



Relación sarcopenia e inmunidad

Relation between sarcopenia and immunity

Marco Antonio Garnica Escamilla,* Esbeidi Rita Sosa Peralta,[‡] Rebeca Galia Jimeno Papova,* Herlinda Sánchez Pérez*

RESUMEN

La sarcopenia es un síndrome caracterizado por un deterioro progresivo de la fuerza y función de la masa muscular esquelética. El músculo es cada vez más reconocido como un órgano con propiedades de regulación inmunitaria. Se ha demostrado que, las células del musculoesquelético participan en la regulación de la función inmunitaria mediante la señalización a través de diferentes miocinas, moléculas de superficie muscular e interacción de célula a célula. La fisiopatología de los estadios de sarcopenia aún es compleja y está parcialmente caracterizada. Hay una comprensión inadecuada de los mecanismos celulares y biológicos subyacentes que impulsan el desarrollo de esta enfermedad. El deterioro del sistema inmunológico que sucede con el aumento de la edad, es conocido como inmunosenescencia, la cual está estrechamente relacionada con la inflamación. La inflamación se caracteriza por un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β (IL1 β), la interleucina 6 (IL6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la proteína C reactiva (PCR) y disminución de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL10). La investigación del papel del sistema inmunitario en diferentes etapas de la sarcopenia muestra que la desregulación del sistema inmunitario puede desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: sarcopenia, musculoesquelético, sistema inmunitario, inflamación.

ABSTRACT

Sarcopenia is a syndrome characterized by a progressive deterioration in the strength and function of skeletal muscle mass. Muscle is increasingly recognized as an organ with immunoregulatory properties. Skeletal muscle cells have been shown to participate in the regulation of immune function through signaling through different myokines, muscle surface molecules, and cell-to-cell interaction. The pathophysiology of the stages of sarcopenia is still complex and partially characterized. There is an inadequate understanding of the underlying cellular and biological mechanisms that drive the development of this disease. The deterioration of the immune system that occurs with increasing age, which is known as immunosenescence, has been documented in various studies. Immunosenescence goes hand in hand closely with inflammation. Inflammation is characterized by increased levels of proinflammatory cytokines, such as interleukin 1 β (IL1 β), interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNF α), C-reactive protein (CRP), and a reduced level of anti-inflammatory cytokines, such as interleukin 10 (IL10). Investigation of the role of the immune system in different stages of sarcopenia shows that dysregulation of the immune system may play a role in the progression of the disease.

Keywords: sarcopenia, skeletal muscle, immune system, inflammation.

Abreviaturas:

CRP = proteína C reactiva (*C-reactive protein*)

GnRH = hormona liberadora de gonadotropina (*Gonadotropin-Releasing Hormone*)

ICAM-1 = molécula de adhesión intercelular 1 (*InterCellular Adhesion Molecule 1*)

IL10 = interleucina 10

IL1 β = interleucina 1 β

IL6 = interleucina 6

NK = Natural Killer-cells

TNF α = factor de necrosis tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*)

INTRODUCCIÓN

El deterioro de los sistemas musculoesquelético e inmunitario se manifiesta como sarcopenia y senescencia inmunitaria, respectivamente. Desde el año 2018, la sarcopenia se considera una enfermedad muscular, en el entendido que la fuerza muscular es superior a la masa muscular para realizar la predicción de resultados adversos. Por esta razón, la fuerza muscular se considera el parámetro inicial y principal para la definición de sarcopenia; asimismo, la desregulación inmunitaria y la inflamación crónica se ve manifestada en el proceso fisiopatológico de esta enfermedad, debido a que se ha estudiado que la interacción entre el músculo y el sistema inmunitario es de manera unilateral, teniendo específicamente el musculoesquelético un papel importante sobre los procesos inmunológicos y la respuesta inflamatoria.¹ La relación tanto de la masa muscular como de la fuerza muscular en la definición de sarcopenia se realizó en respuesta a una investigación que demostró que, si bien la pérdida de masa muscular se asocia con la pérdida de fuerza muscular, la relación no se lleva a cabo de manera lineal; la disminución de la fuerza es más rápida que la pérdida concomitante de masa muscular.² Estudios recientes de 2019 han informado presencia de altos niveles de citocinas proinflamatorias circulantes como lo es la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en casos de sarcopenia en pacientes con edad avanzada. La IL-10 se reconoce como un factor inflamatorio e inmunosupresor. Como citocina antiinflamatoria, suprime la capacidad de los monocitos y macrófagos humanos, así como la producción de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6.³ En diversas investigaciones se ha estudiado ampliamente el papel que juega el sistema inmunológico en la regulación del crecimiento y la regeneración del musculoesquelético en lesiones musculares agudas y crónicas, ya que las células inmunitarias son fuente importante de citocinas y algunos otros factores secretados a la circulación que afectan la miogénesis⁴ (*Figura 1*).

La sarcopenia es una entidad multifactorial con mayor prevalencia en edad avanzada, aunque también se han documentado en población joven. Clínicamente

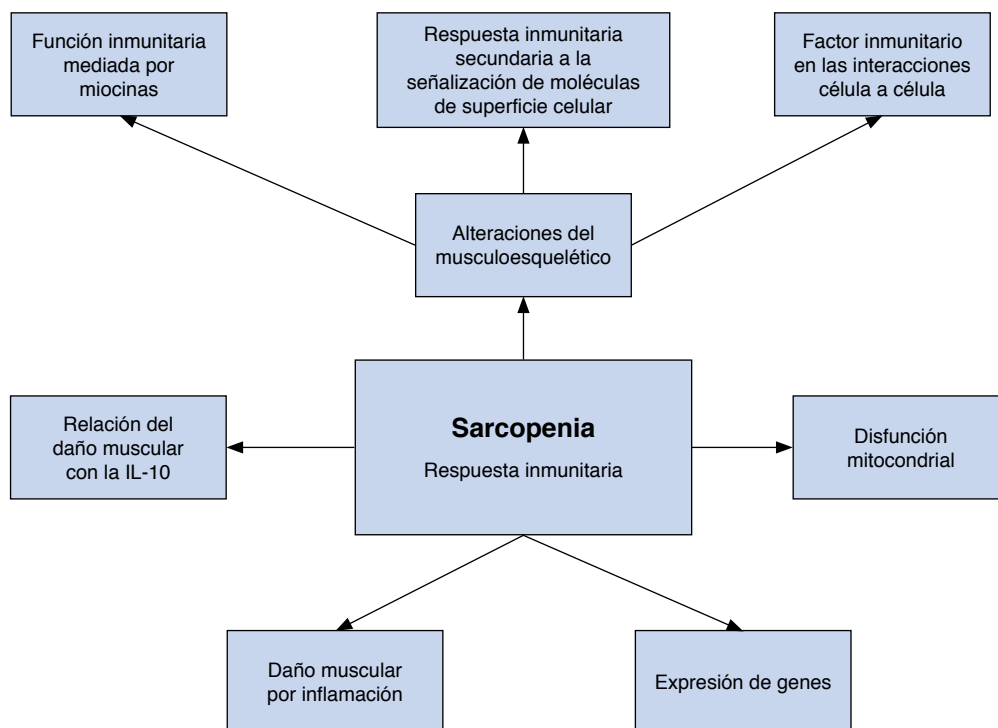
* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (INR-LGII). Ciudad de México, México.

[‡] Hospital Central Militar. Ciudad de México, México.

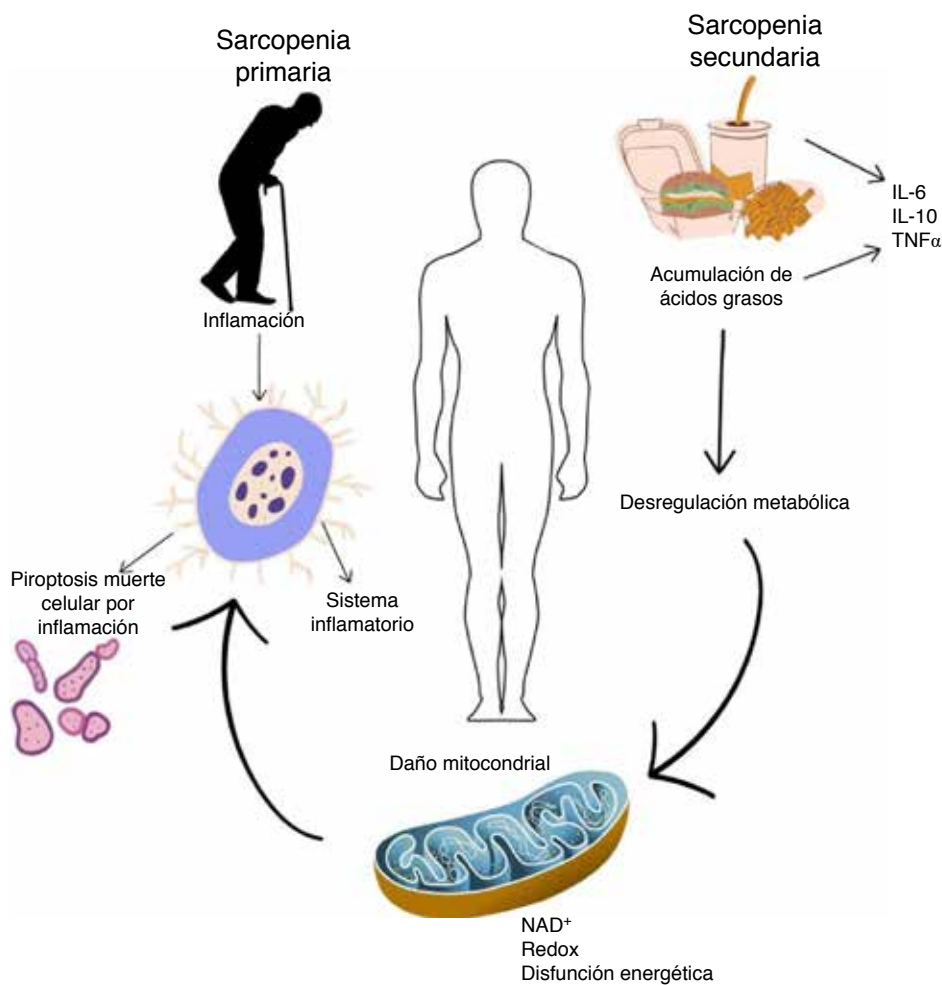
Recibido: 09/10/2023. Aceptado: 04/07/2024.

Citar como: Garnica EMA, Sosa PER, Jimeno PRG, Sánchez PH. Relación sarcopenia e inmunidad. Med Crit. 2025;39(1):54-60. <https://dx.doi.org/10.35366/121121>

www.medigraphic.com/medicinacritica

**Figura 1:**

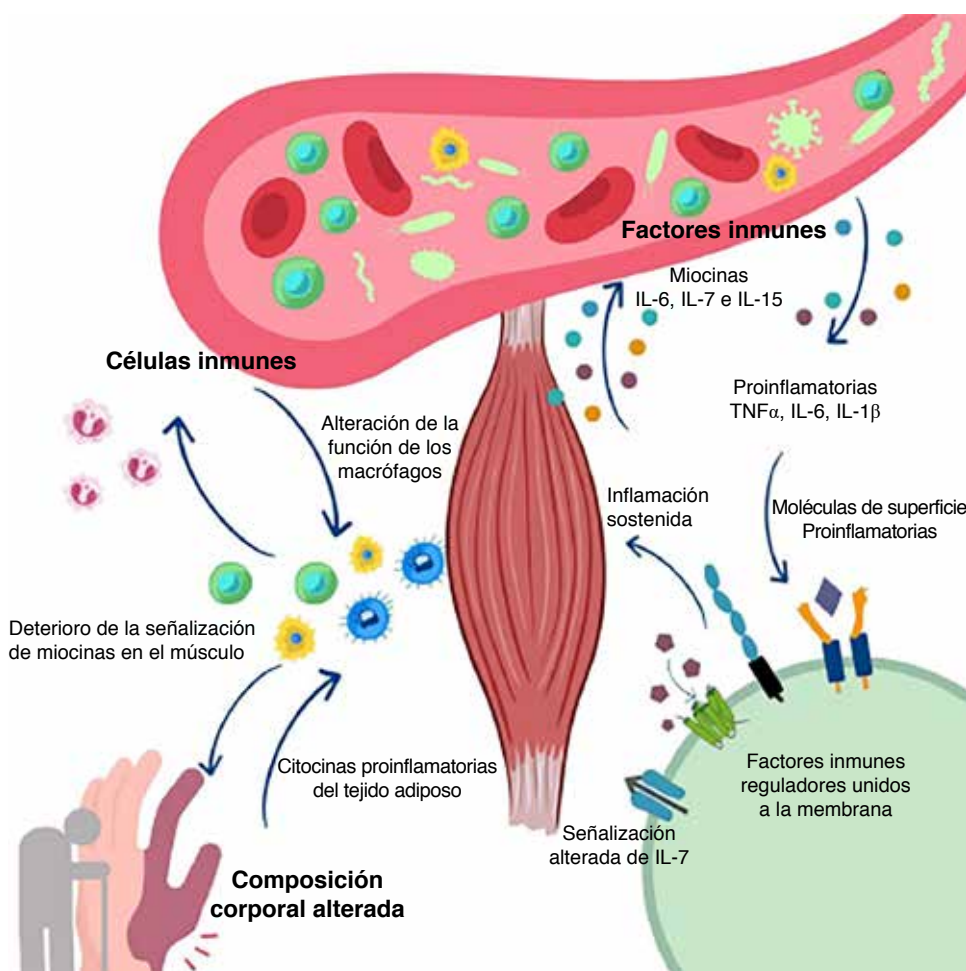
Mecanismos de desregulación inmunitaria en la fisiopatología de la sarcopenia. IL-10 = interleucina 10.

**Figura 2:**

Factores implicados en la sarcopenia primaria y secundaria. Implicación de la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleucina 10 (IL-10). NAD = dinucleótido de nicotinamida adenina.

Figura 3:

Regulación de la función inmunitaria mediante la señalización a través de diferentes factores proinflamatorios mediados por miocinas, moléculas de superficie muscular e interacción de célula a célula.
 IL-1 β = interleucina 1 beta.
 IL-15 = interleucina 15.
 IL-6 = interleucina 6. IL-7 = interleucina 7.
 TNF α = factor de necrosis tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor alpha).



podemos considerar a la sarcopenia como «primaria» o bien relacionada con la edad avanzada (> 65 años) o «secundaria» cuando es producto de una o más causas adyacentes.²

Actualmente existen diversos mecanismos fisiopatológicos que determinan el desarrollo de inmunosupresión secundario a sarcopenia, dentro de los que destacan los siguientes:

1. Respuesta inmunitaria en función de alteraciones del musculoesquelético.
2. Relación del daño muscular asociado a IL-10.
3. Daño muscular por inflamación.
4. Disfunción mitocondrial relacionada con sarcopenia.
5. Expresión de genes relacionados con la sarcopenia.

RESPUESTA INMUNITARIA EN FUNCIÓN DE ALTERACIONES DEL MUSCULOESQUELÉTICO

En las últimas investigaciones y literatura actual, el músculo es cada vez más reconocido como un órgano con propiedades inmunorreguladoras. Se ha demostrado que las células del musculoesquelético participan

en la regulación de la función inmunitaria mediante la señalización a través de diferentes miocinas, moléculas de superficie muscular e interacción de célula a célula (Figura 2).

Función inmunitaria mediada por miocinas del musculoesquelético. El musculoesquelético juega un rol importante en el equilibrio metabólico debido a la producción de proteínas denominadas miocinas, las cuales actúan como hormonas y cuya liberación está relacionada con la contracción de la fibra muscular. En el musculoesquelético se han identificado más de 300 miocinas potenciales. Existe evidencia a cerca de que estas miocinas modulan el sistema inmunitario. La IL-15 es crucial en el desarrollo y mantenimiento de las células inmunitarias, participando en la proliferación, activación y distribución de las células asesinas naturales (*Natural Killer-cells* [NK]); modula la homeostasis de las células T CD8 y promueve la supervivencia de las células T vírgenes, así como la proliferación de las células B. Por su parte, la IL-6 se secreta en respuesta a un proceso infeccioso o a la presencia de daño tisular por células como neutrófilos, células T y B, macrófagos y células endoteliales; en consecuencia, se

produce un mayor reclutamiento y expansión de células T, estimulación de la producción de anticuerpos a partir de células B, anulación de la diferenciación de células T reguladoras y mayor tráfico de linfocitos debido a la regulación positiva de célula. Recientemente, la IL-7 ha sido clasificada como una miocina debido a su expresión y secreción por parte de las células del musculo esquelético.

Respuesta inmunitaria secundaria a la señalización de moléculas de la superficie celular. Los factores ligados a la membrana constituyen un aspecto fundamental del sistema inmunológico-muscular. Las células endoteliales y epiteliales, que se acumulan durante el envejecimiento, expresan un fenotipo secretor asociado a la senescencia con sobreexpresión de IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , lo que induce la expresión de moléculas de superficie proinflamatorias como molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1: *InterCellular Adhesion Molecule 1*) o CD80 en células musculares. Por lo tanto, este mecanismo también podría regular la expresión de otras moléculas de superficie en las células del musculo esquelético y con ello favorecer un estado proinflamatorio.

Factor inmunitario en las interacciones de célula a célula. La regeneración del musculo esquelético

depende en gran medida de la interacción entre el musculo esquelético y las células inmunitarias involucradas. En respuesta a una lesión, las células inmunitarias se infiltran en el musculo esquelético para restaurar la homeostasis muscular mediante la eliminación de células necróticas y la secreción de factores de crecimiento (*Figura 3*).

RELACIÓN DEL DAÑO MUSCULAR CON LA IL-10

Los cambios corporales relacionados con la edad en la sarcopenia, principalmente un mayor depósito de grasa en el abdomen y los músculos, pueden estar asociados con los niveles séricos de IL-10; esta citocina antiinflamatoria disminuye en la circulación con la edad.⁵ La IL-10 se reconoce como un factor inflamatorio e inmunosupresor, producida principalmente por macrófagos, células T, células B y monocitos; esta interleucina es responsable de suprimir la respuesta proinflamatoria en varios tejidos, incluido el musculo esquelético, al suprimir la activación de macrófagos y liberar y activar citocinas inflamatorias como IL-6, TNF α e IL-1 β .³ En conclusión, las concentraciones de IL-10 e IL-6 aumentan en pacientes con sarcopenia, así como la relación IL-6/IL-10, lo que sugiere que el aumento de IL-10 podría

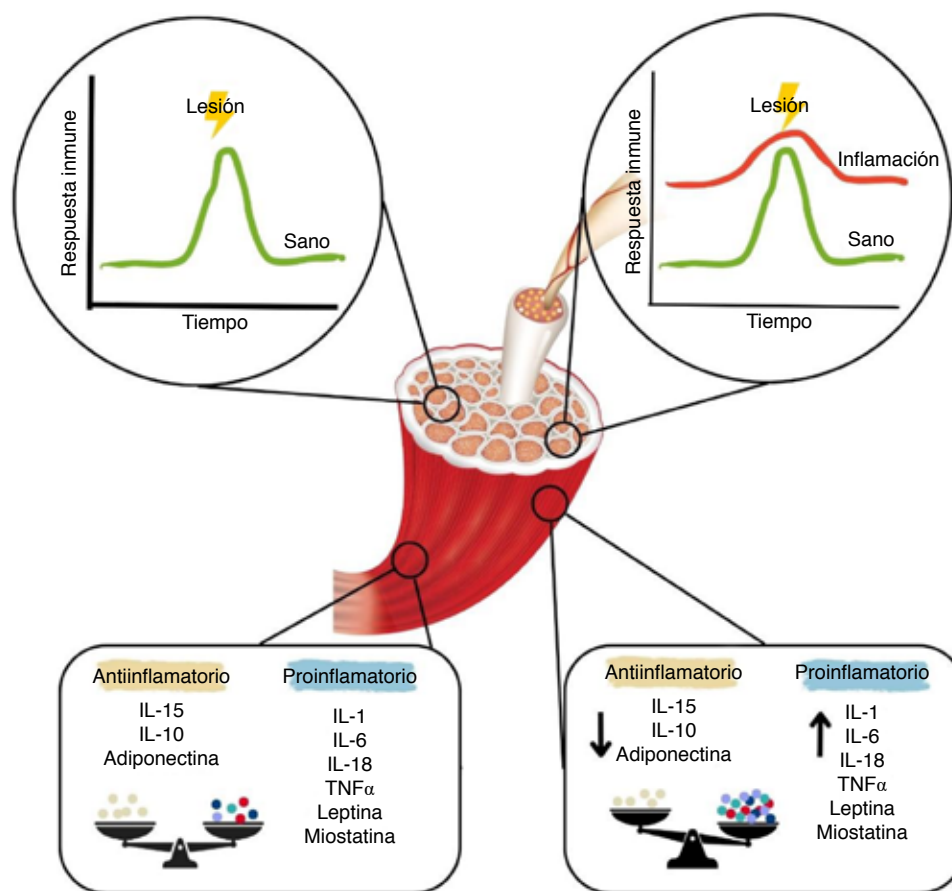
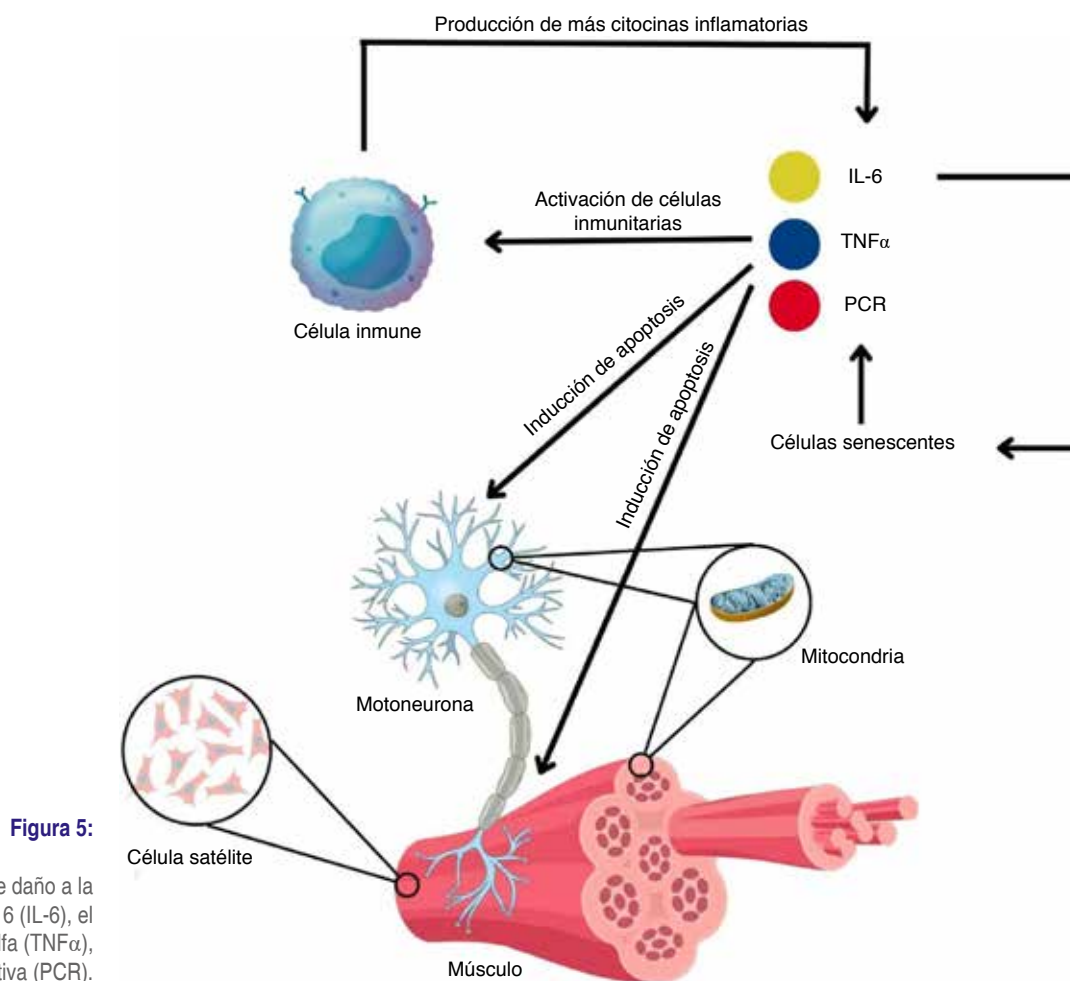


Figura 4:

La inflamación se caracteriza por un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), la proteína C reactiva (PCR) y un nivel reducido de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina 10 (IL-10).

IL-1 = interleucina 1. IL-15 = interleucina 15. IL-18 = interleucina 18.



ser un mecanismo compensatorio provocado para suprimir los efectos del aumento de la expresión de IL-6⁵ (Figura 4).

DAÑO MUSCULAR POR INFLAMACIÓN

La inflamación es una respuesta adaptativa del sistema inmunológico provocada por un desequilibrio homeostático, para restaurar la funcionalidad.⁶ La inflamación crónica de bajo grado se considera una causa crucial de diversas enfermedades relacionadas con la edad, como las enfermedades ateroscleróticas, y sarcopenia.⁷

La regulación de las citocinas inflamatorias derivadas de la disfunción del musculoesquelético contribuye, en gran medida, a la regulación positiva de la apoptosis y la senescencia de los miocitos. Las citocinas inflamatorias, como IL-6 y TNF α , funcionan como moléculas de señalización que reclutan células inflamatorias y, al mismo tiempo, mejoran sus funciones de eliminación como la fagocitosis. Sin embargo, en el escenario del envejecimiento, la IL-6 y el TNF α reclutan células inflamatorias en el músculo y esto inicia el círculo vicioso de inducir la senescencia celular, el reclutamiento adicional

de células inflamatorias y, como resultado, el músculo envejecido se verá rebasado por una gran cantidad de células inflamatorias. Además de los efectos de apoptosis de las citocinas inflamatorias en los miocitos, las citocinas inflamatorias también afectan la capacidad de regeneración muscular. Tras el daño muscular, las células satélite regenerarán el músculo dañado al volver a entrar en el ciclo celular; sin embargo, a medida que el músculo envejece, el grupo de células satélite que se expresan disminuye considerablemente. La apoptosis de los miocitos mediada por la inflamación y la pérdida de la capacidad de regeneración muscular de las células satélite son algunos de los factores mediadores de la sarcopenia.⁸

Dentro de las teorías propuestas, existe evidencia científica de que los lípidos se filtran a la circulación y se depositan en el tejido muscular, lo que provoca la producción localizada de especies reactivas de oxígeno y una respuesta inflamatoria dando como resultado aumento de la proteína C reactiva (PCR). Esto puede resultar en daño a la mitocondria, tejido muscular y, por lo tanto, reducción de la función muscular. En pacientes obesos, la adiponectina, una adipocina antiinflamatoria,

inhibe el factor nuclear κ B (NF κ B), lo que reduce la activación de los macrófagos, reduce el TNF y el interferón gamma y aumenta la IL-10.⁹ Bano y colaboradores. encontraron que específicamente, los pacientes con sarcopenia experimentaron niveles significativamente más altos de PCR, mientras que no surgieron diferencias significativas para IL-6 y TNF α , lo que podría apoyar la idea de que la PCR puede ser un parámetro potencial para detectar la sarcopenia⁸ (Figura 5).

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL RELACIONADA CON LA SARCOPENIA

Aunque los mecanismos exactos responsables del desarrollo y la progresión de la sarcopenia no se comprenden completamente, la disfunción mitocondrial ha surgido como un factor patogénico central. En particular, la teoría de que un cambio en el estado redox hacia la oxidación que conduce a una disminución celular progresiva ha cobrado impulso. En este sentido, cuando el sistema de defensa ya no es capaz de hacer frente a la mayor tasa de producción de oxidantes, los entornos celulares y subcelulares son más susceptibles al daño. La persistencia del estrés oxidativo sostenido a pesar de la actividad antioxidante aumentada sugiere que los mecanismos de defensa antioxidantes pueden verse considerablemente disminuidos en la edad avanzada. Para mantener la calidad mitocondrial y la homeostasis, las mitocondrias dañadas deben eliminarse mediante mitofagia (autofagia específica de orgánulos).¹⁰ Por el contrario, la acumulación de mitocondrias dañadas y la disminución de la mitofagia están relacionadas con la sarcopenia.¹¹

EXPRESIÓN DE GENES RELACIONADOS CON LA SARCOPENIA

La investigación del papel del sistema inmunitario en diferentes etapas de la sarcopenia muestra que la desregulación del sistema inmunitario puede estar implicado en la progresión de la enfermedad. En estudios de investigación se encontró que la sarcopenia se asoció con una mayor expresión de genes relacionados con las vías de señalización de GnRH neurotrofina, Rap1, Ras y p53. Además, de que los pacientes con sarcopenia mostraron un enriquecimiento significativo en la unión del factor de transcripción de unión al ADN específico de la ARN polimerasa II y una regulación negativa de las vías de actividad de la proteína serina/treonina cinasa dependiente de ciclina. Esto indica que las respuestas inmunitarias y la desregulación biológica y metabólica ocurrieron simultáneamente con el deterioro de la función y la masa muscular del paciente. Las células T, las células B y las citocinas antiinflamatorias disminuyeron con el empeoramiento de la función muscular y la progresión de la enfermedad. Estos resultados

correlacionan fuertemente la desregulación del sistema inmunológico con la progresión de la enfermedad y el deterioro de la función muscular.¹²

CONCLUSIONES

Actualmente, la sarcopenia ha sido aceptada como un nuevo trastorno del musculoesquelético caracterizado por la pérdida progresiva y generalizada de la masa y función del músculo, junto con una baja fuerza muscular y un bajo rendimiento físico. El concepto de musculoesquelético como regulador de la función inmunitaria es relativamente nuevo y añade una nueva capa de complejidad a la relación músculo y sistema inmunitario. La fisiopatología de la sarcopenia incluye afecciones inflamatorias, disfunciones endocrinas y desregulación del metabolismo del glucógeno, la glucosa y los lípidos. De manera similar, las citocinas y miocinas relacionadas con el músculo muestran acciones endocrinas entre el músculo y los tejidos. Además, muchos factores relacionados con enfermedades crónicas y estilos de vida, como la obesidad y la baja actividad física, pueden definir el desarrollo de la sarcopenia. Independientemente de los avances esperanzadores en la evaluación de la masa y la fuerza muscular, varios mecanismos de sarcopenia no se han distinguido completamente, aunque se pueden encontrar diversos biomarcadores tanto en sangre como en muestras de tejido.

REFERENCIAS

1. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, Meuth SG, Ruck T. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine*. 2019;49:381-388.
2. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: the potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev*. 2017;36:1-10. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.01.006>
3. Rong YD, Bian AL, Hu HY, Ma Y, Zhou XZ. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):308. Available in: <https://doi.org/10.1186/s12877-018-1007-9>
4. Wang Y, Wehling-Henricks M, Welc SS, Fisher AL, Zuo Q, Tidball JG. Aging of the immune system causes reductions in muscle stem cell populations, promotes their shift to a fibrogenic phenotype, and modulates sarcopenia. *FASEB J*. 2019;33(1):1415-1427. Available in: <https://doi.org/10.1096/fj.201800973R>
5. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, Potes Y, Caballero B, Vega-Naredo I, et al. Inflammaging: implications in sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15039. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>
6. Lo JH, U KP, Yiu T, Ong MT, Lee WY. Sarcopenia: current treatments and new regenerative therapeutic approaches. *J Orthop Translat*. 2020;23:38-52. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.04.002>
7. Pan L, Xie W, Fu X, Lu W, Jin H, Lai J, et al. Inflammation and sarcopenia: a focus on circulating inflammatory cytokines. *Exp Gerontol*. 2021; 154: 111544. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111544>
8. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, Manzato E, Sergi G, Veronese N. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-15. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>

9. Westbury LD, Fuggle NR, Syddall HE, Duggal NA, Shaw SC, Maslin K, et al. Relationships between markers of inflammation and muscle mass, strength and function: findings from the hertfordshire cohort study. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(3):287-295. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0354-4>
10. Ferri E, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Cesari M, Arosio B. Role of age-related mitochondrial dysfunction in sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5236. Available in: <https://doi.org/10.3390/ijms21155236>.
11. Jimenez-Gutierrez GE, Martínez-Gómez LE, Martínez-Armenta C, Pineda C, Martínez-Nava GA, Lopez-Reyes A. Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: diagnosis and therapeutic update. *Cells.* 2022;11(15):2359. Available in: <https://doi.org/10.3390/cells11152359>
12. Abdelrahman Z, Wang X, Wang D, Zhang T, Zhang Y, Wang X, Chen Z. Identification of novel pathways and immune profiles related to sarcopenia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:928285. doi: 10.3389/fmed.2023.928285.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Garnica Escamilla

E-mail: teranestmarco@yahoo.com