, transferrina, lactoferrina, melatonina, carotenoides, flavonoides y prolina, entre otros (Finkel & Holbrook, 2000; Hewitt & Degnan, 2023). Algunos de dichos mecanismos se detallan a continuación.

Antioxidantes no enzimáticos.

El AOX no enzimático más importante es el GSH. Puede prevenir daños a componentes celulares importantes causados por diversos ROS, xenobióticos y metales pesados. El principal par redox en las células animales son los estados reducidos (GSH) y oxidado (GSSG). El aumento de la proporción GSSG/GSH es una medida de mayor estrés oxidativo celular. El GSH se regenera a partir de GSSG mediante GR en el proceso que involucra al complejo Glutación (Tejchman et al., 2021).

Por otra parte, la vitamina C es una vitamina soluble en agua que el cuerpo humano no puede sintetizar y debe proporcionarse como un componente dietético esencial. Esta vitamina es un importante antioxidante ya que proporciona un electrón para neutralizar los radicales libres.

La vitamina E es liposoluble y se localiza en la membrana plasmática, su papel se asocia a regular la bioactividad y la señalización relacionada con los lípidos de las membranas, a la vez que tiene una importante función antioxidante (Forman & Zhang, 2021).

Antioxidantes enzimáticos.

- a) **Superóxido Dismutasa (SOD):** Corresponde a un grupo de enzimas que funcionan como parte crucial de la defensa antioxidante contra los radicales superóxidos altamente reactivos, dividiéndolos (dismutación) en H_2O_2 y O_2 , ayudando a superar las reacciones dañinas del superóxido y

protegiendo a la célula de la toxicidad y del daño oxidativo (Tejchman et al., 2021).

- b) **Catalasa (CAT):** Es una enzima tetramérica presente en casi todos los organismos vivos expuestos al oxígeno y se encuentra principalmente en los peroxisomas. CAT permite la conversión de H_2O_2 en agua y O_2 . Por su parte, la mayor actividad de CAT parece estar en el hígado y los eritrocitos (Tejchman et al., 2021).
- c) **Complejo Glutación Peroxidasa (GPX) / Glutación Reductasa (GR):** GPx es el nombre general de una familia de enzimas con actividad peroxidasa que cataliza la reducción de H_2O_2 a agua. Este proceso ocurre en presencia de GSH, que se convierte en GSSG durante esta reacción. GPx es la primera enzima que se activa bajo altos niveles de ROS, y funciona como parte de un sistema de defensa antioxidante para proteger los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares. Está en abundancia principalmente en el riñón y el hígado. Por su parte, la GR cataliza la reducción del GSSG a GSH, manteniendo los niveles de este último, lo que es útil y necesario para la actividad de GPx (Tejchman et al., 2021).

9.1.4 BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO.

Durante el estrés oxidativo ocurre una serie de modificaciones químicas en el cuerpo, cuyos productos consecuentemente generados se pueden denominar “biomarcadores de estrés oxidativo”. Estos biomarcadores incluyen malondialdehído (MDA) para la oxidación de lípidos; grupos carbonilos de proteínas para la oxidación de proteínas; 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) para la oxidación de ácidos nucleicos; y productos finales de glicosilación avanzada (AGEs) para la oxidación de glúcidos (Demirci-Çekiç et al., 2022; Tejchman et al., 2021). De esta forma, se puede medir el daño oxidativo en distintas macromoléculas mediante estos biomarcadores (Frijhoff et al., 2015).

El daño oxidativo a las proteínas tiene graves consecuencias porque afecta la función de los receptores, las enzimas y las proteínas de transporte y contribuye al daño indirecto a otras biomoléculas, por ejemplo, las enzimas reparadoras del ADN o las polimerasas en la replicación del ADN. La oxidación de residuos de aminoácidos conduce a la pérdida de actividad e inactivación de proteínas, alterando diversas reacciones químicas y vías metabólicas, terminando en la muerte celular. Por su parte, los carbonilos pueden surgir por la unión de aldehídos (incluidos los formados por oxidación de lípidos) a proteínas y por la

oxidación directa de cadenas laterales de aminoácidos por ROS (Tejchman et al., 2021).

Los lípidos pueden oxidarse, clorarse y nitrarse mediante una variedad de ROS, excluyendo H_2O_2 , $NO\cdot$ u $O_2^{\cdot-}$, los cuales no reaccionan con los lípidos. La oxidación de ácidos grasos insaturados u otros lípidos da como resultado productos que son peróxidos de estos compuestos. Las reacciones de los productos de peroxidación lipídica conducen a la síntesis de aldehídos, como el MDA. Estos productos de lipoperoxidación se difunden fácilmente a través de membranas biológicas y pueden ser la causa indirecta del daño del ADN por ROS, ya que son citotóxicos, mutagénicos, cancerígenos y pueden provocar roturas en las cadenas de ADN. La peroxidación lipídica afecta a todas las membranas celulares provocando daños y pérdida de función. Además, el proceso puede afectar las bombas de iones o el transporte de electrones en el sistema respiratorio con la consiguiente disminución de la producción de ATP (Tejchman et al., 2021).

Estudios tales como el de Belenguer-Varea et al. (2020), apuntan a que hay un aumento de biomarcadores de estrés oxidativo tales como MDA a medida que los individuos envejecen. Lo anterior se cumple a excepción de cuando estos individuos entran al grupo etario de centenarios, lo que apuntaría a una probable relación entre estrés oxidativo y envejecimiento no saludable, tomando en consideración que los centenarios tienden a gozar de mejor salud que otros grupos etarios cercanos, en términos de niveles de biomarcadores de estrés oxidativo, tasas de hospitalización y enfermedad, acorde a los autores.

9.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN CHILE.

Según la OMS (2022), el envejecimiento se relaciona a nivel biológico con la acumulación de una amplia variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que conlleva a una disminución progresiva de la capacidad física y mental, consecuentemente aumentando el riesgo de padecimiento de patologías crónicas, ENTs, deterioro significativo de la calidad de vida, manteniendo una relación directa entre envejecimiento y mortalidad (Oblak et al., 2021).

Mundialmente las personas viven más, experimentando un crecimiento tanto en el tamaño como en la proporción de personas mayores en la población. Según proyecciones de la OMS, para 2030, 1 de cada 6 personas en el mundo tendrá 60 años o más y se espera que el número de personas de 80 años o más se triplique entre 2020 y 2050 para llegar a 426 millones (OMS, 2022).

A nivel nacional, el envejecimiento en Chile es acelerado. Las pirámides de población para 1992, 2018 y 2050 permiten dimensionar un número cada vez superior de personas mayores, lo cual se aprecia como un abultamiento en la cúspide de la pirámide. Se proyectó que para 2018 este grupo etario constituyó el 12% de la población y que para el 2031 la proporción de personas mayores superaría la proporción de los menores de 15 años, esperando que existan 102 personas mayores por cada 100 menores de 15 años, mientras que para 2050 su presencia se duplique y llegue a 25%. Además, en cifras absolutas, el grupo de los mayores de 64 años crecerá en más de 3 millones con respecto a la situación actual (INE, 2018).

Martínez-Sanguinetti y colaboradores (2021), ofrecen una panorámica sobre el perfil epidemiológico en Chile y su evolución en la última década, basándose en el informe del Estudio de la Carga Global de Enfermedades, Lesiones y Factores de Riesgo “GBD 2019” (GBD: por sus siglas en inglés *Global Burden of Disease*). Dicho estudio fue publicado en “*The Lancet*” y reporta la carga mundial de 369 enfermedades y lesiones en 204 países y territorios, entre los años 1990-2019. En definitiva, los autores señalan que las estimaciones del estudio GBD 2019 dan cuenta de un predominio de ENTs que caracterizan el perfil epidemiológico nacional, tendencia que se ha mantenido en los últimos 10 años; las cuales “causan el mayor número de muertes y años de vida vividos con discapacidad, concentrándose especialmente en la población mayor de 50 años”. Sumado a lo

anterior, las proyecciones para el año 2030 destacan que en Chile las ENTs seguirán siendo la principal causa de mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad. Este último parámetro, también conocido como DALY (del inglés *Disability Adjusted Life Year*) es un indicador epidemiológico resultante de la suma de los años de vida potencial perdidos debido a una muerte prematura y los años de vida productiva perdidos debido a una discapacidad en comparación con una esperanza de vida estandarizada (Murray, 1994).

Teniendo en cuenta el acelerado envejecimiento de la población chilena, junto con el cambio en las principales causas de muertes y años de vida vividos con discapacidad en Chile, es esencial que se implementen estrategias preventivas que permitan hacer frente a estos cambios en el perfil epidemiológico del país.

9.3 ENVEJECIMIENTO Y BALANCE REDOX.

9.3.1 GENERALIDADES DE LA RELACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO Y BALANCE REDOX.

El proceso de envejecimiento parece incluir algunos eventos clave que contribuyen en mayor o menor medida a él. Estos eventos incluyen la inestabilidad genómica, la degradación de los telómeros, los cambios epigenéticos, la pérdida de proteostasis, la desregulación de las vías de los sensores de nutrientes, la disfunción mitocondrial, el agotamiento de las células madre, la comunicación intercelular alterada y la senescencia celular. Estos nueve acontecimientos han sido elegidos como signos distintivos del envejecimiento (*aging hallmarks*), tal que la modulación de al menos algunas de estas características puede resultar en un retraso del proceso de envejecimiento hasta cierto punto (Rodrigues et al., 2021). Mientras tanto, algunos autores han propuesto al estrés oxidativo como la base de estos nueve *aging hallmarks* (de Toda et al., 2021), a la vez que de manera recíproca algunos estudios apuntan a que la mayoría de las personas mayores presentan una condición de estrés oxidativo (Gorni & Finco 2020). A lo anterior se puede agregar que el estrés oxidativo crónico contribuye de manera importante a la patogénesis de muchas enfermedades relacionadas con la edad (Guo et al., 2022).

9.3.2 TEORÍAS PRELIMINARES DEL ENVEJECIMIENTO.

La teoría de los radicales libres del envejecimiento postula que el envejecimiento se debe al daño acumulado causado por las ROS presentes en nuestras células, perpetuando el proceso de envejecimiento. Mas precisamente, la teoría del envejecimiento de los radicales libres mitocondriales propuso que la tasa mitocondrial de producción de ROS (mitROS) es el hecho más relevante en el proceso de envejecimiento. Lo anterior es debido a que el ADN mitocondrial (ADNmt) puede resultar fácilmente dañado por los mitROS presentes en su vecindad. Este daño al ADNmt altera la homeostasis y función de las mitocondrias, perjudicando la función celular. Lo anterior es especialmente relevante en las células postmitóticas que no pueden regenerar completamente las mitocondrias, donde se sugiere que comienza el proceso de envejecimiento. Adicionalmente, el daño oxidativo al ADNmt genera fragmentos de ADNmt que pueden viajar a otros organelos, como el núcleo, e insertarse en el ADN nuclear (ADNn), amplificando el daño alrededor de la célula. Respaldando lo anterior, se

demostró que la acumulación de fragmentos de ADNmt en el ADNn aumenta con el envejecimiento (de Toda et al., 2021).

Por todo lo anterior, el estrés oxidativo puede ser considerado como la primera causa del envejecimiento. Esta oxidación relacionada con la edad ocurre en los diferentes niveles de organización biológica (molecular, celular, tisular y de todo el organismo) en todos los animales multicelulares, incluidos los seres humanos. Por esta razón, sugerimos que este estrés oxidativo debe considerarse como la base de las nueve características del envejecimiento o *aging hallmarks*, ya que estas pueden tener como origen la producción de mitROS y el consecuente establecimiento de estrés oxidativo (de Toda et al., 2021).

De forma más reciente, se apunta a que el envejecimiento no puede explicarse completamente mediante la “teoría del envejecimiento de los radicales libres” y se ha propuesto la “teoría de la fragilidad de los radicales libres”, que relaciona al estrés oxidativo con el envejecimiento fallido (es decir, la fragilidad), más que con la edad cronológica. De esta forma, un individuo centenario no necesariamente presentará más daño oxidativo, sino que al contrario, dado a que probablemente haya evitado o de alguna manera retrasado ciertas condiciones negativas, como la fragilidad, la sarcopenia y las enfermedades relacionadas con la edad, entonces podría presentar incluso menos estrés oxidativo. Lo anterior se ha evidenciado en estudios que señalan que los centenarios (edad extrema) muestran menor daño oxidativo en lípidos, niveles más bajos de proteínas oxidadas en plasma y niveles más bajos de anión superóxido en neutrófilos que los grupos de edad avanzada, además de presentar actividades de glutatión reductasa más altas, menor susceptibilidad a la peroxidación lipídica niveles más altos de vitaminas A y E (Belenguer-Varea et al., 2020).

9.3.3 INFLAMMAGING Y BALANCE REDOX.

Al revisar temas tales como el balance redox y envejecimiento se hace relevante también hablar sobre *Inflammaging*, el cuál es un término asociado a la inflamación durante el envejecimiento y que se discutirá a continuación (Franceschi et al., 2018). Por su parte, cabe señalar que la inflamación es un mecanismo de defensa natural contra patógenos y no es un fenómeno negativo per se, ya que es necesaria para mantener la vida mediante una lucha constante por preservar la integridad de los individuos (Tejchman et al., 2021; de Toda et al., 2021). Más adelante aún se discutirá lo propuesto por de Toda et al. (2021), quienes señalan a la teoría del envejecimiento de la oxidación inflamación como una de las más completas para describir cómo ocurre este proceso de

envejecimiento, a la vez que ocupan el término *oxi-inflamm-aging* para referirse a dicha teoría.

9.3.3.1 Generalidades de *Inflammaging*.

El concepto de *inflammaging* surge desde el campo de la gerociencia, cuyo supuesto básico es que “los mecanismos que impulsan el envejecimiento y los que impulsan las enfermedades relacionadas con la edad se superponen en gran medida”. La gerociencia identifica 7 mecanismos o “pilares” de envejecimiento, los cuales están interrelacionados y presentes tanto en el mismo envejecimiento como en las enfermedades relacionadas con la edad. Estos pilares corresponden a la inflamación, la regeneración de células madre, el daño macromolecular, el estrés, la proteostasis, el metabolismo y la epigenética. El deterioro de cualquiera de estos pilares implica una cadena de afecciones en todos los demás pilares, conllevando a una inflamación crónica estéril, en ausencia de infección y de bajo grado que ocurre durante el envejecimiento y es denominada como *inflammaging*. Una característica importante del *inflammaging* es la activación crónica del sistema inmunológico innato, además de la participación de mecanismos celulares y moleculares que incluyen la senescencia celular, la disfunción mitocondrial, la activación del inflammasoma y la activación de la respuesta al daño del ADN (Franceschi et al., 2018).

En cuanto a estímulos que alimentan al *inflammaging*, encontramos las infecciones virales y bacterianas persistentes, los restos celulares, las moléculas propias fuera de lugar y las proteínas mal plegadas. Sin embargo, se destaca que además podemos incluir a las proteínas oxidadas como otro más de los contribuyentes importantes para el *inflammaging* (Franceschi et al., 2018).

9.3.3.2 *Inflammaging* y su relación con procesos oxidativos.

La oxidación y la inflamación son procesos relacionados, ya que la producción excesiva o descontrolada de radicales libres puede inducir una respuesta inflamatoria, y los radicales libres son efectores inflamatorios. De hecho, tanto la oxidación como la inflamación ocurren cuando el sistema inmunológico responde a la invasión de patógenos (de Toda et al., 2021).

Ya se ha sugerido que el envejecimiento va acompañado del establecimiento de una inflamación crónica de bajo grado a nivel sistémico. Este estrés inflamatorio crónico se establece cuando existe un desequilibrio entre los compuestos proinflamatorios y los compuestos antiinflamatorios a favor de los primeros. Se ha propuesto que este estrés inflamatorio crónico puede ser el resultado del establecimiento de estrés oxidativo crónico por la actividad del sistema inmunológico. Esta inflamación crónica se caracteriza por la infiltración de monocitos, macrófagos y linfocitos a diferentes tejidos donde estas células producen un exceso de ROS y mediadores proinflamatorios para concluir esta situación, generando daño tisular y fibrosis al mismo tiempo. Por lo tanto, una respuesta oxidante activa y continua por parte de las células inmunes puede provocar daño celular debido a la sobreproducción de ROS, que también puede reclutar otras células inflamatorias que conducen a una producción adicional de oxidantes y proinflamatorios que amplifican el daño celular y perpetúan la inflamación (de Toda et al., 2021).

Durante el daño a proteínas, lípidos y ADN/ARN por estrés oxidativo se desencadenan de forma compleja diversas respuestas metabólicas y de señalización, donde se pueden activar varios factores de transcripción y conducir a la expresión de genes implicados en las vías inflamatorias. Sumando más antecedentes a la conexión entre estrés oxidativo e inflamación, se ha reportado que las inflamaciones crónicas aumentan los productos de peroxidación lipídica y MDA. A su vez, también se ha informado que el estrés oxidativo eleva el nivel de agentes implicados en la respuesta inflamatoria tales como interleuquina-6 proinflamatoria (IL-6), molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y NF- κ B (Tejchman et al., 2021). Respecto a la respuesta inmune asociada a la inflamación, cabe señalar que los neutrófilos son el principal tipo de célula inmune que genera oxidantes a lo largo del “estallido respiratorio” (oxidative burst), en el que participan las enzimas NOX, iNOS, MPO y XO (de Toda et al., 2021). Adicionalmente, durante la inflamación, los neutrófilos migran a través de la pared endotelial hacia el parénquima tisular liberando mediadores citotóxicos como TNF, interleuquinas (IL) y NOS, lo que conduce directa o indirectamente a la producción de ROS altamente reactivos: $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 y ONOO $^-$. Este aumento de los niveles de ROS circulantes y citoquinas proinflamatorias induce estrés oxidativo e inflamación en órganos distantes (Tejchman et al., 2021).

El *Inflammaging* también puede ser facilitado a través de patrones moleculares asociados al daño endógeno (DAMPs) mediados por ROS, inmunosenescencia mediada por ROS y a través de mitROS (Li et al., 2023; de Toda et al., 2021). El daño oxidativo en biomoléculas (especialmente al ADN) generado por estrés oxidativo provoca la producción de DAMPs y la liberación de citoquinas en el organismo. Las citoquinas activan vías de señalización posteriores de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), provocando respuestas

inflamatorias crónicas sistémicas en el cuerpo (Li et al., 2023). Por otra parte, las ROS cumplen un rol dentro de la inmunosenescencia secundaria a la inflamación crónica, ya que durante este último proceso, las células madre hematopoyéticas (HSC) presentan un metabolismo energético dependiente de la respiración oxidativa, tal que luego el estrés de las ROS acumuladas puede desencadenar un daño excesivo en el ADN y senescencia de las HSC, las cuales al diferenciarse posteriormente en varios tipos de células inmunes disfuncionales impulsan la inmunosenescencia, la cual implica una función inmune debilitada y una incapacidad para eliminar las células senescentes y los factores inflamatorios, lo que crea un círculo vicioso de inflamación y senescencia. Se ha asegurado que el estrés oxidativo es un factor crucial para la senescencia celular al acortar los telómeros y causar roturas de la doble cadena del ADN (Li et al., 2023). Por último, siguiendo la premisa de que la producción de mitROS es el primer evento en el proceso de envejecimiento, se demostró que los fragmentos de ADNmt generados debido a la fuga continua de ROS en las mitocondrias, a lo largo del tiempo, actúan como DAMPs que pueden unirse a PRRs y mediante la activación de NF- κ B podrían activar la expresión de citoquinas proinflamatorias, impulsando el *inflammaging*. Un ejemplo de la interacción entre mitROS y PRRs es el caso del receptor NLRP3 (del inglés *NOD-like receptors family pyrin domain containing 3*) quien es activado por mitROS, promoviendo la formación del inflamasoma y permitiendo la maduración y secreción de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β e IL-18 (de Toda et al., 2021).

9.3.3.3 Oxi-inflamm-aging.

A partir de este vínculo entre oxidación e inflamación surgió la teoría oxidativo-inflamatoria del envejecimiento para proporcionar una visión más completa e integradora de los procesos más relevantes implicados en el proceso de envejecimiento. Así, el envejecimiento sería consecuencia del estrés oxidativo crónico, asociado al estrés inflamatorio, que provocaría el deterioro de la función de todas las células del individuo, teniendo un mayor impacto en las de los sistemas homeostáticos (nervioso, endocrino e inmunológico), conduciendo a la menor capacidad para mantener la homeostasis presente en el envejecimiento y asociada a mayor morbilidad y mortalidad. Se hace énfasis en la implicación del sistema inmunológico en la mayor o menor oxidación e inflamación que aparece a medida que envejecemos. Dado que las células inmunes necesitan producir compuestos oxidantes e inflamatorios para llevar a cabo su función defensiva, cuando no se controlan, pueden ser responsables de la generación de estrés oxidativo-inflamatorio que no sólo provocaría su deterioro funcional (inmunosenescencia) sino que también podría aumentar estos tipos de estrés en

el cuerpo, acelerando el proceso de envejecimiento (de Toda et al., 2021).

9.3.4 ENFERMEDADES ASOCIADAS AL ENVEJECIMIENTO Y ESTRÉS OXIDATIVO.

Algunos factores como la disminución del potencial de reparación y regeneración de tejidos, causada por el acortamiento de los telómeros, daño en el ADN, alteraciones metabólicas y producción excesiva de ROS aumentan el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad y las ENTs, tales como Enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoporosis (OP), osteoartritis (OA) y cáncer (Guo et al., 2022). A su vez, el estrés oxidativo y la senescencia celular están involucrados en varios procesos patológicos agudos y crónicos, como las ECV, la enfermedad renal aguda y crónica (ERC), las enfermedades neurodegenerativas (EN), degeneración muscular (DM), enfermedades biliares y cáncer (Liguori et al., 2018).

En cuanto a las ENTs en Chile, estas causan el mayor número de muertes y años de vida vividos con discapacidad, concentrándose especialmente en la población mayor de 50 años (Martínez-Sanguinetti et al., 2021). Dentro de las patologías con mayor DALYs en Chile, según datos recopilados el año 2019, figuran el cáncer y ECV, mientras que las 8 principales causas específicas de muerte en dicho año, corresponden a cardiopatía isquémica, ACV, EA, infecciones respiratorias bajas, EPOC, cáncer gástrico, cáncer de pulmón y DMT2, las cuales pueden presentar una relación con la generación de ROS y estrés oxidativo (Liguori et al., 2018; Guo et al., 2022).

Con respecto a la patogenia de ENTs y su relación con las ROS, se sabe que la disminución de la reparación del ADN promueve el desarrollo de la carcinogénesis. El principal ROS que ataca las cadenas de ADN mitocondrial y nuclear es $\cdot\text{OH}$, lo cual promueve un aumento de lesiones oxidativas y una disminución en la reparación del ADN, superando la capacidad reparadora propia de la célula. Por otro lado, nuevos mecanismos apuntan a la capacidad del estrés oxidativo para alterar la expresión de genes y proteínas involucradas en la señalización del crecimiento y la proliferación celular, constituyendo otra forma más para el desarrollo de cáncer (García-Sánchez et al., 2020).

El estrés oxidativo se considera uno de los factores que contribuyen al desarrollo de ECV, como la hipertrofia cardíaca (HC), la cual es asociada con un mayor

riesgo de insuficiencia y muerte cardíaca súbita. En el desarrollo de la HC intervienen diferentes vías con efecto hipertrófico mediadas por la activación dependiente de ROS, tales como quinasas de señalización de hipertrofia o activación de HIF1- α , cMyc, FOXO1 y PDK, las cuales provocan la remodelación hipertrófica cardíaca (Hajam et al., 2022).

En los ACV isquémicos, el estrés oxidativo juega un papel crucial al iniciar la disfunción y muerte neuronal. Tras un ictus isquémico, se produce un incremento en la producción de ROS y el agotamiento de antioxidantes. Esto genera peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, ADN y ARN, resultando en daño cerebral y muerte celular (Ren et al., 2021).

Por otra parte, el estrés oxidativo se asocia con ENs como la EP, EA, la esclerosis múltiple y la depresión, donde el principal vínculo entre ellos es el envejecimiento, causante de disfunción mitocondrial gradual. Adicionalmente un aumento del estrés oxidativo también produce subproductos neurotóxicos, tal como β -amiloide, el cual es un péptido tóxico que participa en la progresión neurodegenerativa de EA (García-Sánchez et al., 2020).

Con respecto al sistema respiratorio, el estrés oxidativo participa en la patogénesis de EPOC debido al aumento de la carga de oxidantes en el humo del cigarrillo y por el aumento de cantidades de ROS liberadas por leucocitos y macrófagos implicados en el proceso de inflamación. Se ha demostrado que los leucocitos de los fumadores liberan mayores cantidades de $O_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 , en comparación con los leucocitos de controles no fumadores. Los oxidantes incrementan la producción de moco en las células epiteliales traqueobronquiales, alterando los cilios y acumulando moco en los pulmones. Además, NF- κ B, regulado por oxidantes, puede causar inflamación crónica y proliferación celular, características clave en la EPOC (Langen et al., 2003).

En cuanto a la diabetes mellitus, la hiperglucemia crónica puede inducir neuropatía, retinopatía, nefropatía, enfermedades hepáticas e impedimentos cardiovasculares. Estas condiciones surgen debido a la generación de $O_2^{\cdot-}$, peróxido de hidroxilo y $\cdot OH$ a través de la autooxidación durante la condición de hiperglucemia. Además, la glucosa autooxidada produce daño en el ADN mitocondrial y el inicio de diversas vías generadoras de ROS, lo que finalmente conduce a una disfunción endotelial. Todos estos procesos dan como resultado la apoptosis mitocondrial y obstaculizan la producción de ATP (Hajam et al., 2022).

Por último, se vuelve relevante considerar la condición de sarcopenia, dada su relación con el envejecimiento. La inflamación persistente y el estrés oxidativo en músculos, lo cual favorece la pérdida muscular y la disminución de la capacidad para realizar actividad física (Caballero-García et al., 2021). Su

prevalencia en Chile alcanza el 39,6% en el grupo mayor de 80 años, mientras que oscila entre 10 y 27% a nivel mundial (Chen et al., 2022; Yáñez-Yáñez & Cigarroa, 2021). Los efectos sinérgicos del estrés oxidativo y la inflamación reducen en gran medida la capacidad antioxidante celular, inhiben significativamente la activación de las células satélite del músculo esquelético, la proliferación y diferenciación de los mioblastos y provocan la pérdida de masa y fuerza muscular, que se manifiesta como sarcopenia (Chen et al., 2022). Esta condición implica un impacto significativo sobre la capacidad funcional de la población mayor, así como su calidad de vida, ya que se asocia con una mayor incidencia de resultados geriátricos importantes, como movilidad reducida, caídas, pérdida de independencia, deterioro cognitivo y mortalidad (Carrillo-Cervantes et al., 2022; Yuan & Larson, 2023).

9.4 EJERCICIO FÍSICO CON EFECTO REDOX EN ENVEJECIMIENTO.

Se ha sugerido la existencia de una respuesta hormética, donde un aumento del estrés oxidativo en dosis adecuadas podría conducir a una mayor longevidad (de Toda et al., 2021; Finkel & Holbrook, 2000). Precisamente, un aumento a corto plazo en la producción de ROS puede provocar una respuesta adaptativa al aumentar la expresión de antioxidantes, mientras que los niveles crónicos de ROS más allá de cierto umbral siguen siendo perjudiciales para los componentes celulares (de Toda et al., 2021). Complementando con lo anterior, Finkel & Holbrook (2000) plantearon la idea de aprovechar los mecanismos de defensa del organismo activados en respuesta al estrés oxidativo. Estos autores sugirieron que el estrés subletal (o Eustrés) podría estimular respuestas de supervivencia y reducir el daño tisular posterior ante estresores más severos, haciendo referencia al concepto de hormesis. El ejercicio, que implica estrés agudo incluso en atletas entrenados, se ha asociado con beneficios antienvjecimiento, sugiriendo un posible mecanismo de hormesis (Finkel & Holbrook, 2000). A través de la comprensión de la hormesis, se abren nuevas vías para el desarrollo de intervenciones terapéuticas y preventivas que aprovechen estos mecanismos adaptativos para mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de enfermedades asociadas con el envejecimiento (de Toda et al., 2021; Finkel & Holbrook, 2000; Lesmana et al., 2022).

Las ROS se generan en diferentes sitios en el músculo esquelético y su generación aumenta con varias formas de ejercicio. Inicialmente, se pensaba que esto podía ser potencialmente perjudicial para el músculo esquelético y otros tejidos, pero datos más recientes han identificado roles clave de estas especies

en las adaptaciones musculares al ejercicio (Jackson et al., 2022). Existen diversos programas de ejercicio documentados en la literatura científica que proponen buscar mejoras funcionales y efectos positivos sobre el estrés oxidativo en personas mayores. En un estudio de Silva y colaboradores (2019) se investigó los efectos del ejercicio acuático sobre la salud mental, autonomía funcional y parámetros de estrés oxidativo en personas mayores deprimidas ($63,5 \pm 8,8$ años). Luego de la intervención con un programa de ejercicio acuático durante 12 semanas, incluidas dos sesiones semanales a baja intensidad durante toda la intervención, se evidenciaron disminuciones en la carbonilación de proteínas (46%) y aumentos en defensas antioxidantes como el glutatión (170%) y la enzima superóxido dismutasa (160%), concluyendo que el programa de ejercicio acuático disminuye el estrés oxidativo en personas mayores deprimidas (Silva et al., 2019).

En cuanto a vías celulares precisas, el entrenamiento físico de alto volumen durante toda la vida aumenta la capacidad oxidativa, al aumentar la biogénesis mitocondrial a través de la inducción de factores de transcripción como el coactivador 1- α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PGC-1 α , del inglés *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*). De esta forma, se describe el rol e interacción de moléculas tales como el NO, PGC-1 α , proteína cinasa activada por AMP (AMPK) y sirtuina (SIRT1) al involucrarse con el ejercicio físico y sus efectos sobre el estrés oxidativo. La producción de NO aumenta frente al ejercicio moderado y colabora junto a AMPK para regular PGC-1 α y estimular la biogénesis mitocondrial en las células del músculo esquelético. Por otra parte, el ejercicio prolongado cambia la composición de los músculos hacia un tipo de fibra más oxidativa, asociada con una mayor producción y densidad mitocondrial y un aumento en la expresión de PGC-1 α (Thirupathi & de Souza, 2017). PGC-1 α puede reducir la producción de ROS y regular positivamente las enzimas antioxidantes, tales como SOD y GPx, además de que ayuda a preservar y mantener la actividad de la proteína eNOS, favoreciendo la producción de NO (Mozaffaritarab et al., 2024). Adicionalmente, el ejercicio físico aumenta la cantidad de AMP, conduciendo a la activación de AMPK. Gracias a ciertos mecanismos, AMPK y SIRT1 se pueden regular recíprocamente y pueden activar a PGC-1 α . SIRT1 también permite reducir la actividad de NOX, reduciendo el daño muscular mediado por ROS mitocondriales durante el ejercicio. Es necesario un ejercicio físico a intensidad regular para lograr los efectos mencionados anteriormente, los cuales entonces contemplan la liberación de SOD y GPx, disminución de iNOS y NOX, mayor biodisponibilidad de NADPH, entre otros, lo que en su conjunto aportaría a combatir el estrés oxidativo y lograr un envejecimiento saludable (Lesmana et al., 2022; Thirupathi & de Souza, 2017).

9.4.1 VARIABLES ASOCIADAS A EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS MAYORES.

Hay investigaciones que refieren que el daño oxidativo del ADN se correlaciona negativamente con la fuerza muscular (Muzemba et al., 2013), mientras que un aumento de la fuerza muscular global se puede correlacionar positivamente con la capacidad antioxidante total (Gomez et al., 2017). Al respecto, la fuerza muscular puede ser evaluada mediante el uso de dinamometría, la cual mide la fuerza de prensión manual (HGS, *handgrip strength*) y es un predictor de la fuerza muscular global. Además de ser utilizada para el diagnóstico de sarcopenia y fragilidad, la dinamometría es señalada como un predictor significativo de mortalidad (Musalek & Kirchengast, 2017).

Por otro lado, el grosor muscular se correlaciona con la fuerza muscular sistémica. Para evaluar el tamaño y la calidad de los músculos, se utiliza la ultrasonografía, la cual es una técnica segura y no invasiva, que puede proporcionar mediciones precisas del grosor muscular, además de poder medir intensidad ecográfica asociada a infiltración grasa de las fibras musculares (El Assar et al., 2022; Fuentes-Abolafio et al., 2022; Voskuil et al., 2023). Al respecto, los cambios en el contenido de tejido muscular afectan la ecogenicidad, es decir, la capacidad del tejido muscular para producir imágenes en una ecografía. En adultos mayores de 50 años, la ecogenicidad tiende a aumentar gradualmente debido a la sarcopenia, y la fibrosis muscular producto de la primera. La obesidad también afecta, aumentando tanto la grasa subcutánea como la intramuscular, mientras que la grasa subcutánea más gruesa puede reducir la penetración del haz de ultrasonido (Wijntjes & Van Alfen, 2021).

En un estudio sobre personas mayores con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (HFpEF) se encontró que el grosor de tejido graso subcutáneo (FT) se correlacionó significativamente con la fuerza muscular (valorada mediante sit-to-stand test de 5 repeticiones (5-STs)) y función física (valorada mediante SPPB, test *timed up and go* (TUG) y test de caminata a velocidad usual (UGS)), lo que orienta a pensar que cambios en parámetros de ultrasonografía, tales como el FT, podrían servir como indicadores válidos para mejoras en parámetros funcionales (como fuerza), especialmente frente a adaptaciones por ejercicio físico (Fuentes-Abolafio et al., 2022). Por otra parte, el estudio de Simó-Serva et al. (2023) sugiere otro respaldo más al rol de la fuerza y ultrasonografía en torno su validez para otorgar una noción sobre la

condición musculoesquelética de un individuo, ya que los autores incluso generaron un modelo de regresión logística que incluye fuerza de prensión manual y grosor de los músculos del muslo para predecir la sarcopenia. Lo anterior toma importancia, dado a que podemos sugerir que una condición musculoesquelética favorable podría apuntar a un mejor balance entre ROS y defensas AOX, dado las vías ya comentadas (PGC-1 α , AMPK y SIRT1) y su relación con la adaptación fenotípica de los músculos al ejercicio, donde la mejoría en la condición muscular puede ser evaluada mediante dinamometría y ultrasonografía (Mozaffaritarab et al., 2024; Thirupathi & de Souza, 2017).

9.4.2 PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO VIVIFRAIL© CON POSIBLE EFECTO REDOX.

Dado todo lo anterior, se puede relacionar el ejercicio físico moderado con mejoras en los parámetros redox, esto respaldado por las vías asociadas a ejercicio físico y su efecto redox comentadas previamente (Mozaffaritarab et al., 2024; Thirupathi & de Souza, 2017). Es por esto que se vuelve de interés investigativo buscar un programa de ejercicio físico, capaz de lograr mejoras en parámetros redox, que se podrían condecir con mejoras en la fuerza, grosor y calidad muscular luego de la intervención. Este fin está particularmente orientado a personas mayores, dada la prevalencia del estrés oxidativo en el envejecimiento. Es bajo esta premisa que el programa de ejercicio físico VIVIFRAIL© se presenta como un programa ideal para valorar su capacidad de generar cambios en parámetros redox, luego de ser aplicado a personas mayores. El programa emplea un ejercicio físico a intensidad regular, la cual se ha mostrado adecuada para mejorar la fuerza en individuos con sarcopenia (Bandeira et al., 2019; Angulo et al., 2020), condición para la cual ya se han evidenciado efectos positivos frente a VIVIFRAIL© (Buendía-Romero et al., 2020). Como ya se comentó, la sarcopenia guarda relación con el estrés oxidativo dentro de su patogenia y es por ello que modificaciones sobre ella será de interés en este contexto (Chen et al., 2022).

La Unión Europea cofundó VIVIFRAIL© en busca de desarrollar diferentes estrategias para evitar el envejecimiento acelerado. Es un referente internacional de intervención comunitaria para la prevención de la fragilidad y caídas en mayores de 70 años. Implementa trabajo multicomponente para fuerza y potencia en miembros inferiores y superiores, el equilibrio y la marcha, la flexibilidad y la resistencia (Izquierdo, 2019).

VIVIFRAIL© busca elegir el tipo de programa de ejercicio físico más adecuado para cada persona, para lo cual se valora la capacidad funcional utilizando la batería reducida para la valoración del rendimiento físico *Short Physical Performance Battery* (SPPB). SPPB valora el equilibrio, la velocidad de marcha en 4 metros (V4m) y el Test de levantarse y sentarse 5 veces (5-STs). Por otro lado, se realiza el test de velocidad de marcha en 6 metros (V6m) y el test de levantarse y caminar (TUG, *timed up and go*), para evaluar el riesgo de caídas (Izquierdo, 2017). De acuerdo con este programa de ejercicio físico, cada persona obtendrá un pasaporte sanitario A, B, C, D (correspondientes a “persona con discapacidad”, “persona con fragilidad”, “personas con pre-fragilidad” y “persona robusta” respectivamente) de acuerdo a su puntuación de SPPB. Esto permitirá prescribir una rueda de ejercicio físico que detalla el procedimiento, la pauta de inicio, la frecuencia y la progresión para poder realizar un correcto seguimiento de la pauta prescrita al paciente. Las personas con riesgo de caídas obtendrán un pasaporte con el símbolo “+” (Izquierdo, 2019). VIVIFRAIL© también declara contraindicaciones sobre condiciones de salud que no permitan la ejecución de ejercicios y precauciones a la hora de realizar ejercicio físico, las cuales en general suelen ser cardiovasculares (infarto cardiaco reciente o angina inestable, hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca aguda y bloqueo AV completo) y más detalladas en **Tabla 1** como criterios de exclusión. (Izquierdo, 2019).

En cuanto a la adherencia de los participantes, personas mayores intervenidos con el programa VIVIFRAIL© han mostrado una adherencia media a las sesiones de ejercicio del 79% en el primer mes y del 68% en los 2 meses siguientes (Casas-Herrero et al., 2022).

Con todos los antecedentes ya mencionados, respecto a la creciente población de personas mayores y las condiciones de salud asociadas a la edad, se plantea el ejercicio físico como una herramienta útil para contrarrestar y prevenir el inicio de los efectos del estrés oxidativo y con ello aminorar la patología de ENTs, las cuales podrían generar una disminución progresiva de las capacidades físicas y mentales, afectando la calidad de vida. A su vez, aún no existe suficiente evidencia respecto a la relación del programa VIVIFRAIL© y un posible efecto sobre el estrés oxidativo luego de su aplicación, lo que constituye un incentivo para explorar dicho tema. Queda plantear nuestra pregunta de investigación, la cual busca responder si existe efectivamente una relación entre la aplicación de un programa de ejercicio físico de acuerdo con el programa VIVIFRAIL© y la modificación de parámetros redox, además de asociar estas mejoras con cambios antropométricos y fuerza muscular en personas mayores.

10. METODOLOGÍA.

10.1 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

Objetivo general.

Determinar la existencia de asociación entre la aplicación de programa de ejercicio físico VIVIFRAIL© y la modificación de niveles de parámetros redox, parámetros antropométricos y funcionales en personas mayores.

Objetivos específicos.

- a) Conocer los parámetros redox pre y post de la aplicación del programa de ejercicio físico VIVIFRAIL©.
- b) Conocer los parámetros funcionales, pre y post de la aplicación del programa de ejercicio físico VIVIFRAIL©.
- c) Conocer los parámetros antropométricos, pre y post de la aplicación del programa de ejercicio físico VIVIFRAIL©.
- d) Relacionar los cambios en niveles de parámetros redox, antropométricos, funcionales y la aplicación del programa de ejercicio físico VIVIFRAIL© en personas mayores.
- e) Establecer correlaciones entre parámetros redox, antropométricos y funcionales, tanto entre sus valores pre y valores post intervención.

10.2 TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.

Tipo de estudio: La investigación corresponde a un estudio pre-experimental, no probabilístico por conveniencia.

Diseño de estudio: El diseño de investigación aplicado es pre-experimental longitudinal con alcance de investigación correlacional. Es de tipo longitudinal puesto que los datos de interés que se midieron fueron capturados en dos ocasiones distintas y pertenecen a la misma muestra de individuos. Se recurre a un alcance de investigación correlacional con el fin de determinar una asociación entre la aplicación del programa de ejercicio VIVIFRAIL© y la modificación en parámetros redox, además de cambios antropométricos y fuerza muscular en personas mayores.

10.3 HIPÓTESIS.

Existe relación entre la aplicación del programa de ejercicio VIVIFRAIL© y la modificación de parámetros redox, antropométricos y fuerza muscular en personas mayores.

10.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.

Universo: Personas mayores pertenecientes a la ciudad de Valparaíso durante el año 2024.

Población: Personas mayores, adscritas a GERÓPOLIS.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Rango etario entre 60-90 años. - Adscritos como socios/as estratégicos del Centro Interdisciplinario para el Desarrollo del Adulto Mayor GERÓPOLIS. - Examen Anual de Medicina Preventiva del Adulto Mayor (EMPAM) y Evaluación funcional de Adulto Mayor (EFAM) vigente. No de exclusividad: certificado médico donde se autoriza al sujeto a realizar actividad física moderada durante tres meses. - Enfermedades crónicas controladas y estables. - El sujeto puede contar con un grado de autovalencia sin riesgo o autovalente con riesgo de dependencia. - Capacidades mentales que permitan seguir instrucciones básicas y/o complejas (respaldado por resultados del examen Mini-Mental que involucra el Examen Anual de Medicina Preventiva del Adulto Mayor EMPAM, que es parte de la batería evaluativa de prevención y seguimiento que realizan los CESFAM). - Entregar Consentimientos Informados de protocolo de intervención y de exámenes de laboratorios firmados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones del sistema neuromusculo-esquelético que impide la participación de las personas mayores en la intervención. - Inmovilidad, con algún grado de alteración en la marcha. Imposibilidad de posición erecta. - Oxígeno dependiente. - Angina de pecho inestable. - Arritmias cardíacas. - Edema pulmonar. - Limitación funcional por discapacidad psíquica y mental. - Enfermedades cardiovasculares severas. - Cualquier trastorno metabólico descompensado. - Cualquier condición mental que imposibilite la toma de decisiones individual y firmar sin presiones.

Estimación y n de la muestra: La muestra fue no probabilística por conveniencia, cuyos integrantes accedieron a participar de manera voluntaria en la investigación. Considerando que parte del análisis estadístico recaerá en búsqueda de asociación y correlación de variables, cabe señalar que los estudios correlacionales rara vez requieren muestras grandes, sin embargo, es lícito suponer que, si existe una relación, se manifestará en una muestra de tamaño moderado, por ejemplo, de 50 a 100 sujetos (Triola, 2004). Por otro lado, Hernández R. (2014) plantea que el tamaño mínimo muestral de 30 sujetos es el acorde para estudios correlacionales. En consecuencia, de lo anterior, el tamaño muestral propuesto por los investigadores fue de $n = 30$, considerando además que es un número apropiado para, potencialmente, obtener distribuciones normales en los valores medidos de la muestra, ya que según el Teorema del Límite Central, la distribución muestral de la media para muestras con $n = 30$ se acerca a la normalidad (Turney, 2023). Conociendo el universo muestral, se seleccionó a conveniencia a las personas mayores que participaron y fueron parte del tamaño muestral del estudio, las cuales al momento de participar en el estudio estaban asociadas al Centro Interdisciplinario para el Desarrollo del Adulto Mayor GERÓPOLIS, Edificio Blas Cuevas 1028 (Subida El Litre), ubicado en la ciudad de Valparaíso.

Muestra: Esta es una muestra no probabilística por conveniencia, con un $n = 26$. A aquellos pertenecientes a este grupo (población), quienes participaron de forma voluntaria, se les aplicó criterios de inclusión y exclusión (**Tabla 1**) mediante una entrevista, tras lo cual firmaron un consentimiento informado y fueron evaluados acorde a la batería de pruebas SPPB propuesta por VIVIFRIL©. Tras esto, 31 personas fueron categorizadas en el pasaporte D y 2 personas en el pasaporte C. Finalmente, la muestra final fue compuesta de 26 participantes del pasaporte D, quienes mantuvieron adherencia completa a la intervención. En la Tabla 2 se detalla la caracterización de la muestra.

Reclutamiento de la muestra: Se realizó una difusión vía correo electrónico de un afiche informativo, de parte de GERÓPOLIS a sus socios adscritos pertenecientes a la ciudad de Valparaíso. Luego, se realizó una charla de inducción impartida por equipo de investigadores conformado por los docentes respectivos y estudiantes tesistas, en el Edificio Blas Cuevas 1028 (Subida El Litre), en la ciudad de Valparaíso. Esta charla fue dirigida a candidatos a participantes, quienes se interesaron en el estudio tras recibir el afiche. En esta instancia se les explicaron los objetivos de la investigación y detalles de la metodología. Los candidatos llenaron un formulario escrito con su información de contacto, edad y comorbilidades. Posteriormente, la selección del público objetivo se dió por parte del equipo de estudiantes tesistas, vía llamado telefónico a los candidatos y contrastando información con la anteriormente entregada por ellos, verificando criterios de inclusión. Esto dió pie a una organización posterior para citarles a las evaluaciones pre-intervención, necesarias para dar inicio a las

sesiones de intervención.

Tabla 2. Caracterización de la muestra según edad, talla, peso e IMC

	<i>Media ± SD</i>
Edad (años)	72,46 ± 5,94
Talla (m)	1,57 ± 0,07
Peso (Kg)	68,64 ± 13,90
IMC (Kg/m ²)	27,62 ± 4,64

Notas. IMC = índice de masa corporal. SD = desviación estándar.

10.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.

Dentro de los parámetros asociados a daño oxidativo, se midió la concentración de proteínas carboniladas (PC) y de malondialdehído (MDA). Para defensa antioxidante se midió la actividad de enzima catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD), además de la defensa antioxidante no enzimática que corresponde a la capacidad antioxidante total (TRAP). Como parámetro antropométrico se evaluó el grosor de la musculatura periférica y la infiltración grasa en fibras musculares. Como parámetros funcionales se midió HGS, V4m, V6m, TUG, distancia recorrida en caminata de 6 minutos (6MWD, *6-minute walking distance*), porcentaje predicho de 6MWD (6MWDpred), velocidad de marcha usual (UGS, *usual gait speed*) y velocidad de marcha rápida (FGS, *fast gait speed*). La información de estas variables y procedimientos de aplicación de instrumentos correspondientes se señalan en la **Tabla 3**, **Tabla 4** y **Tabla 5**.

Tabla 3. Definición de variables

PARÁMETRO	VARIABLE	DEFINICIÓN	OPERACIONALIZACIÓN
REDOX	Lipoperoxidación	Cantidad de MDA en un mililitro de plasma sanguíneo.	nM
FUNCIONALES	HGS	Fuerza muscular voluntaria máxima (Lee, 2021).	Kg
	UGS	Medida de velocidad de marcha usual (Fuentes-Abolafio et al., 2022).	m/s
	FGS	Medida de velocidad de marcha rápida (Fuentes-Abolafio et al., 2022).	m/s
	TUG	Tiempo en que el individuo se levantó de una silla y caminó 3 m a un ritmo lo más rápido, cómodo y seguro posible, dió la vuelta, regresó a la silla y se sentó nuevamente (Fuentes-Abolafio et al., 2022).	Segundos
	6MWD	Distancia recorrida en 6 minutos de marcha (Fuentes-Abolafio et al., 2022)	Metros
	6MWDpred	Metros recorridos en 6MWD sobre número de metros de distancia predicha para 6MWD (Osses et al., 2010), multiplicados por 100.	Porcentaje
	5-STTS	Tiempo en que tarda el individuo en pararse de una silla 5 veces (Izquierdo, 2019).	Segundos
	V4m	Velocidad de marcha en 4 metros (Izquierdo, 2019).	m/s
	V6m	Velocidad de marcha en 6 metros (Izquierdo, 2019).	m/s
	PMR	Producto de constante 0,9 multiplicada por la altura de la silla, por altura del sujeto, por la gravedad, dividido por el producto entre tiempo requerido en 5-STTS y 0,1 (Lizama-Pérez et al., 2023; Alcazar et al., 2018).	W·Kg-1
ANTROPOMÉT RICOS	Longitud de pierna	Distancia (en metros) desde el trocánter mayor del fémur hasta el maléolo lateral (Lizama-Pérez et al., 2023).	Metros
	THICKNESS	Medida de grosor muscular y de su tejido graso subcutáneo (Fuentes-Abolafio et al., 2022).	Milímetros o centímetros
	MQI	Producto de longitud de la pierna x altura de la silla x masa corporal x gravedad x 10/tiempo STS) (Lizama-Pérez et al., 2023).	W (Watts)

Notas. SOD = Superóxido dismutasa. CAT = Catalasa. TRAP = Capacidad antioxidante total. TEAC = Trolox Equivalent Antioxidant Capacity. MDA = Malondialdehído. HGS = Handgrip Strength. UGS = Usual Gait Speed. FGS = Fast Gait Speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking Distance. 5-STTS= sit-to-stand test de 5 repeticiones. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. PMR = potencia media relativa. MQI = muscle quality index.

10.6 INSTRUMENTOS Y MATERIALES.

10.6.1 INSTRUMENTO DE INTERVENCIÓN.

La intervención se realizó a través de la aplicación del programa de ejercicios basado en VIVIFRAIL© (Izquierdo, 2019) con dos sesiones guiadas semanales durante 12 semanas que sumaron un total de 24 sesiones.

10.6.2 INSTRUMENTOS DE LABORATORIO.

Tabla 4. Instrumentos y métodos de medición de laboratorio.

VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	MÉTODO DE MEDICIÓN
Lipoperoxidación	Espectrofotómetro RAYLEIGH UV-2601.	Espectrofotometría según método propuesto por Esterbauer (1982).

10.6.3 INSTRUMENTO DE MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS Y PRUEBAS FUNCIONALES.

Tabla 5. Instrumentos y métodos de medición antropométrica y pruebas funcionales.

VARIABLE	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	MÉTODO DE MEDICIÓN
THICKNESS	Ecógrafo SONUS DUO-LC	Ultrasonografía, según método propuesto por Fuentes-Abolafio (2022).
MQI	Cálculo	Producto de longitud de la pierna x altura de la silla x masa corporal x gravedad x 10/tiempo STS) (Lizama-Pérez et al., 2023).
Longitud de pierna	Cinta métrica	Distancia (en metros) desde el trocánter mayor del fémur hasta el maléolo lateral (Lizama-Pérez et al., 2023).
HGS	Dinamómetro hidráulico Dynatron® 90 Kg	Dinamometría según método propuesto por <i>Asian Working Group for Sarcopenia</i> (Chen et al., 2019).
UGS	Cronómetro	Velocidad de marcha usual en pista cronometrada de 4 metros, usando pistas de aceleración y desaceleración no cronometradas de 2,5 metros cada una. (Fuentes-Abolafio et al., 2022).
FGS	Cronómetro	Velocidad de marcha rápida en pista cronometrada de 4 metros, usando pistas de aceleración y desaceleración no cronometradas de 2,5 metros cada una. (Fuentes-Abolafio et al., 2022).
TUG	Cronómetro	Tiempo en que el individuo se levantó de una silla y caminó 3 metros, dió la vuelta, regresó a la silla y se sentó nuevamente a su velocidad más rápida, cómoda y segura posible. (Fuentes-Abolafio et al., 2022).
6MWD	Cronómetro	Distancia recorrida en 6 minutos de marcha (Fuentes-Abolafio et al., 2022).
5-STTS	Cronómetro	Tiempo en que tarda el individuo en pararse de una silla 5 veces (Izquierdo, 2019).
V4m	Cronómetro	Velocidad de marcha usual en 4 metros (Izquierdo, 2019).
V6m	Cronómetro	Velocidad de marcha usual en 6 metros, usando pistas de aceleración y desaceleración no cronometradas de 1 metro cada una. (Fuentes-Abolafio et al., 2022).
PMR	Cálculo	Producto de constante 0,9 multiplicada por la altura de la silla, por altura del sujeto, por la gravedad, dividido por el producto entre tiempo requerido en 5-STTS y 0,1 (Lizama-Pérez et al., 2023; Alcazar et al., 2018).

Notas: MQI= Muscle quality index. HGS = Handgrip Strength. UGS = Usual Gait Speed. FGS = Fast Gait Speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking Distance. 5-STTS = sit-to-stand test de 5 repeticiones. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. PMR = potencia media relativa.

10.7 PROCEDIMIENTOS.

10.7.1 APLICACIÓN DEL PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO VIVIFRAIL®.

Se realizaron evaluaciones funcionales acorde a las directrices propuestas por el programa de ejercicio físico VIVIFRAIL®. El programa requirió evaluar nivel de funcionalidad mediante SPPB, donde se evaluó equilibrio (pruebas de un pie al lado del otro, posición semi tándem, posición tándem sostenidas en 10 segundos), velocidad de marcha mediante test de velocidad de marcha en 4 metros y fuerza de miembros inferiores con 5-STS. A su vez, también se pesquisaron antecedentes para evaluar riesgo de caídas, los que contemplan las caídas recientes, el resultado de TUG y 6MWD. Dependiendo de los valores obtenidos después de la evaluación, se le asignó al sujeto un pasaporte sanitario, el cual determina la prescripción de ejercicio adecuado según sus capacidades funcionales (Izquierdo, 2017).

Relacionado a lo anterior, el programa VIVIFRAIL® define 4 pasaportes sanitarios y 4 ruedas de ejercicios distintas. De los 33 participantes voluntarios evaluados inicialmente, 31 de ellos se catalogaron dentro del pasaporte D, por lo que estos últimos siguieron en el estudio para obtener validez estadística frente a los posibles cambios post-intervención. Finalmente, 26 participantes se mantuvieron adheridos a la totalidad de la intervención. De esta forma se detalla la dosificación de ejercicio físico para el pasaporte D (**Figura 1**), el cual define una persona robusta, como aquellas personas mayores que tienen limitaciones físicas mínimas o sin limitación.



Figura 1: Rueda de ejercicio físico para la prevención de la fragilidad y el riesgo de caídas, pasaporte D, VIVIFRAIL®

10.7.2 MEDICIONES EN LABORATORIO.

A cada participante del estudio se le extrajo una muestra de 10 mL de sangre venosa simple, tanto antes como después de una intervención de 3 meses con el programa de ejercicio físico, con el objetivo de determinar los niveles del marcador de daño oxidativo, específicamente la concentración de malondialdehído (MDA).

El análisis de la muestra se hizo a través del Espectrofotómetro UV visible, Marca Rayleigh. UV-2601 además del Software estadístico Graphpad Prisma 8, con el fin de estimar concentraciones y actividad de sustancias a través de la medición de la absorbancia de la luz en dichas sustancias.

10.7.2.1 Daño Oxidativo

- a) **Determinación de la Lipoperoxidación - TBARS (Esterbauer et al., 1982):** Esta prueba de TBARS, se basa en la reacción del ácido tiobarbitúrico con el malonaldehído ya expuesto como un producto de lipoperoxidación, generando un producto de ambas sustancias que es detectado a 535 nm.

Para este procedimiento, se combinaron 2 ml del lisado de glóbulos rojos (GR) con 2 ml de ácido tricloroacético (TCA) al 30% en peso/volumen, y la mezcla resultante fue sometida a centrifugación a 3000 revoluciones por minuto (r.p.m.) durante 15 minutos. Este proceso da lugar a la formación de un precipitado de proteínas, conocido como pellet, y un sobrenadante. Posteriormente, se extrajeron 1,5 ml del sobrenadante, para luego ser tratado en un tubo de 20 ml con 1 ml de ácido tiobarbitúrico al 0,67%, la solución resultante fue incubada a 100°C durante 20 minutos, para ser enfriada utilizando agua fría.

Para la lectura de las muestras, se realizó un escaneo espectrofotométrico en el rango de longitud de onda entre 400 y 600 nm con el objetivo de identificar el pico de MDA, que se esperó que ocurriera alrededor de los

535 nm. Posteriormente, se llevó a cabo la medición de un blanco utilizando agua destilada en celdas de vidrio, seguido por la medición de las muestras, cada una realizada en triplicado. Finalmente, se analizó y comparó la absorbancia con la base de datos previamente obtenida para calcular la concentración final de MDA en cada muestra.

10.7.3 MEDICIÓN DE PRUEBAS FUNCIONALES.

- a) **Dinamometría:** La fuerza de prensión manual (HGS) se determinó mediante dinamometría con dinamómetro hidráulico Dynatron® 90 Kg en base al procedimiento propuesto por *Asian Working Group for Sarcopenia (2019)*, consistente en que el sujeto mantenga una posición sedente con flexión de codo de 90°. Se registró la máxima lectura de al menos 2 intentos usando la mano dominante, luego de generar una contracción isométrica de máximo esfuerzo (Chen et al., 2020).
- b) **Usual gait speed y Fast gait speed:** Esta prueba es una herramienta simple y no invasiva que permite obtener una medida objetiva del ritmo de marcha de una persona en su condición normal (Fuentes-Abolafio *et al.*, 2022). Para llevar a cabo la prueba, se preparó un espacio plano y recto de 9 metros de longitud, libre de obstáculos que pudieran interferir en el desempeño del participante, los primeros 2,5 metros fueron para permitir la aceleración y los 2,5 metros finales para desacelerar, de modo que los 4 metros centrales fueron utilizados para la medición cronometrada. Para UGS el comando fue “camine normalmente” y para FGS la instrucción fue “camine lo mas rapido que pueda como si el transporte estuviera por irse”. Se utilizó un cronómetro de alta precisión para registrar el tiempo que el participante tardó en recorrer la distancia establecida y se dividió la distancia recorrida entre el tiempo total registrado para obtener la velocidad de ambas pruebas.
- c) **Timed Up and Go:** Esta prueba es una herramienta estandarizada y no invasiva que permite medir el tiempo que tarda una persona en realizar una serie de movimientos que reflejan su capacidad de movilidad y coordinación. Para su realización el participante comenzó sentado en una silla con los brazos a los costados, se levantó de la silla cruzando los brazos sobre su pecho, caminó una distancia de 3 metros, dio media vuelta tras cruzar con ambos pies la línea que demarcaba los 3 metros,

regresó a la silla y se sentó nuevamente. Para garantizar la precisión de la prueba, se preparó un área despejada y se marcó claramente la distancia en el suelo (Fuentes-Abolafio et al., 2022).

- d) 6-Minute Walking Test:** Se utilizó para evaluar la capacidad funcional y la resistencia aeróbica de los participantes en un entorno controlado. Este test es una herramienta simple, no invasiva y ampliamente aceptada para medir la distancia máxima que un individuo puede caminar en seis minutos (Guyatt et al., 1985). Para llevar a cabo la prueba, se preparó un pasillo de 30 metros de longitud, libre de obstáculos que pudieran interferir en el desempeño del participante. El pasillo se marcó con señales visibles para indicar el recorrido. Los participantes fueron instruidos para caminar la mayor distancia posible en seis minutos, con la indicación de mantener una velocidad constante. Se utilizó un cronómetro para medir la duración total del test y se registró la distancia total recorrida por cada participante como distancia recorrida en 6 minutos de caminata (6MWD), además de registrar el porcentaje de caminata predicha en 6 minutos, acorde al número de metros recorridos en la prueba sobre el número de metros de distancia predicha para 6MWD en población chilena (Osse et al., 2010), multiplicando el total por 100. Este último serviría como un indicador de desempeño más individualizado.
- e) 5-STTS:** La prueba de Sentarse y Levantarse 5 Veces (5-STTS) se empleó para evaluar la capacidad funcional y la fuerza de las extremidades inferiores en los participantes, siendo una herramienta válida para medir la movilidad y el equilibrio funcional. Los participantes comenzaron sentados con los pies planos en el suelo y los brazos cruzados sobre su pecho. A la señal del evaluador, se les pidió que se levantaran completamente de la silla y se volvieran a sentar cinco veces de forma consecutiva, sin usar los brazos para apoyo. Se registró el tiempo total requerido para completar las cinco repeticiones, comenzando con el individuo sentado hasta que terminó la quinta repetición (Izquierdo, 2019).
- f) V4m:** La prueba de velocidad de marcha en 4 metros se utilizó para evaluar la capacidad de marcha rápida y la agilidad de los participantes (Izquierdo, 2019). Para llevar a cabo la prueba, se preparó un corredor recto de 4 metros de longitud en una superficie plana y libre de obstáculos. El área de la prueba se marcó claramente con líneas en cada extremo para definir el inicio y el final del recorrido. El comando a los participantes fue caminar a su velocidad normal y el tiempo registrado fue el mejor de 2 intentos. La velocidad de marcha se calculó dividiendo la distancia recorrida por el tiempo total registrado.
- g) V6m:** La prueba de velocidad de marcha en 6 metros fue diseñada para

evaluar la velocidad de caminata de los participantes en condiciones estandarizadas, proporcionando un indicador confiable de su capacidad funcional y agilidad. El test se llevó a cabo en un pasillo recto de 6 metros de longitud. El pasillo se delimitó claramente con marcas en ambos extremos para definir los puntos de inicio y final. Los participantes fueron instruidos a caminar a su ritmo habitual durante el ensayo, con un enfoque en mantener una velocidad constante y sin apresurarse. Con el fin de captar una medición representativa de la marcha estable, el participante comenzó a caminar 1 metro antes de línea de salida y se le pidió parar 1 metro después de la línea de llegada, se midió el tiempo de línea de salida a línea de llegada (6 metros) y se registró el mejor de 2 intentos para la evaluación de la velocidad de marcha constante en 6 metros (Izquierdo, 2019). La velocidad de marcha se calculó dividiendo la distancia recorrida por el tiempo total registrado.

- h) Potencia media relativa:** En base a los resultados de STS se midió la potencia media relativa según el método aplicado por Lizama-Perez et al. (2023), considerando la altura del individuo, la altura de la silla (46 cm) y el tiempo requerido para completar 5-STs.

10.7.4 ANTROPOMETRÍA.

- a) Ultrasonografía:** Las características antropométricas de musculatura periférica fueron medidas mediante ultrasonografía, ya que el ultrasonido es una herramienta no invasiva que proporciona información detallada sobre el grosor y calidad de los músculos, lo que es importante para detectar posibles cambios en la masa muscular (Chianca et al., 2022).

La variable thickness se refiere al ancho del músculo cuádriceps femoral o tejido graso subcutáneo. Se calculó utilizando una línea perpendicular al eje horizontal desde el punto medio del fémur para estandarizar la medición. Esta línea se colocó entre el fémur y la fascia superior para evaluar el grosor del músculo cuádriceps femoral (MT, Muscle thickness). La línea perpendicular se colocó entre la fascia superior y la piel para evaluar el grosor de tejido graso subcutáneo (FT, Subcutaneous fat tissue thickness). Los valores se expresaron en cm. La combinación de esta variable en situaciones de contracción (Con) y no contracción (Non-con) y en diferentes tejidos (músculo cuádriceps femoral y tejido adiposo subcutáneo) permitió obtener: Non-con MT , Non-con FT, Con MT y Con FT.

Se utilizó el ecógrafo SONUS DUO-LC, obteniendo imágenes

transversales mediante un transductor lineal de 5 cm de longitud. El transductor se colocó perpendicular al eje mayor de la extremidad a estudiar y transversal a la dirección de las fibras. Previo a realizar las mediciones de ultrasonido, cada sujeto descansó 5 minutos para evitar sesgos en la medición. Para capturar adecuadamente la imagen estática en estado de contracción, cada sujeto realizó una contracción isométrica voluntaria resistida durante 5 segundos. Para los parámetros se utilizó una frecuencia de 10 MHz, 4 cm de profundidad y 42% de ganancia, además de la aplicación de gel de acoplamiento en abundancia para minimizar la distorsión generada por los tejidos subyacentes (Fuentes-Abolafio et al., 2022).

- b) Longitud de pierna:** Se midió manualmente la distancia (en metros) desde el trocánter mayor del fémur hasta el maléolo lateral, para poder calcular el índice de calidad muscular (Lizama-Pérez et al., 2023).
- c) MQI:** Se midió índice de calidad muscular (*muscle quality index*), el cual se caracteriza por ser un indicador de potencia funcional del tejido muscular que considera el desempeño de la prueba STS, características antropométricas del individuo, el índice de masa corporal, y la gravedad. La fórmula propuesta para este indicador tiene en cuenta el tiempo requerido para completar 5-STS: $MQI = ((\text{longitud de pierna} \times \text{altura de la silla}) \times \text{masa corporal} \times \text{gravedad} \times 10) / \text{Tiempo STS}$. Se considera la longitud de la pierna en metros, la altura de la silla utilizada en la prueba, la masa corporal en kilogramos, la aceleración debida a la gravedad (9.81 m/s^2) y una constante de 10 (Lizama-Pérez et al., 2023). La altura de la silla empleada fue de 46 centímetros.

10.8 PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS.

Para el análisis de datos se utilizó el software Stata/SE 18 y software R 4.4.1. Se empleó la media, la desviación estándar y la mediana para resumir las variables cuantitativas del estudio.

Tras realizar la prueba *Shapiro Wilk* sobre las variables tanto previas y posteriores a la intervención, se encontró que múltiples de ellas no siguen una distribución normal. Esto, sumado a que la muestra es pequeña ($n < 30$) se usó como fundamento para utilizar la prueba no paramétrica de *Wilcoxon* con el fin de determinar diferencias estadísticamente significativas entre variables pre y post. Lo anterior se realizó para evaluar cambios dentro de la muestra completa (diferencia pre v/s post en muestra completa), entre sub-grupos de esta definidos por IMC (diferencia pre v/s post intergrupo) y dentro de estos mismos grupos (diferencia pre v/s post intragrupo). Los sub-grupos por IMC consistieron en normopeso (N, 20-24,9 kg/m²), sobrepeso (S, 25-29,9 kg/m²) y obeso (O, 30,1-37 kg/m²). Las pruebas para las evaluaciones de diferencias en muestra completa e intragrupo correspondieron a *Wilcoxon* para muestras pareadas (*Wilcoxon Signed-Rank Test*), mientras que en las evaluaciones intergrupo se empleó *Wilcoxon* para muestras independientes (*U de Mann-Whitney*). Los resultados son mostrados en gráficos de barra y dispersión para presentar el comportamiento de ciertas variables, además de mostrar tablas de tendencia central y diferencias estadísticas. Adicionalmente, se determinó el coeficiente de correlación de *Pearson* (r) y el coeficiente de correlación de *Spearman* (R), acorde a si las variables fueron paramétricas o no paramétricas respectivamente, con el fin de destacar los cambios interrelacionales entre las variables a partir de correlogramas. Se considera un grado de correlación aceptable para un R superior a 0,5 (correlación positiva) o inferior a -0,5 (correlación negativa). En cualquiera de los análisis estadísticos se consideró una diferencia estadísticamente significativa si el $p < 0,05$.

Aspectos éticos.

Los nombres de los sujetos fueron reemplazados por registros con codificación alfanumérica, con el fin de resguardar y mantener la confidencialidad de sus identidades.

11. RESULTADOS.

En cuanto a los 3 sub-grupos determinados acorde a IMC (N, S y O, n = 8, 8 y 10 respectivamente), no hubo fluctuaciones en IMC que causaran que un participante perteneciera a un grupo distinto post intervención, por lo que dichos sub-grupos se mantuvieron fijos.

Respecto a los resultados para la muestra completa (n = 26) que se presentan en la **Tabla 6**, podemos observar que tras la intervención MDA disminuyó significativamente de $0,23 \pm 0,19$ nM a $0,04 \pm 0,07$ nM, HGS aumentó de $20,46 \pm 4,5$ kg a $22,65 \pm 5,18$ kg, TUG disminuyó de $7,68 \pm 0,91$ segundos a $6,79 \pm 0,63$ segundos, 6MWD aumentó de $469,27 \pm 50,71$ metros a $501 \pm 60,26$ metros (mejora en 31,73 metros), 6MWDpred aumentó de $90,64 \pm 8,63$ % a $96,7 \pm 9,55$ %, 5-STS disminuyó de $8,01 \pm 1,52$ segundos a $6,27 \pm 1,41$ segundos, PMR aumentó de $3,7 \pm 0,68$ W/kg a $4,75 \pm 0,91$ y MQI aumentó de $319,53 \pm 73,88$ W a $408,12 \pm 93,55$ W, todos de manera significativa ($p < 0,001^{***}$). Las variables ecográficas no mostraron cambios significativos ($p > 0,05$).

Respecto al comportamiento de los resultados acorde a sub-grupos, MDA en el grupo Sobrepeso disminuyó de $0,36 \pm 0,22$ nM a $0,04 \pm 0,09$ nM y en el grupo Obeso disminuyó de $0,19 \pm 0,14$ nM a $0,04 \pm 0,06$ nM, ambos de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). TUG en el grupo Normopeso disminuyó de $7,78 \pm 1,08$ segundos a $6,65 \pm 0,59$ segundos y en el grupo Sobrepeso disminuyó de $7,77 \pm 1,07$ segundos a $6,89 \pm 0,72$ segundos, ambos de manera significativa ($p < 0,05^*$). 6MWD en el grupo Normopeso aumentó de $486,75 \pm 59,46$ metros a $520,88 \pm 80,26$ metros (34,13 metros) de manera significativa ($p < 0,05^*$), en el grupo Sobrepeso aumentó de $477,9 \pm 48,46$ metros a $500,1 \pm 53,72$ metros (22,2 metros) de manera significativa ($p < 0,05^*$) y en el grupo Obeso aumentó de $441 \pm 35,53$ metros a $482,25 \pm 44,32$ metros (41,25 metros) de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). 6MWDpred en el grupo Normopeso aumentó de $92,75 \pm 8,13$ % a $99,47 \pm 12,38$ % de manera significativa ($p < 0,05^*$), en el grupo de Sobrepeso aumentó de $92,54 \pm 8,01$ % a $96,71 \pm 8,58$ % de manera significativa ($p < 0,05^*$) y en el grupo Obeso aumentó de $86,15 \pm 9,19$ % a $93,9 \pm 7,76$ % de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). 5-STS en el grupo Normopeso disminuyó de $7,22 \pm 1,07$ segundos a $5,54 \pm 0,58$ segundos, en el grupo Sobrepeso disminuyó de $8,26 \pm 1,66$ segundos a $6,31 \pm 1,43$ segundos y en el grupo Obeso disminuyó de $8,48 \pm 1,6$ segundos a $6,96 \pm 1,74$ segundos, todos de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). PMR en el grupo Normopeso aumentó de $3,9 \pm 0,61$ W/kg a $5,03 \pm 0,51$ W/kg, en el grupo Sobrepeso aumentó de $3,58 \pm 0,8$ W/kg a $4,75 \pm 1,24$ W/kg y en el grupo Obeso aumentó de $3,64 \pm 0,64$ W/kg a $4,47 \pm 0,74$ W/kg, todos de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). MQI en el grupo Normopeso aumentó de $269,08 \pm 53,52$ watts a $346,33 \pm 37,61$ watts, en el grupo Sobrepeso aumentó de $315,87$

$\pm 68,03$ watts a $418,07 \pm 111,86$ watts y en el grupo Obeso aumentó de $374,56 \pm 65,51$ watts a $457,48 \pm 80,39$ watts, todos de manera significativa ($p < 0,01^{**}$). Todos estos resultados se detallan en **Anexo 1**, **Anexo 2** y **Anexo 3**.

Respecto a las diferencias inter-grupo (**Anexo 4**), HGS post intervención entre los grupos Normopeso y Obeso mostró diferencia significativa ($p < 0,05^*$), donde las medias \pm SD respectivas corresponden a $19 \pm 3,38$ kg y $24,63 \pm 4,17$ respectivamente. Con Ft post intervención entre los grupos Normopeso y Obeso mostró diferencia significativa ($p < 0,05^*$) de $0,74 \pm 0,14$ cm y $1,23 \pm 0,49$ cm respectivamente. Non-con MT post intervención entre los grupos Obeso y Sobrepeso mostró diferencia significativa ($p < 0,05^*$) de $1,87 \pm 0,45$ cm y $2,15 \pm 0,28$ cm respectivamente. Con MT post intervención entre los grupos Normopeso y Obeso mostró diferencia significativa ($p < 0,05^*$) de $1,92 \pm 0,44$ cm y $2,44 \pm 0,29$ cm respectivamente. MQI post intervención entre los grupos Normopeso y Obeso mostró diferencia significativa ($p < 0,05^*$) de $346,33 \pm 37,61$ watts y $457,48 \pm 80,39$ watts respectivamente.

En el **Anexo 5** y **Figura 2** se presentan los gráficos correspondientes a las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas post intervención para muestra completa y según subgrupos por IMC respectivamente. Los valores de MDA disminuyeron en 24 de los 26 participantes (92,31 %), tal como se muestra en la **Figura 4**, variando en un 450,18 %, tomando como referencia sus medias \pm SD.

Las correlaciones encontradas entre parámetros funcionales, antropométricos, redox y la edad se representan en la **Figura 3**, permitiendo observar cómo cambian frente a la intervención. En cuanto al comportamiento de estos parámetros, las correlaciones post-intervención entre Con MT-HGS ($R = 0,64$), UGS-V4m ($r = 0,65$), TUG-6MWD ($r = -0,69$) y PMR-MQI ($r = 0,68$), UGS-V6m ($r = 0,62$), HGS-peso ($R = 0,64$), mostraron una correlación fuerte, mientras que UGS-FGS ($r = 0,74$), TUG-FGS ($r = -0,76$), 6MWD-6MWDpred ($r = 0,82$), 5STS-PMR ($R = -0,87$), Non Con FT-Con Ft ($R = 0,96$) y Non Con MT-Con MT ($r = 0,78$) mostraron una correlación muy fuerte, todos con valores de correlación estadísticamente significativos ($p < 0,001^{***}$). Por otra parte, las correlaciones post-intervención entre FGS-V6m ($r = 0,59$), TUG-edad ($r = 0,57$), MQI-HGS ($R = 0,50$), UGS-TUG ($r = -0,52$), FGS-6MWD ($r = 0,61$), FGS-6MWDpred ($r = 0,51$), FGS-V4m ($r = 0,54$), TUG-PMR ($r = -0,53$), TUG-Non Con MT ($r = -0,53$), 6MWD-Non Con MT ($r = 0,54$), peso-MQI ($r = 0,59$), IMC-MQI ($r = 0,51$), mostraron una correlación fuerte, todos con valores de correlación estadísticamente significativos ($p < 0,01^{**}$).

Tabla 6. Variables redox, funcionales y antropométricas, pre v/s post intervención

		PRE		POST		Diferencia intragrupo
		Media ± SD	Mediana	Media ± SD	Mediana	P-value
REDOX	MDA (nM)	0,23 ± 0,19	0,19	0,04 ± 0,07	0,002	p < 0,001 (***)
	HGS (kg)	20,46 ± 4,5	20,00	22,65 ± 5,18	22,00	p < 0,001 (***)
	UGS (m/s)	1,24 ± 0,2	1,26	1,31 ± 0,22	1,28	0,086
	FGS (m/s)	1,79 ± 0,34	1,76	1,87 ± 0,21	1,85	0,063
	TUG (s)	7,68 ± 0,91	7,53	6,79 ± 0,63	6,80	p < 0,001 (***)
FUNCIONALES	6MWD (m)	469,27 ± 50,71	468,00	501 ± 60,26	505,50	p < 0,001 (***)
	6MWDpred (%)	90,64 ± 8,63	92,92	96,7 ± 9,55	98,41	p < 0,001 (***)
	5-STTS	8,01 ± 1,52	7,81	6,27 ± 1,41	5,90	p < 0,001 (***)
	V4m (m/s)	1,23 ± 0,2	1,23	1,2 ± 0,14	1,19	0,193
	V6m (m/s)	1,41 ± 0,24	1,42	1,44 ± 0,2	1,45	0,703
	PMR (W/kg)	3,7 ± 0,68	3,52	4,75 ± 0,91	4,83	p < 0,001 (***)
	Peso (kg)	68,64 ± 13,9	69,90	68,35 ± 13,75	69,95	0,559
ANTROPOMÉTRICAS	IMC (kg/m²)	27,62 ± 4,64	28,33	27,5 ± 4,52	27,84	0,515
	Non-con FT (cm)	1,02 ± 0,4	0,89	1,02 ± 0,4	0,97	1,000
	Con FT (cm)	0,94 ± 0,38	0,81	0,95 ± 0,38	0,91	0,869
	Non-con MT (cm)	2,01 ± 0,36	2,03	1,97 ± 0,41	1,96	0,576
	Con MT (cm)	2,2 ± 0,39	2,21	2,21 ± 0,45	2,13	0,879
	MQI (W)	319,53 ± 73,88	326,27	408,12 ± 93,55	376,40	p < 0,001 (***)

Notas. SD = Desviación estándar. MDA = malondialdehído. HGS = Hand grip strength. UGS = Usual gait speed. FGS = Fast gait speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking distance. 6MWDpred = porcentaje del valor predicho para distancia recorrida en 6-Minute Walking test. 5-STTS = 5-Sit to Stand. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. IMC = índice de masa corporal. PMR = potencia media relativa. Non-con = Non-contraction muscle situation. FT = Subcutaneous fat tissue thickness. Con = Contraction muscle situation. MT = Muscle thickness. MQI = Muscle quality index. *** = Nivel de significancia estadística con p < 0,001. n = 26.

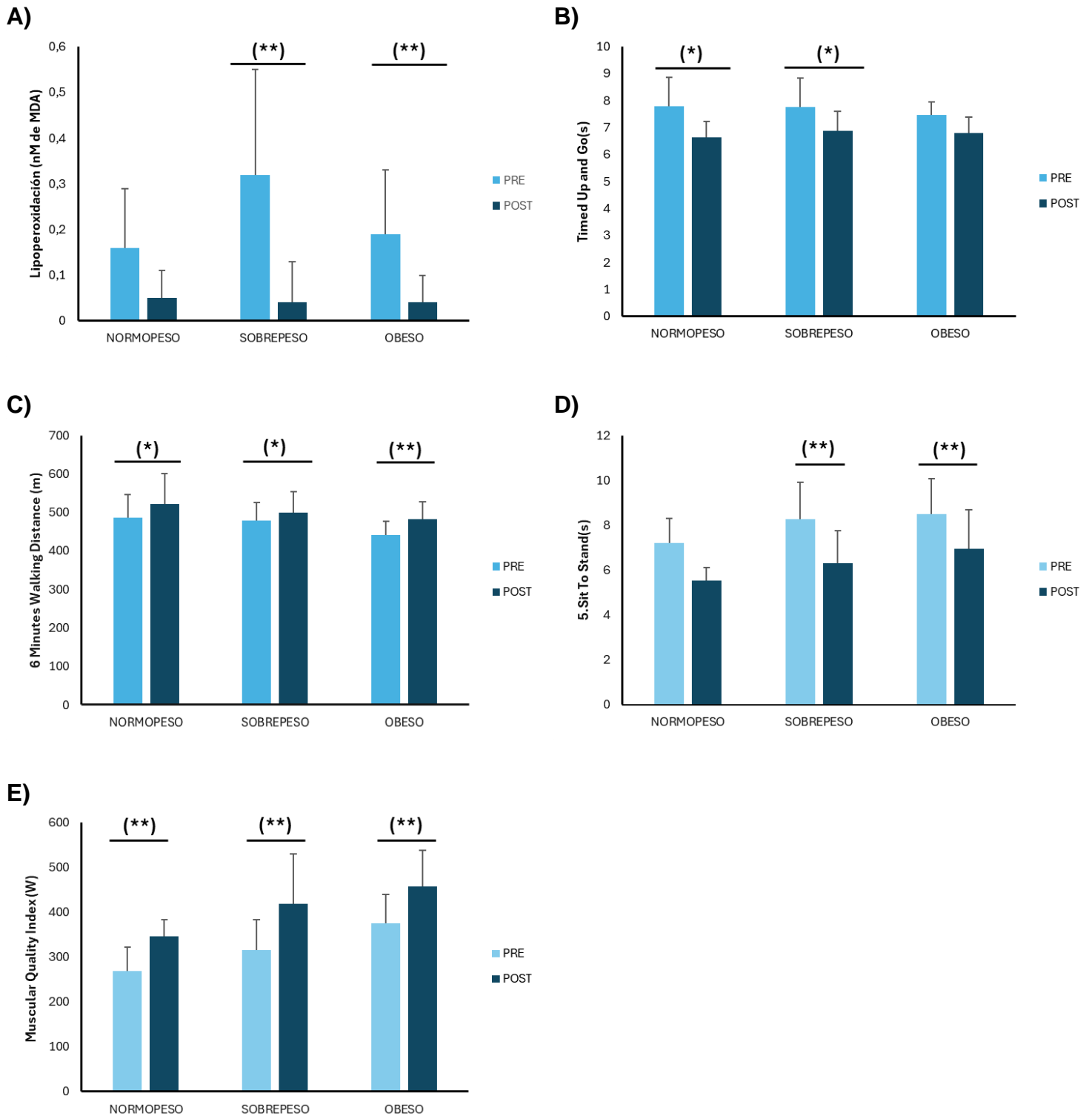


Figura 2: Se presentan los gráficos correspondientes a las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas según sub-grupos por IMC. Estos ilustran las variaciones observadas entre las muestras PRE y POST intervención, categorizadas según IMC en normopeso, sobrepeso y obeso, en base a los resultados obtenidos en las pruebas analizadas. A) MDA pre y post intervención. B) TUG pre y post intervención. C) 6MWD pre y post intervención. D) 5-STST pre y post intervención. E) MQI pre y post intervención. *** = $p < 0,001$, ** = $p < 0,01$, * = $p < 0,05$.

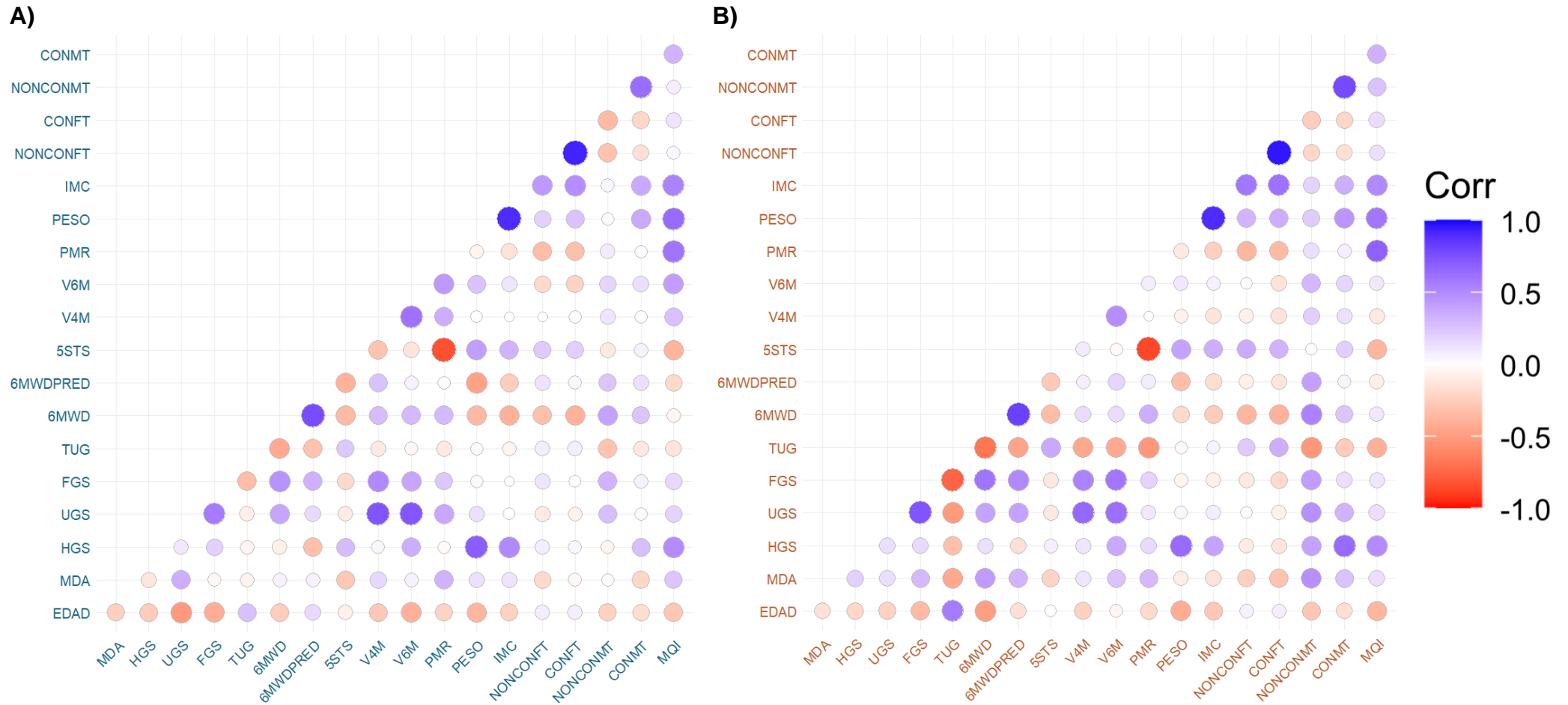


Figura 3: (A) Correlograma de parámetros funcionales, antropométricos, redox y la edad medidas en el momento PRE intervención. (B) Correlograma de parámetros funcionales, antropométricos, redox y la edad medidas en el momento POST intervención. Corr = indicador de valor de correlación.

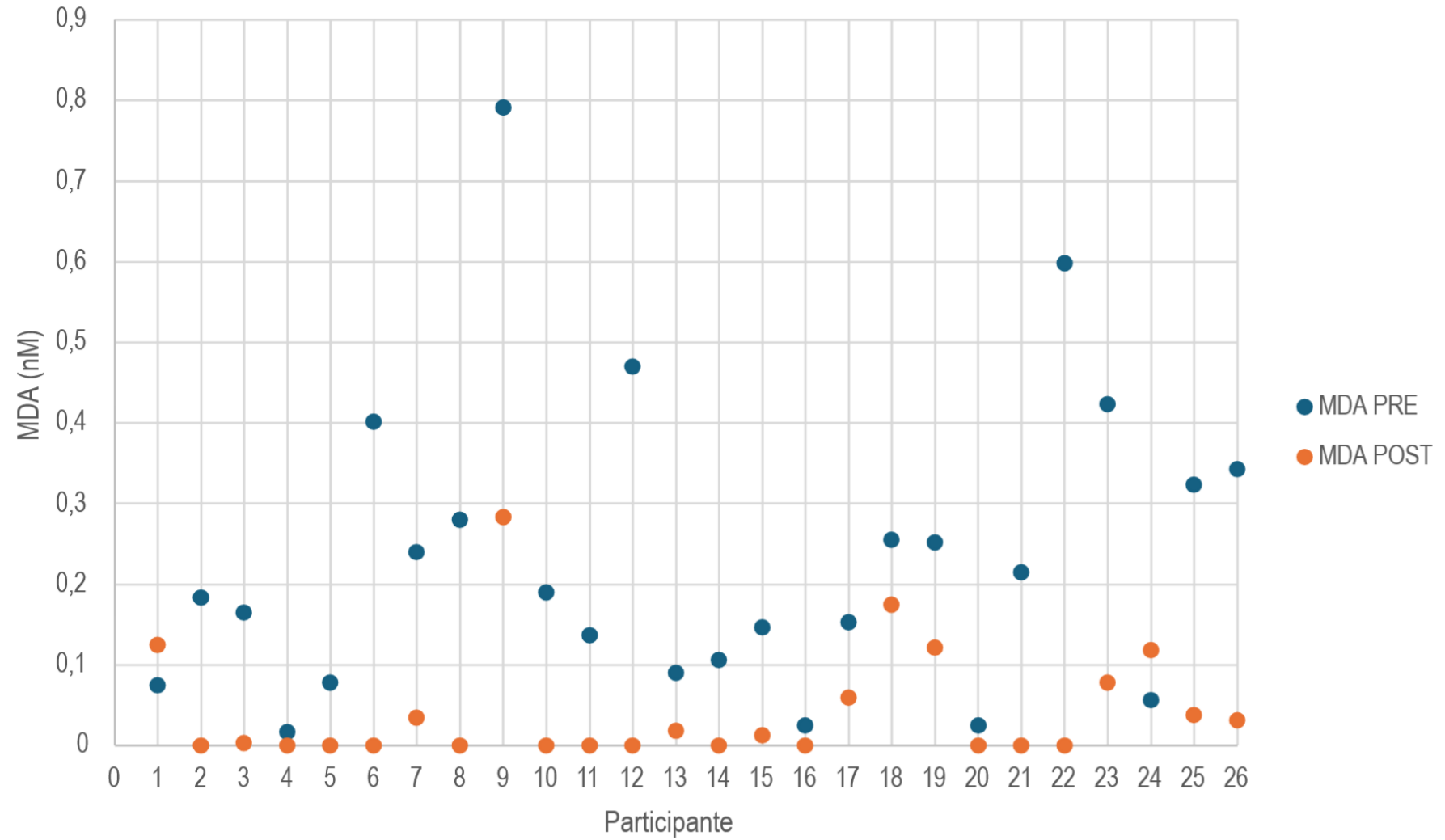


Figura 4: Gráfico de puntos para MDA pre y post intervención según participante.

12. DISCUSIÓN.

El protocolo de ejercicio físico VIVIFRAIL[©] mostró resultados positivos y significativos en diversos parámetros evaluados a personas mayores, correspondientes a las evaluaciones REDOX, funcionales y antropométricas. A continuación, se interpretan los resultados principales, relacionándolos con el marco teórico y las implicancias para futuras investigaciones.

12.1 IMPACTO EN REDOX.

Se conoce que un aumento de niveles de MDA, implica que existen procesos de lipoperoxidación en tejidos del organismo, debido a que las reacciones de los productos de peroxidación lipídica conducen a la síntesis de aldehídos, como el MDA. Estos productos de lipoperoxidación pueden causar daño del ADN por ROS, además de ser citotóxicos, mutagénicos y cancerígenos. La peroxidación lipídica afecta a todas las membranas celulares provocando daños y pérdida de función (Tejchman et al., 2021).

Tras la intervención, se observó una reducción significativa en los niveles de MDA, comprobando el efecto antioxidante a nivel de lípidos del protocolo VIVIFRAIL[©]. Esto fue especialmente notable en los grupos Sobrepeso y Obeso ($p < 0,01^{**}$), lo que se podría deber a que individuos con mayor cantidad de tejido adiposo predisponen sufrir un mayor nivel de lipoperoxidación, tal que serían quienes más se beneficiarían frente a una disminución del daño oxidativo en lípidos. Existen estudios que demuestran un aumento del estrés oxidativo en individuos obesos, evidenciado por un aumento significativo del MDA sérico. Este hallazgo se ha observado en grupos de obesos con y sin insulinoresistencia, sin alteraciones clínicas ni metabólicas, lo que sugiere que el estrés oxidativo podría ser una complicación inicial de la obesidad (Ryder et al., 2015). Estos resultados son coherentes con investigaciones previas que vinculan el ejercicio regular con una menor producción de radicales libres y un fortalecimiento de los sistemas de defensa antioxidante (Lesmana et al., 2022; Thirupathi & de Souza, 2017). Mozaffaritarab et al. (2024) plantearon que la activación de antioxidantes como la SOD y la GPx, mediada por PGC-1 α y regulada por la SIRT1 y la AMPK, contribuye a este efecto recién mencionado. Es por ello que es pertinente medir

estas variables de defensa antioxidante para integrarlas en la discusión, las cuales están siendo medidas por el equipo investigador durante la producción de esta tesis.

12.2 MEJORA DE LA FUERZA, POTENCIA Y EQUILIBRIO DINÁMICO.

Los resultados evidencian mejoras significativas en pruebas como el TUG, el 5-STS y HGS, que reflejan incrementos en la agilidad, equilibrio dinámico, fuerza general y potencia de los miembros inferiores. El tiempo necesario para completar el test TUG disminuyó significativamente en la muestra y en 2 sub-grupos (Muestra completa: $p < 0,001^{***}$; Normopeso: $p < 0,05^*$; Sobrepeso: $p < 0,05^*$). Además, considerando el aumento de PMR ($p < 0,001^{***}$) indica una mejora en la movilidad dinámica y funcionalidad de los participantes, aportando a la disminución del riesgo de caídas. Esto concuerda con estudios previos que han asociado programas de ejercicio estructurado con mejoras en la independencia funcional y reducción del riesgo de caídas en esta población (Angulo et al., 2020; Buendía-Romero et al., 2020; de Mello et al., 2019).

Cabe destacar que HGS, además de ser un predictor de la fuerza muscular global, tiene un valor clínico para el diagnóstico de sarcopenia y fragilidad y corresponde a un predictor significativo de mortalidad (Musalek & Kirchengast, 2017), por lo que los cambios positivos en HGS aportarían a disminuir riesgo de sarcopenia, fragilidad y mortalidad.

12.3 INCREMENTO EN LA CAPACIDAD CARDIORESPIRATORIA.

La capacidad de ejercicio puede verse reducida en múltiples afecciones de salud y con el envejecimiento. La prueba de caminata de 6 minutos (6MWT) es utilizada con el fin de cuantificar, de manera sencilla, la esta capacidad cardiorrespiratoria y es probablemente la más establecida de estas pruebas en el uso clínico. En relación a esto, Bohannon et al. (2017), indican que un cambio de 14,0 a 30,5 metros en 6MWD puede ser clínicamente importante en múltiples grupos de pacientes. Dado lo anterior, el aumento significativo post intervención en la distancia recorrida en 6MWD ($p < 0,001^{***}$), además de implicar un impacto positivo en la aptitud cardiorrespiratoria de los participantes, concuerda con un

cambio clínicamente importante, incluyendo a todos los grupos por IMC, presentando un aumento de 31,73 m, 34,13 m, 22,2 m y 41,25 m en muestra total, grupo normopeso, sobrepeso y obeso respectivamente.

Adicionalmente, el parámetro 6MWDpred, que nos da una perspectiva más enriquecedora sobre la calidad del desempeño de los participantes, en función de valores predichos para cada individuo, mostró una mejora del $90,64 \pm 8,63 \%$ al $96,7 \pm 9,55 \%$ ($p < 0,001^{***}$), indicando que la aptitud cardiorrespiratoria de los participantes tras la intervención se asemeja mejor a la de individuos sanos de misma edad. Esto refuerza la utilidad del ejercicio multicomponente de VIVIFRAIL© en la mejora de indicadores de calidad de vida.

12.4 MEJORA PARÁMETROS MUSCULARES Y CAMBIOS ANTROPOMÉTRICOS.

Al no observarse cambios significativos en los parámetros ecográficos (Non-con FT, Con FT, Non-con MT y Con MT), se interpreta que se ha mantenido la integridad de los tejidos musculares, a pesar de los procesos sarcopénicos asociados al envejecimiento, tal como propone De mello et al. (2019). Este hallazgo, además, se relaciona con un aumento significativo en el Índice de Calidad Muscular (MQI) en todos los grupos analizados, con incrementos promedio que oscilan entre el 27% y el 35%, de acuerdo con la categorización previa del IMC. Estos resultados sugieren una mejora en la funcionalidad de la musculatura del muslo, sin una evidente hipertrofia, lo que podría tener implicaciones positivas en la capacidad funcional general de los individuos estudiados también consistente con De mello et al, 2019. Se considera también que la medición ultrasonográfica de medición muscular es un potente indicador de sarcopenia en personas con patologías de DM (Simó-Servat et al, 2023) e insuficiencia cardíaca (Fuentes-Abolafio et al, 2022), de esta manera al contrastar un entrenamiento de fuerza orientado a mayores cargas este sí presenta diferencias significativas con respecto al aumento del grosor muscular frente a la técnica antes mencionada(Wijntjes et al, 2020), lo que sugiere que frente a un aumento de cargas al Protocolo VIVIFRAIL© podría aumentar el componente de hipertrofia en las personas mayores.

Si bien no se observaron cambios significativos en los parámetros ecográficos frente a la intervención, se logró observar una correlación fuerte entre Con MT-

HGS ($R = 0,64$, $p < 0,001^{***}$), TUG-Non Con MT ($r = -0,53$, $p < 0,01^{**}$) y 6MWD-Non Con MT ($r = 0,54$, $p < 0,01^{**}$), lo que apoya la idea de que mejoras en la prensión manual, potencia de miembros inferiores y aptitud cardiorrespiratoria pueden ser evidenciables y correlacionables con mejoras en grosor de musculatura periférica, atribuibles a una adaptación positiva frente al ejercicio físico.

12.5 LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.

A pesar de los hallazgos positivos, se identificaron varias limitaciones. El reducido tamaño muestral ($n = 26$) dificulta la generalización de los resultados y su extrapolación a la población chilena. La ausencia de medición de variables cualitativas impidió medir el impacto integral de la intervención. Por último, el tiempo limitado del estudio restringió la posibilidad de investigar otras variables relevantes, lo que sugiere la necesidad de futuros estudios más amplios y prolongados.

Algunas recomendaciones incluyen ampliar el tamaño de la muestra y aplicar diseños de estudio más robustos, con muestras aleatorizadas y grupos de control, además de explorar el impacto a largo plazo de esta y otras intervenciones físicas similares, con el fin de obtener una evidencia más sólida sobre los efectos de este tipo de intervenciones. Por otro lado, sería relevante considerar variables psicológicas, sociales y nutricionales, así como marcadores inflamatorios y de redox en línea blanca, incluidos las enzimas antioxidantes, para evaluar cómo el ejercicio influye en el bienestar integral, el envejecimiento y el estado inflamatorio en personas mayores. Cabe señalar que, al momento de la publicación, las enzimas antioxidantes Catalasa y Superóxido dismutasa estaban siendo medidas, razón por la cual no pudieron ser incluidas en este estudio.

13. CONCLUSIÓN.

El protocolo de ejercicio basado en VIVIFRAIL© a nivel REDOX, generó una reducción significativa del daño oxidativo por lipoperoxidación, evidenciado en los niveles de MDA, especialmente en los grupos Sobrepeso y Obeso.

A nivel funcional, la intervención fue asociada a una mejora en la medición de HGS, el cual es un predictor de fuerza muscular global y riesgo de mortalidad, también hubo un aumento de la potencia de miembros inferiores por la disminución en el tiempo requerido para completar 5-STS y por consiguiente un aumento de PMR en los grupos Normopeso, Sobrepeso y Obeso, además de una mejora en el equilibrio dinámico por la disminución en el tiempo de ejecución de TUG en grupos de Normopeso y Sobrepeso. También, se generaron cambios en la aptitud cardiorrespiratoria, dado por un aumento significativo de los metros recorridos en 6MWT en los grupos de Normopeso, Sobrepeso y Obeso, lo que se condice con el aumento de 6MWDpred en los mismos grupos e indicando un bajo riesgo de muerte por causa cardiaca. Por último, hubo un aumento significativo de la PMR en los grupos Normopeso, Sobrepeso y Obeso.

A nivel antropométrico, no hubo cambios significativos en las variables ecográficas, sin embargo se encontró una mejora significativa en MQI en los grupos Normopeso, Sobrepeso y Obeso, además de que se logró observar una correlación fuerte entre Con MT-HGS, TUG-Non Con MT y 6MWD-Non Con MT post intervención.

En resumen, el estudio demuestra que un protocolo de ejercicio físico basado en el programa VIVIFRAIL© es efectivo en la mejora de la funcionalidad física, reducción del estrés oxidativo y aptitud cardiorrespiratoria en personas mayores. De esta forma, este tipo de intervención se presenta como una alternativa viable para la prevención y promoción de salud en la población de personas mayores, aportando al envejecimiento saludable. Estos hallazgos respaldan la inclusión del ejercicio físico, especialmente basado en VIVIFRAIL©, en programas de salud pública enfocados en el envejecimiento activo y salud.

14. BIBLIOGRAFÍA.

1. Aebi, H. (1984) Catalase in vitro. *Methods Enzimol* 105:121–126.
2. Alcazar, J., Losa-Reyna, J., Rodriguez-Lopez, C., Alfaro-Acha, A., Rodriguez-Mañas, L., Ara, I., García-García, F. J., & Alegre, L. M. (2018). The sit-to-stand muscle power test: An easy, inexpensive and portable procedure to assess muscle power in older people. *Experimental Gerontology*, 112, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.08.006>
3. Angulo, J., El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., & Rodríguez-Mañas, L. (2020). Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *REDOX Biology*, 35(101513), 101513. <https://doi.org/10.1016/j.REDOX.2020.101513>
4. Arango Rincón, J. C., Gámez Díaz, L. Y., & López Quintero, J. Á. (2010). NADPH oxidase system: new challenges and perspectives. *Iatreia*, 23(4), 362-372. *oxide synthase: the influence of cofactors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95: 9220–9225
5. Belenguer-Varea, Á., Tarazona-Santabalbina, F. J., Avellana-Zaragoza, J. A., Martínez-Reig, M., Mas-Bargues, C., & Inglés, M. (2020). Oxidative stress and exceptional human longevity: Systematic review. *Free Radical Biology & Medicine*, 149, 51–63. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.019>
6. Buendía-Romero, Á., García-Conesa, S., Pallarés, J.G. & Courel-Ibáñez, J. (2020). Effects of a 4-week multicomponent exercise program (Vivifrail) on physical frailty and functional disability in older adults living in nursing homes. *Cuadernos de Psicología del Deporte*, 20(3), 75-81
7. Bohannon, R. W. (2015). Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(5), 465-470. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000202>
8. Bohannon, R. W., & Crouch, R. (2017). Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, 23(2), 377–381. <https://doi.org/10.1111/jep.12629>
9. Caballero-García, A., Pascual-Fernández, J., Noriega-González, D. C., Bello, H. J., Pons-Biescas, A., Roche, E., & Córdova-Martínez, A. (2021). L-Citrulline Supplementation and Exercise in the Management of Sarcopenia. *Nutrients*, 13(9), 3133. <https://doi.org/10.3390/nu13093133>
10. Carrillo-Cervantes, A. L., Medina-Fernández, I. A., Sánchez-Sánchez, D. L., Cortez-González, L. C., Medina-Fernández, J. A., & Cortes-Montelongo, D. B. (2022). Sarcopenia como factor predictor de dependencia y funcionalidad en adultos mayores mexicanos. *Index de*

- enfermería, 31(3), 170–174.
11. Casas-Herrero, Á., Sáez de Asteasu, M. L., Antón-Rodrigo, I., Sánchez-Sánchez, J. L., Montero-Odasso, M., Marín-Epelde, I., Ramón-Espinoza, F., Zambom-Ferraresi, F., Petidier-Torregrosa, R., Elexpuru-Estomba, J., Álvarez-Bustos, A., Galbete, A., Martínez-Velilla, N., & Izquierdo, M. (2022). Effects of VIVIFRAIL multicomponent intervention on functional capacity: a multicentre, randomized controlled trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(2), 884–893. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12925>
 12. Chen H. Y. (2019). Why the Reactive Oxygen Species of the Fenton Reaction Switches from Oxoiron(IV) Species to Hydroxyl Radical in Phosphate Buffer Solutions? A Computational Rationale. *ACS omega*, 4(9), 14105–14113. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02023>
 13. Chen, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Chou, M. Y., Iijima, K., Jang, H. C., Kang, L., Kim, M., Kim, S., Kojima, T., Kuzuya, M., Lee, J. S. W., Lee, S. Y., Lee, W. J., Lee, Y., Liang, C. K., Lim, J. Y., Lim, W. S., Peng, L. N., ... Arai, H. (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(3), 300–307.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
 14. Chen, M., Wang, Y., Deng, S., Lian, Z., & Yu, K. (2022). Skeletal muscle oxidative stress and inflammation in aging: Focus on antioxidant and anti-inflammatory therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 964130. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.964130>
 15. Chianca, V., Albano, D., Messina, C., Gitto, S., Ruffo, G., Guarino, S., Del Grande, F., & Sconfienza, L. M. (2022). Sarcopenia: imaging assessment and clinical application. *Abdominal radiology (New York)*, 47(9), 3205–3216. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03294-3>
 16. Demirci-Çekiç, S., Özkan, G., Avan, A. N., Uzunboy, S., Çapanoğlu, E., & Apak, R. (2022). Biomarkers of oxidative stress and antioxidant defense. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 209(114477), 114477. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114477>
 17. de Mello, R. G. B., Dalla Corte, R. R., Gioscia, J., & Moriguchi, E. H. (2019). Effects of Physical Exercise Programs on Sarcopenia Management, Dynapenia, and Physical Performance in the Elderly: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Journal of aging research*, 2019, 1959486. <https://doi.org/10.1155/2019/1959486>
 18. El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Sosa, P., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2022). Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8713. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23158713>
 19. Enright, P. L., & Sherrill, D. L. (1998). Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical*

- care medicine, 158(5 Pt 1), 1384–1387.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
20. Evans, J. L., Maddux, B. A., & Goldfine, I. D. (2005). The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxidants & redox signaling*, 7(7-8), 1040–1052. <https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1040>
21. Esterbauer, KH., Cheeseman, MU., Dianzani, G., Slater, TF. (1982), Separation and characterization of the aldehydic products of lipid peroxidation stimulated by ADP-Fe²⁺ in rat liver microsomes. *Biochem J*, 208(1), 129–140.
22. Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
23. Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature reviews. Drug discovery*, 20(9), 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
24. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P. *et al.* Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* **14**, 576–590 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
25. Frijhoff, J., Winyard, P. G., Zarkovic, N., Davies, S. S., Stocker, R., Cheng, D., Knight, A. R., Taylor, E. L., Oettrich, J., Ruskovska, T., Gasparovic, A. C., Cuadrado, A., Weber, D., Poulsen, H. E., Grune, T., Schmidt, H. H., & Ghezzi, P. (2015). Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling*, 23(14), 1144–1170. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6317>
26. Fuentes-Abolafio, I. J., Bernal-López, M. R., Gómez-Huelgas, R., Ricci, M., Cuesta-Vargas, A. I., & Pérez-Belmonte, L. M. (2022). Relationship between quadriceps femoris muscle architecture and muscle strength and physical function in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Scientific reports*, 12(1), 21660. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26064-7>
27. Fridovich, I. (1994) Superoxide radical and superoxide dismutase, *Ann. Rev. Biochem*, 64, 97-112.
28. García-Sánchez A, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG. The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul 23;2020:2082145. doi: 10.1155/2020/2082145. PMID: 32774665; PMCID: PMC7396016.
29. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England), 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)
30. Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M. D.

- M., Lima, A. R. R., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, 8(12), 20428–20440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14670>
31. Gorni, D., & Finco, A. (2020). Oxidative stress in elderly population: A prevention screening study. *Aging medicine (Milton (N.S.W))*, 3(3), 205–213. <https://doi.org/10.1002/agm2.12121>
 32. Guo, J., Huang, X., Dou, L. et al. Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments. *Sig Transduct Target Ther* 7, 391 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
 33. Guyatt, G. H. et al. The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can. Med. Assoc. J.* 132(8), 919 (1985).
 34. Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., Pramodh, S., et al. (2022). Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*, 11(3), 552. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cells11030552>
 35. Hewitt, O.H., Degnan, S.M. Antioxidant enzymes that target hydrogen peroxide are conserved across the animal kingdom, from sponges to mammals. *Sci Rep* 13, 2510 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29304-6>
 36. Hernández R. , (2014). Metodología de la investigación 6ta edición. Mexico: Mc Graw Hill.
 37. Heinecke JW, Li W, Francis GA, Goldstein JA. (1993). Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *J. Clin. Invest.* 91:2866-72.
 38. Hille R. (2023). Xanthine Oxidase-A Personal History. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(4), 1921. <https://doi.org/10.3390/molecules28041921>
 39. Instituto Nacional de Estadísticas. (2018, diciembre). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050. Instituto Nacional de Estadísticas. https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/publicaciones-y-anuarios/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion-2017_s%C3%ADntesis.pdf?sfvrsn=c623983e_63%B3n-1992-2050_base-2017_s%C3%ADntesis.pdf?sfvrsn=c623983e_6
 40. Izquierdo, M., Rodríguez-Mañas, L., & Sinclair, A. J. (2016). What is new in exercise regimes for frail older people — How does the Erasmus Vivifrail Project take us forward? *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(7), 736–737. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0702-5>
 41. Izquierdo, M. (2017). *Programa multicomponente de ejercicio físico para la prevención de la fragilidad y el riesgo de caídas*. 2017. <https://vivifrail.com/wp-content/uploads/2019/11/VIVIFRAILESP-Interactivo.pdf>
 42. Izquierdo, M. (2019). Prescripción de ejercicio físico. El programa Vivifrail como modelo. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*.

- <https://doi.org/10.20960/nh.02680>
43. Jackson, M. J., Pollock, N., Staunton, C., Jones, S., & McArdle, A. (2022). REDOX Control of Signalling Responses to Contractile Activity and Ageing in Skeletal Muscle. *Cells*, 11(10), 1698. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cells11101698>
 44. Jiménez, R. T., y Puig, J. G. (2002). Disfunción endotelial e hiperuricemia: papel de la enzima xantina oxidasa. *Revista Clínica Española*, 202(10), 549-551.
 45. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. (1999). Oxidative stress and diabetes mellitus. Pathogenesis of long-term complications. *Eur. J. Intern. Med.*10:9-19.
 46. Langen, R., Korn, S., & Wouters, E. F. (2003). ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radical Biology & Medicine*, 35(3), 226-235. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(03\)00316-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(03)00316-2)
 47. Levine, R. L., Garland, D., Oliver, C. N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A. G., & Stadtman, E. R. (1990). [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, 186, 464-478.
 48. Lesmana, R., Parameswari, C., Mandagi, G. F., Wahyudi, J. F., Permana, N. J., Radhiyanti, P. T., & Gunadi, J. W. (2022). The role of exercise-induced reactive oxygen species (ROS) hormesis in aging: Friend or foe. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 56(6), 692–706. <https://doi.org/10.33594/000000594>
 49. Lee, S. Y. (2021). Handgrip strength: An irreplaceable indicator of muscle function. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 45(3),167–169. <https://doi.org/10.5535/arm.21106>
 50. Li, X., Li, C., Zhang, W. *et al.* Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies. *Sig Transduct Target Ther* 8, 239 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01502-8>
 51. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
 52. Liochev S.I., Fridovich I. (2002). The Haber-Weiss cycle - 70 years later: an alternative view, *Redox report*. 7: 55–57.
 53. Lizama-Pérez, R., Chirisa-Ríos, L. J., Contreras-Díaz, G., Jerez-Mayorga, D., Jiménez-Lupián, D., & Chirisa-Ríos, I. J. (2023). Effect of sit-to-stand-based training on muscle quality in sedentary adults: a randomized controlled trial. *PeerJ*, 11, e15665. <https://doi.org/10.7717/peerj.15665>
 54. Martínez de Toda, I., Ceprián, N., Díaz-Del Cerro, E., & De la Fuente, M. (2021). The role of immune cells in oxi-inflamm-aging. *Cells (Basel, Switzerland)*, 10(11), 2974. <https://doi.org/10.3390/cells10112974>
 55. Martínez de Toda, I., Vida, C., Garrido, A., & De la Fuente, M. (2019).

- Redox parameters as markers of the rate of aging and predictors of lifespan. *The Journals of Gerontology: Series A*. doi:10.1093/gerona/glz033
56. Martínez-Sanguinetti, María Adela, Leiva-Ordoñez, Ana María, Petermann-Rocha, Fanny, & Celis-Morales, Carlos. (2021). ¿Cómo ha cambiado el perfil epidemiológico en Chile en los últimos 10 años?. *Revista médica de Chile*, 149(1), 149-152. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872021000100149>
 57. Mas-Bargues, C., García-Domínguez, E., & Borrás, C. (2022). Recent Approaches to Determine Static and Dynamic Redox State-Related Parameters. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11(5), 864. <https://doi.org/10.3390/antiox11050864>
 58. Mikel Izquierdo, Alvaro Casas-Herrero, Fabricio Zambom-Ferraresi, Nicolás Martínez-Velilla, Cristina Alonso-Bouzón, Leocadio Rodríguez-Mañas. VIVIFRAIL MULTI-COMPONENT PHYSICAL TRAINING PRESCRIPTION GUIDE
 59. Mikel Izquierdo. Programa multicomponente de ejercicio físico para la prevención de la fragilidad y el riesgo de caídas. 2017 ISBN: 978-84-617-9444-7
 60. Mitra, S., Nguyen, L. N., Akter, M., Park, G., Choi, E. H., & Kaushik, N. K. (2019). Impact of ROS Generated by Chemical, Physical, and Plasma Techniques on Cancer Attenuation. *Cancers*, 11(7), 1030. <https://doi.org/10.3390/cancers11071030>
 61. Mozaffaritarab, S., Koltai, E., Zhou, L. et al. PGC-1 α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. *J Physiol Biochem* (2024). <https://doi.org/10.1007/s13105-024-01006-1>
 62. Murray, C. (1994). "Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years." *Bulletin of the World Health Organization* 72(3): 429-445
 63. Musalek, C., & Kirchengast, S. (2017). Grip strength as an indicator of health-related quality of life in old age—A pilot study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(12), 1447. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121447>
 64. Muzembo, B. A., Nagano, Y., Eitoku, M., Ngatu, N. R., Matsui, T., Bhatti, S. A., Hirota, R., Ishida, K., & Sukanuma, N. (2014). A cross-sectional assessment of oxidative DNA damage and muscle strength among elderly people living in the community. *Environmental health and preventive medicine*, 19(1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/s12199-013-0350-x>
 65. Oblak, L., Van Der Zaag, J., Higgins-Chen, A., Levine, M. E., & Boks, M. P. (2021). A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Research Reviews*, 69, 101348. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101348>
 66. Organización Mundial de la Salud. (2022, 1 de octubre). Envejecimiento y salud. Organización Mundial de la Salud.

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
67. Osses A, R., Yáñez, J., V., Barría P, P., Palacios M, S., Dreyse D, J., Díaz P, O., & Lisboa B, C. (2010). Prueba de caminata en seis minutos en sujetos chilenos sanos de 20 a 80 años. *Revista Medica de Chile*, 138(9). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872010000900006>
68. Ren JX, Li C, Yan XL, Qu Y, Yang Y, Guo ZN. Crosstalk between Oxidative Stress and Ferroptosis/Oxytosis in Ischemic Stroke: Possible Targets and Molecular Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 May 11;2021:6643382. doi: 10.1155/2021/6643382. PMID: 34055196; PMCID: PMC8133868.
69. Rodrigues, L. P., Teixeira, V. R., Alencar-Silva, T., Simonassi-Paiva, B., Pereira, R. W., Pogue, R., & Carvalho, J. L. (2021). Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 59, 9–21. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.01.006
70. Romay, C., Pascual, C., Lissi, E.A. (1996). The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz. J. Med. Biol.* 29, 175-183.
71. Ryder, E., Pedrañez, A., Vargas, R., Peña, C., Fernandez, E., Diez-Ewald, M., & Mosquera, J. (2015). Increased proinflammatory markers and lipoperoxidation in obese individuals: Inicial inflammatory events?. *Diabetes & metabolic syndrome*, 9(4), 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.022>
72. Sánchez-Sánchez, J. L., de Souto Barreto, P., Antón-Rodrigo, I., Ramón-Espinoza, F., Marín-Epelde, I., Sánchez-Latorre, M., Moral-Cuesta, D., & Casas-Herrero, Á. (2022). Effects of a 12-week Vivifrail exercise program on intrinsic capacity among frail cognitively impaired community-dwelling older adults: secondary analysis of a multicentre randomised clinical trial. *Age and Ageing*, 51(12). <https://doi.org/10.1093/ageing/afac303>
73. Salehi, B., Martorell, M., Arbiser, J. L., Sureda, A., Martins, N., Maurya, P. K., Sharifi-Rad, M., Kumar, P., & Sharifi-Rad, J. (2018). Antioxidants: Positive or Negative Actors?. *Biomolecules*, 8(4), 124. <https://doi.org/10.3390/biom8040124>
74. Sies, H., Jones, D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 363–383 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
75. Seyedsadjadi, N., & Grant, R. (2020). The Potential Benefit of Monitoring Oxidative Stress and Inflammation in the Prevention of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(1), 15. <https://doi.org/10.3390/antiox10010015>
76. Silva, L. A. D., Tortelli, L., Motta, J., Menguer, L., Mariano, S., Tasca, G., Silveira, G. B., Pinho, R. A., & Silveira, P. C. L. (2019). Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 74, e322. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e322>

77. Simó-Servat, A., Guevara, E., Perea, V., Alonso, N., Quirós, C., Puig-Jové, C., & Barahona, M.-J. (2023). Role of muscle ultrasound for the study of frailty in elderly patients with diabetes: A pilot study. *Biology*, 12(6), 884. <https://doi.org/10.3390/biology12060884>
78. Shih, Y., Cooke, M. S., Pan, C., Chao, M., & Hu, C. (2019). Clinical relevance of guanine-derived urinary biomarkers of oxidative stress, determined by LC-MS/MS. *Redox Biology*, 20, 556-565. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.016>
79. Steinberg, G.R., Carling, D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 18, 527–551 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0019-2>
80. Somogyi, A., Rosta, K., Pusztai, P., Tulassay, Z., & Nagy, G. (2007). Antioxidant measurements. *Physiological measurement*, 28(4), R41–R55. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/4/R01>
81. Sousa-Santos, A. R., & Amaral, T. F. (2017). Differences in handgrip strength protocols to identify sarcopenia and frailty - a systematic review. *BMC geriatrics*, 17(1), 238. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0625-y>
82. Tauffenberger, A., & Magistretti, P. J. (2021). Reactive oxygen species: Beyond their reactive behavior. *Neurochemical Research*, 46(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03208-7>
83. Tejchman, K., Kotfis, K., & Sieńko, J. (2021). Biomarkers and mechanisms of oxidative stress—last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8010. <https://doi.org/10.3390/ijms22158010>
84. Triola, M. F. (2004). *Estadística*. Mexico: Pearson Educación.
85. Thirupathi, A., de Souza, C.T. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem* 73, 487–494 (2017). <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0576-y>
86. Tornero-Quiñones, I., Sáez-Padilla, J., Espina Díaz, A., Abad Robles, M. T., & Sierra Robles, Á. (2020). Functional ability, frailty and risk of falls in the elderly: Relations with autonomy in daily living. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(3), 1006. <https://doi.org/10.3390/ijerph17031006>
87. Turney, S. (2023, 22 de junio). *Central Limit Theorem | Formula, Definition & Examples*. Scribbr. <https://www.scribbr.com/statistics/central-limit-theorem/>
88. Vezzoli, Mrakic-Spota, Montorsi, Porcelli, Vago, Cereda, Longo, Maggio, & Narici. (2019). Moderate intensity resistive training reduces oxidative stress and improves muscle mass and function in older individuals. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(10), 431. <https://doi.org/10.3390/antiox8100431>
89. Vivifrail – Exercise for elderly adults. (s/f). Vivifrail.com. Recuperado el 5 de noviembre de 2023, de <https://vivifrail.com>

90. Voskuil, C., Dudar, M., Zhang, Y., & Carr, J. (2023). Skeletal Muscle Ultrasonography and Muscle Fitness Relationships: Effects of Scanning Plane and Echogenicity Correction. *Muscles*, 2(2), 109–118. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/muscles2020010>
91. Vasquez–Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, and Pritchard KA, Jr. (1998). Superoxide generation by endothelial nitric
92. Wijntjes, J., & Van Alfen, N. (2020). Muscle ultrasound: Present state and future opportunities. *Muscle & Nerve*, 63(4), 455-466. <https://doi.org/10.1002/mus.270>
93. Yáñez-Yáñez, R., & Cigarroa, I. (2021). Sarcopenia: una condición evitable en las personas mayores, y un desafío para la próxima década. *Revista Medica de Chile*, 149(12), 1817–1818. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872021001201817>
94. Yuan, S., & Larsson, S. C. (2023). Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 144(155533), 155533. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155533>

15. ANEXOS

Anexo 1. Variables redox, funcionales y antropométricas, pre v/s post intervención en individuos normopesos.

		NORMOPESO PRE		NORMOPESO POST		Dif. intragrupo
		Media ± SD	mediana	Media ± SD	mediana	p-value
REDOX	MDA (nM)	0,16 ± 0,13	0,11	0,05 ± 0,06	0,03	0,078
	HGS (kg)	16,75 ± 4,13	17,00	19 ± 3,38	18,00	0,057
	UGS (m/s)	1,24 ± 0,27	1,20	1,32 ± 0,35	1,21	0,353
	FGS (m/s)	1,8 ± 0,57	1,65	1,92 ± 0,29	1,88	0,313
	TUG (s)	7,78 ± 1,08	7,62	6,65 ± 0,59	6,60	p < 0,05 (*)
FUNCIONALES	6MWD (m)	486,75 ± 59,46	498,00	520,88 ± 80,26	543,00	p < 0,05 (*)
	6MWDpred (%)	92,75 ± 8,13	93,09	99,47 ± 12,38	100,86	p < 0,05 (*)
	5-STTS (s)	7,22 ± 1,07	7,11	5,54 ± 0,58	5,46	p < 0,01 (**)
	V4m (m/s)	1,25 ± 0,27	1,26	1,24 ± 0,19	1,23	0,833
	V6m (m/s)	1,37 ± 0,25	1,38	1,45 ± 0,29	1,49	0,461
	PMR (W/kg)	3,9 ± 0,61	3,86	5,03 ± 0,51	5,04	p < 0,01 (**)
ANTROPOMÉTRICAS	Peso (kg)	52,55 ± 5,78	54,05	52,71 ± 5,35	53,25	0,547
	IMC (kg/m ²)	21,89 ± 1,54	22,12	21,97 ± 1,43	22,26	0,547
	Non-con FT (cm)	0,81 ± 0,16	0,79	0,79 ± 0,17	0,78	0,641
	Con FT (cm)	0,72 ± 0,14	0,74	0,74 ± 0,14	0,73	0,250
	Non-con MT (cm)	1,99 ± 0,46	2,17	1,89 ± 0,45	1,67	0,844
	Con MT (cm)	2,01 ± 0,46	1,83	1,92 ± 0,44	1,78	0,195
	MQI (W)	269,08 ± 53,52	243,08	346,33 ± 37,61	353,04	p < 0,01 (**)

Notas. SD = Desviación estándar. MDA = malondialdehído. HGS = Hand grip strength. UGS = Usual gait speed. FGS = Fast gait speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking distance. 6MWDpred = porcentaje del valor predicho para distancia recorrida en 6-Minute Walking test. 5-STTS = 5-Sit to Stand. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. IMC = índice de masa corporal. PMR = potencia media relativa. Non-con = Non-contraction muscle situation. FT = Subcutaneous fat tissue thickness. Con = Contraction muscle situation. MT = Muscle thickness. MQI = Muscle quality index. * = Nivel de significancia estadística con p < 0,05. ** = Nivel de significancia estadística con p < 0,01. n = 8.

Anexo 2. Variables redox, funcionales y antropométricas, pre v/s post intervención en individuos sobrepesos.

		SOBREPESO PRE		SOBREPESO POST		Dif. intragrupo
		Media \pm SD	mediana	Media \pm SD	mediana	p-value
REDOX	MDA (nM)	0,32 \pm 0,23	0,25	0,04 \pm 0,09	0	p < 0,01 (**)
	HGS (kg)	21,4 \pm 4,22	20	24 \pm 5,89	23	0,053
	UGS (m/s)	1,24 \pm 0,22	1,3	1,3 \pm 0,14	1,28	0,635
	FGS (m/s)	1,79 \pm 0,23	1,77	1,86 \pm 0,16	1,9	0,262
	TUG (s)	7,77 \pm 1,07	7,29	6,89 \pm 0,72	6,97	p < 0,05 (*)
FUNCIONALES	6MWD (m)	477,9 \pm 48,46	480	500,1 \pm 53,72	513	p < 0,05 (*)
	6MWDpred (%)	92,54 \pm 8,01	96,31	96,71 \pm 8,58	98,94	p < 0,05 (*)
	5-STTS (s)	8,26 \pm 1,66	8,34	6,31 \pm 1,43	5,85	p < 0,01 (**)
	V4m (m/s)	1,23 \pm 0,22	1,23	1,17 \pm 0,12	1,17	0,097
	V6m (m/s)	1,4 \pm 0,26	1,33	1,44 \pm 0,2	1,45	0,846
	PMR (W/kg)	3,58 \pm 0,8	3,31	4,75 \pm 1,24	4,48	p < 0,01 (**)
	Peso (kg)	68,97 \pm 6,49	69,9	68,69 \pm 7,12	69,95	0,959
ANTROPOMÉTRICAS	IMC (kg/m²)	27,99 \pm 1,22	28,33	27,86 \pm 1,49	27,84	0,846
	Non-con FT (cm)	1,02 \pm 0,36	0,97	0,99 \pm 0,31	0,99	0,557
	Con FT (cm)	0,92 \pm 0,29	0,88	0,89 \pm 0,27	0,93	0,386
	Non-con MT (cm)	1,99 \pm 0,39	1,93	1,87 \pm 0,45	1,86	0,160
	Con MT (cm)	2,2 \pm 0,39	2,15	2,27 \pm 0,47	2,12	0,695
	MQI (W)	315,87 \pm 68,03	291,52	418,07 \pm 111,86	391,03	p < 0,01 (**)

Notas. SD = Desviación estándar. MDA = malondialdehído. HGS = Hand grip strength. UGS = Usual gait speed. FGS = Fast gait speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking distance. 6MWDpred = porcentaje del valor predicho para distancia recorrida en 6-Minute Walking test. 5-STTS = 5-Sit to Stand. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. IMC = índice de masa corporal. PMR = potencia media relativa. Non-con = Non-contraction muscle situation. FT = Subcutaneous fat tissue thickness. Con = Contraction muscle situation. MT = Muscle thickness. MQI = Muscle quality index. * = Nivel de significancia estadística con $p < 0,05$. ** = Nivel de significancia estadística con $p < 0,01$. $n = 8$.

**Anexo 3. Variables redox, funcionales y antropométricas, pre v/s post
intervención en individuos obesos.**

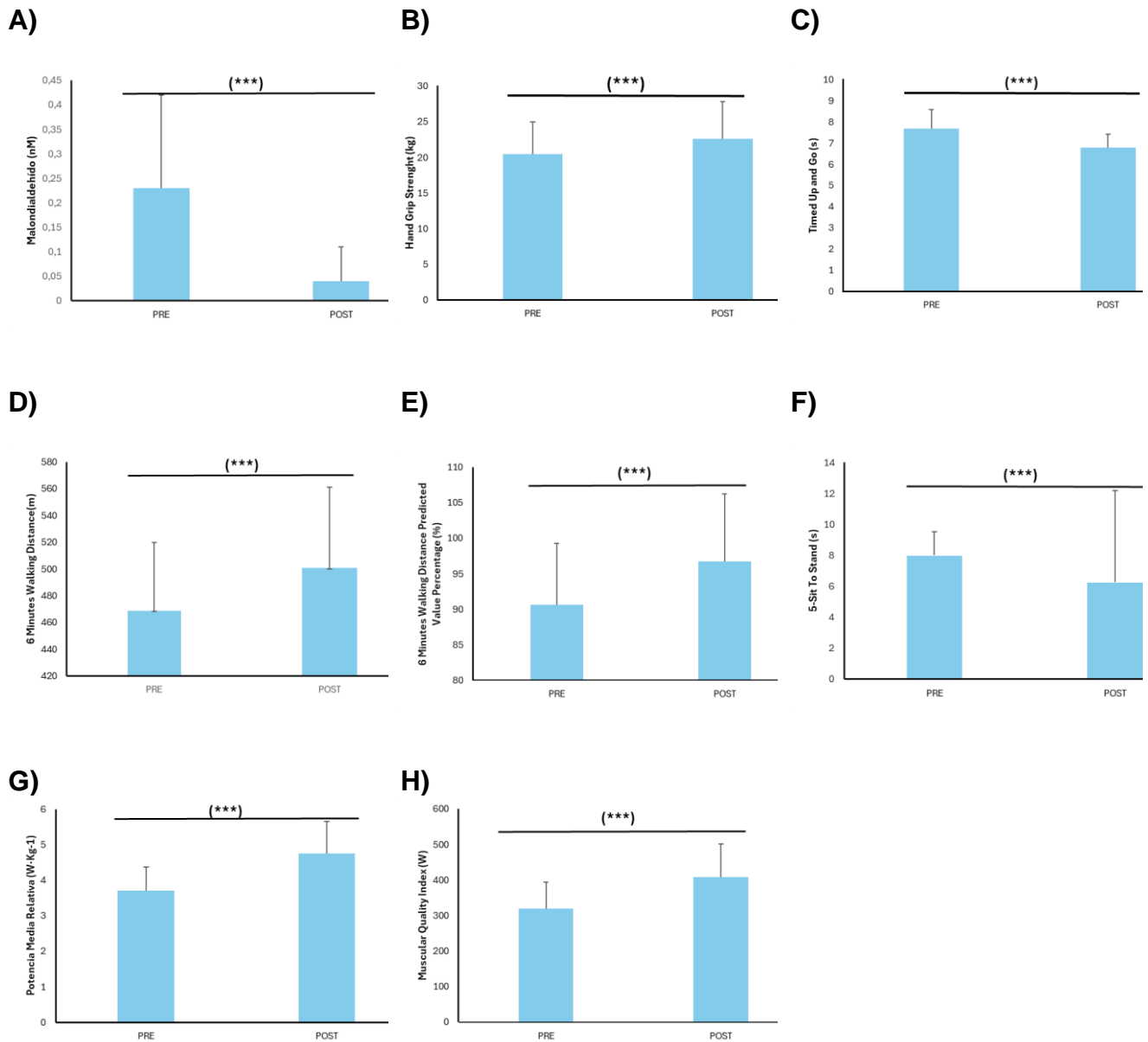
		OBESO PRE		OBESO POST		Dif. intragrupo
		Media ± SD	mediana	Media ± SD	mediana	p-value
REDOX	MDA (nM)	0,19 ± 0,14	0,17	0,04 ± 0,06	0,01	p < 0,01 (**)
	HGS (kg)	23 ± 2,83	22	24,63 ± 4,17	23,5	0,054
	UGS (m/s)	1,26 ± 0,08	1,28	1,33 ± 0,16	1,32	0,353
	FGS (m/s)	1,77 ± 0,15	1,79	1,83 ± 0,18	1,81	0,498
	TUG (s)	7,47 ± 0,48	7,55	6,79 ± 0,61	6,79	0,078
FUNCIONALES	6MWD (m)	441 ± 35,53	444	482,25 ± 44,32	471	p < 0,01 (**)
	6MWDpred (%)	86,15 ± 9,19	88,37	93,9 ± 7,76	95,27	p < 0,01 (**)
	5-STTS (s)	8,48 ± 1,6	7,94	6,96 ± 1,74	6,52	p < 0,01 (**)
	V4m (m/s)	1,21 ± 0,11	1,23	1,2 ± 0,09	1,24	0,933
	V6m (m/s)	1,46 ± 0,23	1,46	1,43 ± 0,09	1,42	0,641
	PMR (W/kg)	3,64 ± 0,64	3,56	4,47 ± 0,74	4,62	p < 0,01 (**)
ANTROPOMÉTRICAS	Peso (kg)	84,33 ± 5,05	84,5	83,55 ± 6,12	83	0,313
	IMC (kg/m²)	32,88 ± 1,84	32,09	32,56 ± 1,94	31,99	0,313
	Non-con FT (cm)	1,23 ± 0,53	1,26	1,29 ± 0,51	1,29	0,148
	Con FT (cm)	1,18 ± 0,51	1,17	1,23 ± 0,49	1,13	0,742
ANTROPOMÉTRICAS	Non-con MT (cm)	2,07 ± 0,27	2,11	2,15 ± 0,28	2,11	0,547
	Con MT (cm)	2,4 ± 0,21	2,47	2,44 ± 0,29	2,49	0,547
	MQI (W)	374,56 ± 65,51	351,61	457,48 ± 80,39	488,86	p < 0,01 (**)

Notas. SD = Desviación estándar. MDA = malondialdehído. HGS = Hand grip strength. UGS = Usual gait speed. FGS = Fast gait speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking distance. 6MWDpred = porcentaje del valor predicho para distancia recorrida en 6-Minute Walking test. 5-STTS = 5-Sit to Stand. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. IMC = índice de masa corporal. PMR = potencia media relativa. Non-con = Non-contraction muscle situation. FT = Subcutaneous fat tissue thickness. Con = Contraction muscle situation. MT = Muscle thickness. MQI = Muscle quality index. ** = Nivel de significancia estadística con $p < 0,01$. $n = 10$.

Anexo 4. Variables redox, funcionales y antropométricas, post intervención acorde a diferencias inter-grupo por IMC.

		DIFERENCIAS INTER-GRUPO POST EVALUACIÓN (p-value)		
		N-S	N-O	S-O
REDOX	MDA (nM)	0,275	0,547	0,661
	HGS (kg)	0,052	p < 0,05 (*)	0,653
	UGS (m/s)	0,722	0,875	0,656
	FGS (m/s)	0,755	0,528	0,351
	TUG (s)	0,286	0,798	0,859
FUNCIONALES	6MWD (m)	0,424	0,279	0,374
	6MWDpred (%)	0,515	0,279	0,203
	5-STTS (s)	0,360	0,052	0,360
	V4m (m/s)	0,624	0,874	0,823
	V6m (m/s)	0,824	0,752	0,894
	PMR (W/kg)	0,3154	0,1049	0,8968
	Peso (kg)	p < 0,01 (**)	p < 0,001 (***)	p < 0,001 (***)
IMC (kg/m ²)	p < 0,001 (***)	p < 0,001 (***)	p < 0,001 (***)	
ANTROPOMÉTRICAS	Non-con FT (cm)	0,083	0,066	0,182
	Con FT (cm)	0,122	p < 0,05 (*)	0,131
	Non-con MT (cm)	1,000	0,279	p < 0,05 (*)
	Con MT (cm)	0,068	p < 0,05 (*)	0,197
	MQI (W)	0,315	p < 0,05 (*)	0,360

Notas. SD = Desviación estándar. N = normopeso. S = sobrepeso. O = obeso. N-S = comparación normopeso-sobrepeso. N-O = comparación normopeso-obeso. S-O = comparación sobrepeso-obeso. MDA = malondialdehído. HGS = Hand grip strength. UGS = Usual gait speed. FGS = Fast gait speed. TUG = Timed Up and Go. 6MWD = 6-Minute Walking distance. 6MWDpred = porcentaje del valor predicho para distancia recorrida en 6-Minute Walking test. 5-STTS = 5-Sit to Stand. V4m = Velocidad de marcha en 4 metros. V6m = Velocidad de marcha en 6 metros. IMC = índice de masa corporal. PMR = potencia media relativa. Non-con = Non-contraction muscle situation. FT = Subcutaneous fat tissue thickness. Con = Contraction muscle situation. MT = Muscle thickness. MQI = Muscle quality index. * = Nivel de significancia estadística con $p < 0,05$. ** = Nivel de significancia estadística con $p < 0,01$. *** = Nivel de significancia estadística con $p < 0,001$. n = 26 (8, 8 y 10 para N, S y O respectivamente).



Anexo 5: Se presentan los gráficos correspondientes a las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas para la muestra completa. Estos ilustran las variaciones observadas entre las muestras PRE y POST intervención, según los resultados obtenidos en las pruebas analizadas. A) MDA pre y post intervención. B) HGS pre y post intervención. C) TUG pre y post intervención. D) 6MWD pre y post intervención. E) 6MWDpred pre y post intervención. F) 5-STST pre y post intervención. G) PMR pre y post intervención. H) MQI pre y post intervención. N = 26 . *** = p < 0,001.