



**UNIVERSIDAD DE LEÓN**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**IMPACTO DE LOS MARCADORES DE RENDIMIENTO Y  
DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE cf-ADN EN LO  
RIESGO DE MORTALIDAD DESPUÉS DE 5,5 AÑOS EN  
ANCIANOS RIBEREÑOS DE LA AMAZONIA**

**Tiago Cippolat Antoninni**

**2015**

## **INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS**

**(Art. 11.3 del R.D. 56/2005)**

Los Drs. D. José Antonio De Paz Fernández Y Dña. Ivana Beatrice Mânica da Cruz como Directores de la Tesis Doctoral titulada *“Impacto de los marcadores de rendimiento y de los niveles plasmáticos de cf-ADN en lo riesgo de mortalidad después de 5,5 años en ancianos ribereños de la amazonia”* realizada por Don Tiago Cippolat Antonini en el Departamento de Ciencias Biomédicas, informan favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 562005, en León a \_\_\_\_  
2015.

Fdo. José Antonio De Paz Fernández    Fdo. Ivana Beatrice Mânica da Cruz

**ADIMISSÓN A TRÁMITE DEL DEPARTAMENTO  
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005 Y  
Norma 7ª de las Complementarias de la ULE)**

El Departamento de Ciencias Biomédicas en su reunión celebrada ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada *“Impacto de los marcadores de rendimiento y de los niveles plasmáticos de cf-ADN en lo riesgo de mortalidad después de 5,5 años en ancianos ribereños de la amazonia”* dirigida por el Dr. D. José Antonio De Paz Fernández y la Dra. Dña. Ivana Beatrice Mânica da Cruz, realizada por Don Tiago Cippolat Antonini con el siguiente título en ingles: *“Impact of physical performance markers and cell-free DNA plasmatic levels on 5,5 years mortality risk of an Amazon Riparian elderly.”*

Lo que firmo, para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 56/2005, en

León a \_\_\_\_\_ 2015.

VºBº  
Fdo. Maria Jesus Tuñon Gonzáles

El Secretario,  
Fdo. Nélida Fernández Martinez

# AGRADECIMIENTOS

---

A lo Programa de Doctorado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte de la Universidad de León y a mis directores Dr. José Antonio de Paz Fernández y Dra. Ivana Beatrice Mânica Cruz (UFSM, Brasil) por su apoyo, ánimo y entusiasmo en el desarrollo de este estudio.

A la Universidad Abierta de la Tercera Edad de la Universidad del Estado de Amazonas, especialmente a su Director y Coordinador del Proyecto Idoso da Floresta Dr. Euler Esteves Ribeiro, por su apoyo durante al largo de todo el estudio.

A la Prefeitura Municipal de Maués por lo auxilio en la coleta de los datos junto aos mayores ribereños.

Agradezco profundamente a mi familia especialmente a mi madre, Mary y a mi mentor espiritual Odacir, quien me animó a completar este trabajo.

A mi esposa Andreia y a mi hijo Vicente, gracias por hacer parte de mi vida.

## DEDICATORIA

---

*A Dra. Ivana Beatrice Mânica da Cruz dedico esta tesis y todo mi sentimiento de éxito junto con el aprendizaje de coraje, perseverancia, honor y fe.*

## RESUMEN

---

### IMPACTO DE LOS MARCADORES DE RENDIMIENTO Y DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE cf-ADN EN LO RIESGO DE MORTALIDAD DESPUÉS DE 5,5 AÑOS EN ANCIANOS RIBEREÑOS DE LA AMAZONIA

**Introducción:** Los cambios asociados a vejez pueden actuar en la aptitud funcional (rendimiento físico) de los adultos mayores, sobre todo en relación a disminución de masa muscular, fuerza muscular y equilibrio. Por eso indicadores de rendimiento físico han sido investigados como factores de riesgo de morbi-mortalidad en adultos mayores de poblaciones desarrolladas y no-desarrolladas. Estudios previos conducidos en ancianos ribereños ( $\geq 60$  años) que viven na ciudad amazónica de Maués observaran que, a pesar do bajo acceso a los servicios de salud y condiciones precarias de vida, la prevalencia de morbilidades crónicas como la obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares eran menores do que ancianos que vivían en Manaus, que é una área altamente urbanizada y con acceso a los servicios de salud. La única condición negativa más prevalente en los mayores ribereños eran las caídas. Sin embargo, una investigación complementar en que aspectos do rendimiento físico, equilibrio y de salud e estilo de vida fueran evaluados sugirió que lo mayor número de caídas de los ribereños si relacionaba a factores geográficos y de transporte do qué condiciones biológicas y de la salud. Sin embargo, una cuestión del estudio de Maia-Ribeiro y colaboradores se quedó abierta: ¿Lo rendimiento físico, o sea, la capacidad funcional de los adultos mayores pueden influir en el riesgo de mortalidad de los ancianos ribereños? Una vez que la población estudiada tiene una cierta uniformidad en las suyas condiciones ambientales y na genética, es una población que se puede usar para hacer investigaciones sobre potenciáis marcadores bioquímicos que tengan impacto en la salud y rendimiento físico, y mortalidad. Un estudio reciente conducido en los mayores de Maués describió asociación entre niveles elevados de productos avanzados de oxidación de las proteínas (AOPPs) con mayor riesgo de mortalidad. Un marcador plasmático que ten sido investigado con mayor intensidad en eses diez últimos años é lo ADN libre de células (cell free-DNA) cuantificado en plasma (cf-ADN). Investigaciones describirán que, el ejercicio puede elevar los niveles de cf-ADN. Por otro lado, investigadores de la gerontología postulan que niveles elevados de cf-ADN plasmático serian uno potencial marcador de envejecimiento. Sin embargo, estudios longitudinais de lo potencial efecto de los niveles de cf-ADN en lo riesgo de mortalidad de adultos mayores necesitan ser conducidos.

**Objetivos:** el presente estudio tuvo como objetivo general evaluar el impacto de los marcadores de rendimiento en lo riesgo de mortalidad y de los niveles de cf-DNA después de 5,5 años de adultos mayores ribereños de la ciudad de Maués, Amazonas Brasil. Los siguientes marcadores de rendimiento fueran evaluados en relación a lo riesgo de mortalidad: fa fuerza de los miembros inferiores; la fuerza de las extremidades superiores; la capacidad aeróbica; la flexibilidad de las extremidades inferiores, flexibilidad de las extremidades superiores y la agilidad y equilibrio dinámico y niveles

elevados plasmáticos de cf-ADN. Adicionalmente, la influencia del sexo, edad y comorbilidades anteriores sobre las asociaciones significativas fueran averiguadas.

**Material y método:** un estudio longitudinal después de 5,5 años fue conducido en adultos mayores ribereños en la Ciudad de Maués ubicada en la selva amazónica que tienen acceso restringido a servicios de salud. Lo estudio utilizó como población de base mayores incluidos en una investigación de corte transversal realizada por Maia-Ribeiro y colaboradores (2012). La investigación recolectó informaciones sobre variables socioeconómicas, clínicas, antropométricas, funcionales y también muestras de sangre para detección de marcadores bioquímicos asociados a lo envejecimiento y riesgo de mortalidad. Para la realización del presente estudio, informaciones oficiales sobre la mortalidad fueran colectadas a cada 6 meses junto a la Secretaria Municipal de la Salud de Maués. A partir de los datos oficiales, se identificaron los mayores que hacían parte de la corte de 2009 y tanto la data cuanto la causa de muerte fueran transcritas para una hoja de cálculo. Con base en la data de nacimiento y de la muerte fue posible calcular cuantos meses cada mayor sobrevivió a partir de su inclusión en lo estudio. De la muestra de sangre recolectada y transferida para el Laboratorio de Biogenômica de la Universidad Federal de Santa Maria, Brasil fue posible cuantificar los niveles de cf-ADN usando lo colorante fluorescente DNA Picogreen. Asociación entre la mortalidad y indicadores del rendimiento físico fue evaluado por análisis de Kaplan-Meier de supervivencia y testes estadísticos comparativos Student t, análisis de variancia de una vía seguida de teste post hoc de Bonferroni y correlación de Pearson. Puntos de corte fueran establecidos para las variables de lo rendimiento físico y cf-ADN que fueran significativamente asociadas a mortalidad de los ribereños y una vez que los mismos fueran categorizados fue también posible hacer comparaciones estadísticas por chi-cuadrado. Para averiguar lo potencial efecto de variables intervinientes en los resultados obtenidos por las estadísticas univariadas fue conducida una análisis multivariada de regresión logística (Backward wald). Lo estudio hecho fue previamente aprobado pelo Comité de Ética en Investigaciones Científicas de la Universidad del Estado del Amazonas (UEA), Brasil.

**Resultados:** durante el periodo de seguimiento de 5,5 años, 80 (12,7%) adultos mayores murieron, (41 hombres y 39 mujeres), siendo la frecuencia de mortalidad similar entre los sexos. Ancianos más viejos (> 70 años) murieron más do que ancianos más jóvenes. Las causas de mortalidad fueron clasificadas en los principales grupos de enfermedades. Pero, debido a la gran heterogeneidad de causas de muerte y gran número de muertes de adultos mayores sin causas específicamente diagnosticadas, no fue posible evaluar con exactitud la asociación entre esta variable con la puntuación de las pruebas de rendimiento físico. Las variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas fueron similares entre muertos y vivos. Los indicadores de salud también no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos. La comparación de las pruebas de rendimiento físico entre adultos mayores vivos y muertos mostro un aumento significativo en lo tiempo para realización de la prueba Time up and Go (TUG) en el grupo de adultos mayores. Las otras pruebas, que también incluyeron valor de la fuerza de prensión, fueron similares entre los grupos. El análisis de regresión de Kaplan-Meier confirmó asociación entre la prueba TUG y riesgo de mortalidad. Los mayores fueran

categorizados nos que realizaran a prueba TUG en  $\leq 14$  segundos (s) y los que llevaran más tiempo para su realización ( $> 14$  s). La regresión logística mostró que esta asociación fue independiente del sexo, edad, de la historia previa de síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares, otras morbilidades crónicas incluyendo trastorno músculo esquelético, hábito de fumar, hospitalización en los últimos seis meses antes de la evaluación inicial y polifarmacia. Por lo tanto, el riesgo relativo (RR) de muerte para los adultos mayores con puntaje TUG  $> 14$  s. Así que mayores con TUG  $> 14$  s presentaran un riesgo relativo de mortalidad de 2,604 (intervalo de confianza de 95%: 1,320-5,137). Los datos de cf-ADN plasmático fueron obtenidos sólo en 368 sujetos de lo estudio, por problemas en las muestras plasmáticas que fueron transferidas y analizadas en un sitio lejos do Amazonas. Lo cf-ADN médio fue  $20,91 \pm 14,59$  ng/mL (0-97,63 ng/mL). La comparación de los niveles plasmáticos de cf-ADN entre vivos e muertos, mostro elevación de este marcador en los muertos ( $24,99 \pm 17,28$  ng/mL) cuando comparado con los vivos ( $20,24 \pm 14,03$  ng/mL) ( $p=0.031$ ). Como los niveles elevados de ADN-cf se asociaran con mayor mortalidad de ancianos de Maués, una análisis adicional fue conducida para evaluar lo posible valor de corte del marcador que indica riesgo de muerte. Inicialmente la distribución de los percentiles de cf-ADN de los vivos y muertos fue evaluada. La análisis mostro asociación entre niveles de cf-ADN  $> 32$  ng/mL y mortalidad. Lo riesgo de mortalidad en los mayores con cf-ADN  $> 32$  ng/mL fue de 1,974 ((intervalo de confianza de 95%: 1,022-3,911). La potencial asociación entre niveles de cf-ADN y edad fue averiguada. Inicialmente fue hecha una correlación de Pearson que mostro una asociación significativa entre estas dos variables ( $p=0.01$ ) pero muy baja ( $r= -0.110$ ). Una vez que investigaciones previas relataran asociación entre niveles elevados de cf-ADN en nonagenarios, una análisis considerando los mayores longevos de Maués-AM fue conducida. En la muestra fueran identificados 10 mayores con  $> 90$  años. Los niveles medios de cf-ADN de los nonagenários fue  $22,38 \pm 11,85$  ng/mL y de los anciones com menos edad fue  $20,86 \pm 14,67$  ng/mL. Sin embargo, las diferencias no fueran significativas. En la comparación entre los niveles de cf-ADN de lo plasma entre ancianos diabéticos y no diabéticos o hipertensos y no hipertensos no fue observada diferencias estadísticas. A pesar de los niveles plasmáticos de cf-ADN presentaren una tendencia de ser mayor en los pacientes con enfermedades cardiovasculares ( $24,52 \pm 20,42$  ng/mL) comparados con los sanos ( $20,58 \pm 13,95$  ng/mL) no fue observada diferencia significativa ( $p=0,156$ ). No fue observado correlación significativa entre los niveles de cf-ADN y los indicadores de rendimiento físico investigados. La asociación entre niveles elevados de cf-ADN y mortalidad fue independiente de lo sexo, edad, enfermedades y de los indicadores de rendimiento físico.

**Conclusión:** lo conjunto de los resultados corrobora otros estudios que sugieren la importancia de la prueba TUG en la evaluación funcional del adulto mayor. Los datos también sugieren que la prueba TUG prediga lo riesgo de mortalidad en esta población. Los datos sugieren que la prueba TUG y lo cf-ADN sean preditores independientes de riesgo de mortalidad en adultos mayores.



## ABSTRACT

---

### IMPACT OF FUNCTIONAL MARKERS AND PLASMA LEVELS OF cf-DNA ON THE RISK OF DEATH AFTER 5.5 YEARS IN THE AMAZON RIPARIAN ELDERLY SUBJECTS

**Introduction:** The changes associated with aging can act in functional ability (physical performance) of the elderly, especially with regard to decreased muscle mass, muscle strength and balance. So functional fitness indicators have been investigated as risk factors for morbidity and mortality in adults over developed and non-developed populations. Previous studies conducted in riverine elderly ( $\geq 60$  years) living an Amazon city of Maués, Brasil observed which, although do low access to health services and poor living conditions, occurred a low prevalence of chronic morbidities such as obesity, hypertension, diabetes type 2 and cardiovascular diseases when compared with elderly living in Manaus (a highly urbanized area). The only negative condition more prevalent in older riparian were falling. However, a complementary research performed by Maia-Ribeiro et al (2012) suggested that the greater number of falls of riparian if related to geographical factors and transportation do what biological conditions and health. However, remained an open question: What physical performance, ie, the functional capacity of older adults can influence the mortality risk of riparian elderly? Since the study, population has a certain uniformity in their own environmental and genetic aspects, the population that can be used to do research of potential biochemical markers associated with the impact on health and physical performance, and mortality. For example, a recent study conducted in Maués described association between elevated levels of advanced products of protein oxidation (AOPPs) with increased risk of mortality. The cell-free DNA (cf-ADN) is a plasma marker that has been investigated with greater intensity in the last ten years. Previous studies showed that acute exercise could raise the levels of cf-DNA. Additionally, gerontology researchers postulated that elevated plasma cf-DNA marker would be one aging potential. However, studies of the potential effect longitudinais levels cf-DNA mortality risk in older adults need to be conducted.

**Objectives:** The present study was aimed at assessing the overall impact of performance markers in risk of mortality and levels cf-DNA after 5.5 years of riparian seniors living in the city of Maués, Amazonas Brazil. The following performance markers were evaluated in relation to the risk of mortality: fa strength of the lower limbs; the strength of the upper extremities; aerobic capacity; the flexibility of the lower extremities, upper extremities flexibility and agility and dynamic balance and high plasma levels of cf-DNA. Additionally, the influence of sex, age and previous comorbidities on significant associations were ascertained.

**Methods:** A longitudinal study after 5.5 years was conducted in older adults in the City of coastal Maués located in the Amazon jungle have limited access to health services. The study population was performed from a previous research developed by Maia Ribeiro et al (2012). The research collected information on socioeconomic variables, clinical, anthropometric, functional and screening blood samples for biochemical markers

associated with the aging and mortality risk. To conduct this study, official data on mortality were collected every six months by the Municipal Secretary of Health Maués. Based on official data, older who were part of the court of 2009 and both the data regarding the cause of death were transcribed to a spreadsheet were identified. Based on the dates of birth and death it was possible to calculate how many months growing survived from inclusion in the study. Sample collected and transferred to the laboratory Biogenômica of the Federal University of Santa Maria, Brazil was possible to quantify blood levels will cf-DNA using the fluorescent DNA dye Picogreen. Association between mortality and indicators of physical performance was assessed by Kaplan-Meier survival and comparative statistical Student t tests, analysis of variance followed by testis via post hoc Bonferroni and Pearson correlation. Cutoff points were established for the physical performance variables and cf-DNA were significantly associated with mortality of coastal and once these were categorized was also possible to make statistical comparisons by chi-square. To find out what potential effect of intervening variables in the results obtained by the univariate statistics was conducted multivariate logistic regression (Backward Wald). The study was approved hair done Ethics Committee in Research of the State University of Amazonas (UEA), Brazil previously.

**Results:** During the follow-up period of 5.5 years, 80 (12.7%) died seniors (41 men and 39 women), the frequency of similar mortality between the sexes. Older elderly (> 70 years) died more than do younger elderly. The causes of death were classified in the main groups of diseases. But because of the great heterogeneity of causes of death and a large number of deaths of elderly without specifically diagnosed cases it was not possible to accurately assess the association between this variable with the score of physical performance tests. Anthropometric, physiological and biochemical variables were similar between dead and alive. Health indicators also did not present significant differences between the two groups. Comparison of physical performance tests among older adults living and the dead showed a significant increase in time to perform the test Time Up and Go (TUG) in the elderly group. The other tests, which also included the value of hangrip strength were similar between groups. Regression analysis of Kaplan-Meier confirmed the association between TUG test and mortality risk. Older us were categorized undertake TUG test in <14 seconds (s) and those who take more time to complete (> 14 s). Logistic regression showed that this association was independent of sex, age, previous history of metabolic syndrome, obesity, hypertension, type II diabetes, cardiovascular disease, other chronic morbidities including skeletal muscle disorder, smoking, hospitalization in the last six months before the initial evaluation and polypharmacy. Therefore, the relative risk (RR) of death for older adults with TUG score > 14 s. So older with TUG > 14 s presented a relative risk of mortality of 2.604 (confidence interval of 95% from 1.320 to 5.137). Data cf-DNA were obtained plasma was floored in the 368 study subjects, problems in plasma samples were transferred and analyzed at a site away do Amazonas. Cf-DNA The medium was  $20.91 \pm 14, 59$  ng / mL (0 to 97.63 ng / mL). Comparison of the plasma levels of cf-DNA between living and dead, showed elevation of this marker in the dead ( $24.99 \pm 17.28$  ng / mL) when compared with the living ( $20.24 \pm 14.03$  ng / mL) ( $p = 0.031$ ). As high levels of DNA-cf were associated with increased mortality in elderly Maués, an additional analysis was conducted to assess possible cutoff of marker that indicates risk of death. Initially the distribution of percentiles cf-DNA of living and dead

was evaluated. The analysis showed an association between cf-DNA levels > 32 ng / mL and mortality. The mortality risk in older with cf-DNA > 32 ng / mL was 1,974 ((confidence interval of 95%. 1.022 to 3.911) The potential association between cf-DNA levels and age was ascertained initially was made. a Pearson correlation showed a very low significant association between these two variables ( $p = 0.01$ ) but ( $r = -0.110$ ). Once previous investigations bespoke association between elevated levels of cf-DNA nonagenarian, an analysis considering higher Maués lived-AM was conducted. In the sample were identified 10 largest with > 90 years. The average levels of cf-DNA nonagenarian was  $22, 38 \pm 11.85$  ng / mL and less with age was  $20, 86 \pm 14, 67$  ng / mL. However, the differences were not significant. When the levels cf-DNA were between diabetic and non-diabetic elderly or hypertensive and non-hypertensive no statistical difference was observed. Although plasma levels of cf-DNA they present a tendency to be higher in patients with cardiovascular diseases ( $24.52 \pm 20.42$  ng / mL) compared with healthy ( $20.58 \pm 13.95$  ng / ml) It was observed significant difference ( $p = 0.156$ ). No significant correlation was observed between levels of cf-DNA and physical performance indicators investigated. The association between high levels of cf-DNA and the mortality was independent of sex, age, disease and physical performance indicators. Conclusion: the overall results corroborate other studies suggesting the importance of the TUG test in the functional assessment of the elderly. The data also suggest that the TUG test predict the risk of mortality in this population. The data suggest that the TUG and cf-DNA test preditores be independent mortality risk in older adults.

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	18
1.1 Actividad física y el impacto en la salud y envejecimiento humano .....	21
1.2 Historia de la actividad física en las civilizaciones .....	24
1.3 Impacto de la actividad física en el envejecimiento y salud humana .....	25
<b>1.3.1 Impacto de la actividad física en las disfunciones</b> .....	27
<b>1.3.2 Impacto de la actividad física en la fuerza muscular</b> .....	28
<b>1.3.3 Prevención del declino cognitivo</b> .....	29
<b>1.3.4 Disminución del temor de caer</b> .....	30
<b>1.3.5 Impacto de la actividad física en la calidad de vida</b> .....	31
<b>1.3.6 Impacto de la actividad física en los costos con cuidado de la salud</b> ...	33
1.4 <b>Lo rendimiento físico en el Adulto Mayor</b> .....	38
<b>1.4.1 Senior Fitness Test (SFT)</b> .....	40
<b>1.4.2 La fuerza de prensión y mortalidad en el adulto mayor</b> .....	44
<b>1.4.3 Lo ADN libre de células como marcador de rendimiento físico de lo adulto mayor o de riesgo de mortalidad</b> .....	46
<b>2. POBLACION</b> .....	51
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	57
3.1 Objetivo General .....	58
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	58
<b>4. MATERIAL Y METODOS</b> .....	59
4.1 Diseño General del Estudio .....	60
4.4 Análisis antropométricos .....	61
4.6 Análisis de la presión arterial sistémica .....	63
4.7 Análisis de la capacidad funcional por el Senior Fitness Test .....	65
4.8 Teste de fuerza de la mano (Prueba de Resistencia) .....	65
4.9 Análisis estadísticos .....	66

4.12 Ética .....	68
<b>5. RESULTADOS</b> .....	69
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	86
CONCLUSIONES .....	92
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	95
ANEXOS .....	113
Artigo - The impact of functional determinants on 5.5 years of risk of mortality in the elderly Amazon Riparian. PAHO Journal .....	114

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

---

ACMS	Colégio Americano de Medicina Del Deporte
Cf-ADN	Acido Desoxirribonucleico livre de celula
OMS	Organización Mundial de la Salud
VO2max	Volumen máximo de oxígeno
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
SFT	Sénior Fitness Test
TUG	Time Up and GO
ADN	Ácido desoxirribonucleico
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
VLDL	Lipoproteína de Muy Baja Densidad
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
oxLDL	Lipoproteína de Baja Densidad Oxidada
TG	Triglicéridos
ESF-SUS	Estrategia de Salud de la Familia – Sistema Único de Salud
IMC	Índice de Masa Corporal
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
PAS	Presión Arterial Sistólica
PAD	Presión Arterial Diastólica

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1	Esquema general de la batería SFT desarrollado por Rickli y Jones (2001).....	41
Figura 2	Figura 2 Fotos de ancianos Maués de mostrar que la mayor frecuencia de caídas asociado a aspectos geográficos del medio ambiente y con el transporte...	52
Figura 3	Figura 3 Comparación de la frecuencia de hombres y mujeres ribereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años.....	66
Figura 4	Comparación de la frecuencia de ancianos jóvenes ( $\geq 60 < 70$ años) y muy viejos ( $\geq 70$ años) ribereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años.....	67
Figura 5	Comparación de la frecuencia de adultos mayores ribereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años con la prueba “Time Up and Go” teste mayor y menor que 14 segundos.....	72
Figura 6	Curvas de supervivencia de los adultos mayores ribereños de Maués-AM y tiempo de ejecución del TUG test después de 5,5 años de seguimiento. La edad no presento influencia en la asociación entre TUG y mortalidad de los mayores.....	76
Figura 7	Distribución de los valores de cf-ADN plasmáticos en ancianos ribereños de Maués (muertos y vivos) después de 5,5 años de seguimiento.....	77

Figura 8	Comparación de la frecuencia de adultos mayores ribereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años con los niveles de cf-ADN (< 32 ng/mL y $\geq$ 32 ng/mL).....	78
Figura 9	Curvas de supervivencia de los adultos mayores ribereños de Maués-AM de 5,5 años de seguimiento y niveles plasmáticos de cf-ADN (ng/mL).....	79
Figura 10	Comparación de las frecuencias de los niveles de cf-DNA y TUG teste de los ancianos ribereños de Maués-AM.....	82



## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla 1	Termos y definiciones relacionadas con actividad física (Svantesson et al., 2015) .....	16
Tabla 2	Resumen de las pruebas del <i>Sénior Fitness Test</i> (Rickli & Jones, 2001) .....	40
Tabla 3	Características generales de los adultos mayores vivos y muertos de Maués después de 5,5 años de seguimiento.....	70
Tabla 4	Indicadores de salud y estilo de vida de los adultos mayores vivos y muertos después de 5,5 años de seguimiento.....	71
Tabla 5	Indicadores de rendimiento de los adultos mayores vivos y muertos después de 5,5 años de seguimiento.....	72
Tabla 6	Análisis multivariada por regresión logística para determinar la influencia de indicadores de salud y estilo de vida en la asociación entre altas puntajes TUG y mortalidad después de 5,5 años de seguimiento .....	76
Tabla 7	Correlaciones de Pearson entre los indicadores de rendimiento e cf-ADN de los ancianos ribereños de Maués-AM.....	81

# 1. INTRODUCCIÓN

---

Investigaciones demográficas han estimado que para el año 2030 14% de la población será compuesta por adultos mayores (65 años de edad). Además, para el año 2050, la población de adultos mayores se incrementará a 20% (Crews et al., 2013). Debido a esta afluencia de los adultos mayores, la discusión y la aplicación de los beneficios del envejecimiento saludable son necesarias, relevantes e importantes para la comunidad global. En los adultos mayores, el envejecimiento saludable puede ser la diferencia entre el mantenimiento de un estilo de vida autónomo, altamente funcional y bien integrado en la sociedad frente con un estilo de vida funcional dependiente, gestionado por otros (Svantesson et al., 2015).

Los cambios asociados a vejez pueden actuar en la aptitud funcional (rendimiento) de los adultos mayores, sobre todo en relación a disminución de masa muscular, fuerza muscular y equilibrio. Además, la presencia de comorbilidades, el uso diario de fármacos y otros factores socio-ambientales también pueden disminuir la aptitud funcional y aumentar el riesgo de caídas en los adultos mayores (Peel, 2011). Es decir que, el adulto mayor para llevar a cabo sus actividades diarias y mantener una vida independiente, necesita un cierto nivel de condición física. Para los adultos mayores con niveles de condición física muy bajos, a menudo es necesario trasladarse a un centro de atención o tener una persona de la familia que lo ayude (Mahoney y Barthel, 1965; Bouchard y Shephard, 1994). Basado en la evidencia del deterioro físico que ocurre en adultos mayores ha surgido el concepto de aptitud física funcional (*physical fitness*) relacionado con la capacidad de realizar actividad física. (ACMS, 2006). Así que, la aptitud funcional puede ser considerada un factor importante para la independencia, salud y calidad de vida del adulto mayor. En realidad, la aptitud

funcional decrece en personas con edad avanzada, pero esta pérdida de aptitud podría ser desacelerada por diversos factores y así, incrementar un mejor tiempo de vida.

Estudios familiares realizados en los últimos 100 años sugieren que la longevidad humana es influenciada por factores genéticos heredables y por factores ambientales. Así, a pesar de los hábitos de vida saludables, los resultados positivos del envejecimiento también pueden ser hereditarios, con estimaciones que van del 20% al 35% (Shadyab y LaCroix, 2015).

En la literatura hay una serie de investigaciones que relatan factores que afectan positiva o negativamente la salud y la longevidad humana. A pesar de estos estudios señalen la influencia de muchas variables ambientales y genéticas, dos variables se destacan: la actividad física (variable ambiental) y el gen Apolipoproteína E (variable genética).

Los hallazgos recientes sobre los factores genéticos relacionados con la longevidad a través de diferentes poblaciones y diseños de estudios fueron recientemente revisados por Shadyab y LaCroix (2015). La revisión destacó que estudios recientes no sólo confirman la asociación de ApoE con la longevidad en diferentes poblaciones, como también relacionan varias otras vías que pueden influir en la longevidad. Aunque exista evidencias consistentes del papel de la actividad física y de la Apolipoproteína E en la salud y longevidad, la interacción de estos factores en la aptitud funcional de adultos mayores es un tema que necesita ser mejor investigado.

Por eso, en la presente tesis doctoral será revisado y estudiado dos temas correlatos. El primero analizó el impacto de la interacción entre actividad física y la variación genética de la ApoE en indicadores de aptitud funcional y salud de

una población de adultos mayores de una región urbanizada y desarrollada de Brasil. El segundo investigó la potencial asociación entre marcadores de aptitud funcional y mortalidad en una población de adultos mayores ribereños de la Amazonia, Brasil, con bajo desarrollo socioeconómico. A seguir son presentadas las bases teóricas y conceptuales que apoyan las dos investigaciones.

## **1.1 Actividad física y el impacto en la salud y envejecimiento humano**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la inactividad física es la principal causa de mortalidad (OMS, 2010). Durante el envejecimiento la pérdida gradual del volumen de la masa muscular es una constante hasta que en los 50 años de edad, aproximadamente 10% de este volumen se pierde. A partir de esta edad, dicha pérdida se acelera significativamente. Por lo tanto, la fuerza de descensos musculares llega aproximadamente en 15% por década después de los 60 años de edad y a partir de los 70 años 30%. Aunque la función intrínseca de los músculos reduce con la edad avanzada, el descenso de la masa muscular es responsable por casi toda la pérdida de fuerza en los adultos mayores. El número de unidades funcionales motoras también disminuye quedando inferior a lo necesario para inervar un solo gran número de fibras musculares (Mcdermott y Mernitz, 2006; Bherer 2015).

Por lo tanto, en los seres humanos la fuerza muscular se reduce con la edad, debido a la atrofia de los músculos esqueléticos. Esto conduce a la disminución de la movilidad con un aumento en la asistencia para la realización de las actividades de la vida diaria y también del miedo de la caída y fracturas de cadera (Bherer et al., 2013). Como resultado del envejecimiento, hay una

disminución inevitable en todos los sistemas del cuerpo que llevan a la debilidad, fatiga y disminución del movimiento. Sin embargo, cuando la actividad física se continúa durante toda la vida, la aparición y frecuencia de las diferentes enfermedades crónicas, tanto físicas como mentales, disminuye (Lexell et al., 1995; Kirkendall y Garrett, 1998; Bherer 2015; Bherer et al., 2013).

En el siglo pasado una cantidad significativa de evidencias presentadas en diferentes textos científicos (Caspersen et al., 1985; McDermot y Mernitz, 2006) ha sugerido que la actividad física moderada es un elemento crucial para retardar el proceso del envejecimiento biológico humano y la prevención de varios tipos de enfermedades asociadas con el envejecimiento (Blair et al., 1996). La actividad física moderada también ha sido asociada con una reducción de los costos médicos, especialmente para las mujeres (Lee et al., 2001).

Como comentado por Svantesson et al. (2015) en una revisión sobre el tema, la actividad física tiene muchos significados diferentes. A menudo, la actividad física y el ejercicio son considerados como sinónimos de la población general. Los autores tales como Caspersen et al. (1985) consideran que la actividad física se refiere a cualquier tipo de movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que se traduce en un mayor gasto de energía de los niveles de reposo. En el caso, el ejercicio sería toda la actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo la mejora y el mantenimiento de la condición física (Koeneman et al., 2011). La Tabla 1 presenta una síntesis de los principales conceptos relacionados con la actividad física, con base en la revisión de Svantesson et al. (2015).

**Tabla 1** Termos y definiciones relacionadas con actividad física (Svantesson et al., 2015).

Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que se traducen en el gasto de energía por encima de los niveles de reposo (basal). La actividad física abarca ampliamente el ejercicio, el deporte y las actividades físicas que se realicen como parte de la vida diaria, la ocupación, el ocio y el transporte activo. Es una manera no estructurada y integrada en la vida cotidiana y el ejercicio en un preestablecido, deliberado y repetitivo.
Ejercicio	La actividad física que se planea, que se hace de modo estructurado y repetitivo y (que) tiene como objetivo final o intermedio de la mejora o el mantenimiento de la condición física.
Aptitud Funcional	La capacidad para llevar a cabo las tareas diarias con vigor y estado de alerta, sin fatiga excesiva y con energía suficiente para disfrutar (ocio) actividades y para satisfacer emergencias imprevistas. La aptitud física se opera como "(un conjunto de) la salud medibles y atributos relacionados con la habilidad" que incluye la capacidad cardiorespiratoria, fuerza y resistencia muscular, la composición corporal y la flexibilidad, el equilibrio, la agilidad, el tiempo de reacción y la fuerza.
Gasto de la Energía	La cantidad total de energía gasta durante el ejercicio, incluyendo el gasto energético en reposo (GER + gasto de energía ejercicio). El gasto de energía puede ser articulado en MET, kilocalorías o kilojulios
MET	MEt siendo un índice de gasto de energía que mide la relación entre la tasa de energía gastada durante una actividad y la tasa de gasto energético en reposo. Por convención, 1 MET es igual a un consumo de oxígeno de 3,5 ml / kg / min.
Comportamiento Sedentario	Comportamiento que implica poco o ningún movimiento, o la actividad física, con un gasto de energía de alrededor de 1 a 1,5 MET. Ejemplos de comportamiento sedentarios: se quedar mucho tiempo asentados viendo la televisión, jugando videojuegos y usando el ordenador.
Envejecimiento Saludable	Es decir cómo obtener o mantener en el mejor nivel de estado físico, intelectual, emocional, social, vocacional y espiritual de un individuo mayor.
Performance Funcional	Las actividades físicas, psicológicas, sociales, ocupacionales, y espirituales que la gente realmente hacen en el curso normal de sus vidas para satisfacer las necesidades básicas, desempeñar funciones habituales y mantener su salud y bienestar

## 1.2 Historia de la actividad física en las civilizaciones

Se puede destacar algunas consideraciones históricas, entre estas, la aparición de los registros históricos muy antiguos, como los que se encuentran en China a más de 3.000 años, donde la clave para la prevención de la enfermedad está relacionada con el estilo de vida. Este es uno de los principios generales de la filosofía china para los días de hoy, que se centra la atención en el tai chi chuan, un conjunto de ejercicios relacionados con movimientos armónicos. Una revisión sobre los efectos beneficiosos de este tipo de ejercicio en las personas mayores basado en 35 estudios con un total de 3.799 participantes, mostró que ejercicios como tai chi chuan en individuos mayores de 55 años han demostrado efectos positivos que ayudan a mejorar la función física, reducir la presión arterial, reducir el riesgo de caídas, la depresión y la ansiedad (Rogers et al., 2009).

En la India también la dieta y la actividad física se conocen como principios cotidianos esenciales para una vida saludable. En este caso, Ajur Veda, que es una colección de recetas transmitidas verbalmente desde el año 3.000 A.C condujo al desarrollo de la filosofía del yoga, con un número importante de ejercicios relacionados con la flexibilidad y estiramiento del cuerpo, con respiración y dieta adecuada como medidas auxiliares para el control de la mente y de las emociones.

La actividad física también tuvo un papel muy importante para las personas greco-romanos, indios africanos y americanos. La visión griega de la actividad física ha influenciado grandemente la cultura occidental moderna. Los griegos creían que el atletismo era la herramienta física y espiritual para el



hombre y fueron equivalentes a los dioses. Entre ellos, el reconocimiento de que la actividad física era importante para los datos de salud de al menos cinco siglos antes de Cristo, como se ve por las ideas defendidas por Herodicus (480 A.C), Hipócrates (460-377 A.C) y Galeano (129 -199 A.C). Aunque Hipócrates es considerado el padre de la medicina, los registros históricos sugieren que Herodicus ya trabajaba mucho con la idea de que la salud se relaciona con la dieta y el ejercicio, y vinculó la actividad física con la técnica médica ya en su tiempo.

Estos conceptos han pasado por varios momentos y fueron seguidos por un grande número de científicos y médicos en el mundo occidental hasta el siglo XX. Entre 1970 y mediados de los años 90, los estudios sobre el entrenamiento físico llevados a cabo con personas de mediana edad, de edad avanzada y en pacientes con baja capacidad funcional mostraron una mejora significativa en el rendimiento cardiorespiratorio y beneficios relacionados con la salud, para la actividad física de intensidad moderada (Rogers et al., 2009).

### **1.3 Impacto de la actividad física en el envejecimiento y salud humana**

Durante el envejecimiento la pérdida progresiva del volumen de la masa muscular es una constante, tal que dentro de 50 años, se pierde aproximadamente el 10% de este volumen. Después de esta edad, tal pérdida se acelera de manera significativa. Por lo tanto, la fuerza muscular disminuye en aproximadamente 15% por década a partir de 60 y 70 años de edad; y después, 30%. Aunque la función muscular intrínseca se reduce con la edad avanzada, la disminución de la masa muscular es responsable por la mayor parte de la pérdida

de fuerza en los adultos mayores. El número de unidades motoras funcionales, que son necesarios para inervar un gran número de fibras musculares también disminuye con la edad avanzada. (McDermot y Mernitz 2006).

En los adultos mayores la actividad física tiene un gran número de beneficios físicos, psicosociales y económicos interrelacionados positivamente (Culos-Reed et al., 2008). El impacto es observado en la disminución del miedo de caer, en la manutención de la función cognitiva, en la función muscular y en el aumento de la calidad de vida relacionada con el mantenimiento de la autonomía funcional. Mismo con posibilidad de riesgos de lesión durante la práctica de actividad física, los beneficios para la salud cardiorrespiratoria, cognición, fuerza muscular, flexibilidad y equilibrio son mucho mayores (Pedersen y Saltin 2006; Nelson et al., 2007; OMS, 2010; Garber et al., 2011; Ho et al., 2011). La actividad física permite a los adultos mayores participar en estrategias positivas para mantener o aumentar su salud durante el envejecimiento y también promueve la autonomía con un mayor rendimiento funcional, permitiendo un estilo de vida más dinámico (Muraki et al., 2001).

Aunque cada vez hay más evidencias basadas en investigaciones científicas sobre los beneficios de la actividad física para el envejecimiento saludable (revisión en Svantesson et al., 2015), todavía hay numerosas barreras para la participación de adultos mayores en programas de actividad física. Culos-Reed et al. (2008) afirman que algunas barreras pueden incluir: miedo a la lesión, aislamiento social, falta de conocimiento, falta de disponibilidad, acceso a los programas de actividad física y falta de motivación.

Todas estas evidencias han subvencionado estudios adicionales sobre qué tipo y en qué condiciones la actividad física y ejercicio moderado proporcionan

protección a la salud. Así, será hecha una síntesis de los beneficios de la actividad física para las principales disfunciones y morbilidades asociadas al envejecimiento humano.

### **1.3.1 Impacto de la actividad física en las disfunciones**

La actividad física ejercida con moderación y con consistencia diaria puede ser utilizada como una medida preventiva para evitar enfermedades crónicas prevenibles, disminuir la aparición de enfermedades comunes que se encuentran en los adultos mayores, como la enfermedad de Parkinson y la demencia y disminuir la mortalidad (Bixby et al., 2007).

Por lo tanto, la actividad física puesta en práctica como parte de un tratamiento o prevención de diversas condiciones crónicas debe ser una prioridad y debe ser aplicado ampliamente (Nelson et al., 2007; OMS, 2010). Según Pedersen y Saltin (2006) hay un entendimiento sustancial en las últimas décadas con relación a la importancia de la actividad física y el manejo de enfermedades crónicas, además de los trastornos del sistema musculo esquelético. Estudios también indican que la actividad física en ráfagas cortas, para romper las conductas sedentarias, pueden disminuir los riesgos de: ciertos tipos de cáncer (de colon y de mama), diabetes mellitus tipo II, hipertensión, enfermedad cardíaca coronaria, obesidad, accidentes cerebro vasculares, osteoporosis (Chad et al., 2005; Ho et al., 2011), deterioro cognitivo, la discapacidad, la ansiedad y la depresión (Nelson et al., 2007; Garber et al., 2011). Garber et al. (2011) en su guía de prescripción de la actividad física, ha señalado que la actividad física

ayuda a mejorar la sensibilidad a la insulina, la actividad de la lipoproteína lipasa, proteína C reactiva y otros marcadores biológicos de enfermedades crónicas tales como la glucosa en la sangre, insulina y lipoproteínas. Un tema recurrente en toda la investigación sugiere que la actividad física también ayuda a mejorar el control del peso corporal.

### **1.3.2 Impacto de la actividad física en la fuerza muscular**

La pérdida de la masa y fuerza muscular es inevitable, junto con la disminución de las fibras musculares tipo II (contracción rápida) (Kirkendall et al., 1998). Esta debilidad muscular es más evidente en los adultos mayores que son físicamente inactivos, o que tienen un nivel de actividad inferior. Esto lleva a la incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria, disminución de la calidad de vida y un aumento en sus costos con salud (Geirsdottir et al., 2012). La debilidad muscular es también un factor de riesgo de caídas y mortalidad en los adultos mayores (Goodpaster et al., 2006).

Desde que la pérdida de la masa muscular y de la fuerza es una parte inevitable del envejecimiento, es necesaria una forma de reducir la tasa de esa pérdida. La actividad física como forma de entrenamiento de resistencia es una forma documentada de frenar este proceso. Estudios como lo conducido por Geirsdottir et al. (2012) descubrieron que la masa magra, la fuerza muscular y la función física mejoraron después de 12 semanas de entrenamiento de resistencia. Por lo tanto, un ejemplo claro de estos beneficios, son los datos estadísticos que argumentan que la actividad física moderada realizada sobre una base constante

conduce a una reducción del número de fracturas de cadera en las mujeres hasta en un 6% (Karinkanta et al., 2005; Svantesson et al.; 2015).

### **1.3.3 Prevención del declino cognitivo**

Investigaciones han demostrado a través de grandes estudios observacionales, clínicos y experimentales que existe una correlación inversa positiva en el aumento de la actividad física y la disminución del deterioro cognitivo (Chad et al., 2005; Bixby et al., 2007; Aoyaki y Shephard 2010; Garber et al., 2011; Ho et al., 2011; Muscari et al., 2011; Benedict et al., 2013).

Sin embargo, las teorías que rodean la relación exacta entre la actividad física y el aumento de la cognición son aún incipientes (Svantesson et al., 2015). Algunas teorías sugieren que la mejora del sueño y la reducción del estrés es una causa directa de la actividad física que puede afectar el aumento de la cognición (Bherer et al., 2013). La actividad física potencialmente puede reducir el deterioro cognitivo a medida que aumenta el flujo sanguíneo cerebral (Bixby et al., 2007), a través de lo aumento del factor neurotrópico derivado del cerebro y el crecimiento similar a la insulina factor 1, que ayuda a estimular la neurogenesis en el hipocampo (Van Gelder et al., 2004; Muscari et al., 2011; Ho et al., 2011). La neurogenesis ayuda a preservar en el hipocampo el volumen de materia gris que está relacionada con el aumento de funciones de la memoria (Benedict et al., 2013) disminuyendo de ese modo el deterioro cognitivo.

El cerebro es un órgano muy complejo y la localización de las capacidades cognitivas específicas que mejor pueden verse afectadas por la actividad física ha demostrado ser problemático para algunos investigadores. Sobre las tareas de

funcionamiento cognitivo se puede destacar las siguientes categorías: tiempo de reacción, noción espacial y control de funcionamiento ejecutivo. En su revisión, Kimura et al. (2013) demostraron que el aspecto cognitivo más positivamente afectado por la actividad física es el funcionamiento ejecutivo. Otro estudio ha vinculado el aumento de la actividad aeróbica al aumento de la memoria espacial (Ho et al., 2011). Aunque las enfermedades cognitivas como Alzheimer y la demencia se han relacionado con la genética, la investigación ha demostrado que la incidencia de estas enfermedades, especialmente la demencia, puede reducirse drásticamente con la práctica de actividad física (Garber et al., 2011). Un año de ejercicio aeróbico continuo, de intensidad moderada se recomienda en asociación con la preservación de la función cognitiva (Benedict et al., 2013).

#### **1.3.4 Disminución del temor de caer**

Lesiones accidentales involuntarias en los adultos mayores suelen ser causadas por caídas y representan el 90% de las fracturas de cadera y muñeca y el 60% de las lesiones en la cabeza de todos los adultos mayores (Robinovitch et al., 2013). Según la revisión de Svantesson et al. (2015), el 50% de los adultos mayores que viven en un centro de atención presentan una caída a cada año, por otro lado el 30% de los adultos mayores que viven en casa, caen todos los años. Por lo tanto, el equilibrio es un aspecto importante de la prevención de caídas en los adultos mayores y se puede mejorar la ocurrencia de las caídas cuando los adultos mayores utilizan el equilibrio y la fuerza juntos en el entrenamiento (Karinkanta et al., 2005; Robinovitch et al., 2013).

El entrenamiento con equilibrio y fuerza también puede fortalecer los huesos y permitir que un adulto mayor tenga la libertad de vivir sin miedo a tener una lesión grave si caer. El miedo de caída se asocia con bajos niveles de actividad física y esto es evidente, pues el adulto mayor inactivo se mueve más lentamente, tiene disminución de la fuerza muscular y no ve a sí mismo como teniendo un alto nivel de bienestar. Tener miedo a la caída puede indicar deterioro de la actividad física en general. También puede poner en peligro la independencia y calidad de vida. Esto puede ser mejorado con el aumento de la actividad física, que incluye ejercicios de entrenamiento de flexibilidad y neuromotores, junto con ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular (Svantesson et al., 2015).

### **1.3.5 Impacto de la actividad física en la calidad de vida**

La calidad de vida puede ser evaluada por muchas facetas diferentes, pero se sabe que la actividad física está directamente correlacionada a una mejor calidad de vida del adulto mayor. Según la revisión de Svantesson et al. (2015), esto es debido al aumento en el rendimiento muscular, en el equilibrio, en la cognición y en la capacidad de ser independiente. Músculos más fuertes mejoran la capacidad de caminar y completar sus actividades diarias. Todo esto aumenta la calidad de vida del adulto mayor, ya que pueden vivir una vida más independiente (Aoyagi et al., 2010; Geirsdottir et al., 2012). El equilibrio también es un buen indicador de la calidad de vida de un adulto mayor, ya que se

incorpora a cada aspecto de la vida cotidiana. Permite a una persona vivir una vida independiente (Karinkanta et al., 2005).



### **1.3.6 Impacto de la actividad física en los costos con cuidado de la salud**

La población adulta mayor tiene los costos más altos de salud. La actividad física es una opción de muy bajo costo que ayuda a los adultos mayores a mantener una vida independiente, mejorar la satisfacción, la autonomía y a tener un envejecimiento saludable. Nelson et al. (2007) propuso que al aumentar la actividad física (por encima de 3 MET) en la población adulta mayor, los costos de atención médica podrían reducirse, junto con el riesgo de demencia y otras enfermedades neurodegenerativas.

Por lo tanto, las recomendaciones sugieren la práctica de actividad física todos los días de la semana como una buena medida preventiva para la salud. Sin embargo, a pesar de esta información que se transmite por los medios de comunicación, programas y directrices para los profesionales de la salud y promoción de la salud pública, los estudios en los países desarrollados muestran que sólo el 31% de personas de 65 a 74 años de edad realizan regularmente algún tipo de actividad física moderada (OMS, 2010).

Además, estudios epidemiológicos en varias poblacionales han demostrado la existencia de un gradiente de respuesta entre la actividad física y la salud. Algunos estudios, tal como lo de Stanner (2009), muestran que la participación de las personas mayores en los programas de ejercicio físico lleva a la reducción del 25% de las enfermedades cardiovasculares, 10% de los accidentes cerebro vasculares, enfermedad respiratoria crónica y los trastornos mentales. También hay reducción entre 10% y 30% en el número de personas

dependientes (que no pueden cuidar de sí mismos). En términos prescriptivos, el ejercicio físico para adultos mayores debe ser sucinto, mensurable, adecuado a su biología y que permite su fácil agarre. Otra investigación también confirmó en términos generales, que la actividad física es un factor predictivo de salud y calidad de vida, incluso en las personas con edad muy avanzada (> 80 años) (Stessman 2009).

Como resultado de estos hallazgos muchos guías de recomendación de diferentes países orientan que todos los adultos deben realizar actividad física moderada de 30 minutos o más, preferiblemente todos los días, tomando los siguientes cuidados: (1) reducir la intensidad mínima del ejercicio inicial de 60% a 50% del consumo máximo de oxígeno en adultos sanos y 40% en las personas con baja adaptación física; (2) aumentar la frecuencia de ejercicio tres veces a la semana durante 5-7 días, dependiendo de la intensidad y duración de la sesión; (3) incluir la opción mínima de acumulación de 30 minutos al día para 8 sesiones de 10 minutos. Estos cuidados deben ser dirigidos principalmente al gran grupo de individuos sedentarios que normalmente no gustan de la actividad física, pero que pueden beneficiarse con actividad física moderada (OMS, 2010).

A pesar de la evidencia de que un estilo de vida activo es importante para la salud, la gran mayoría de la población humana no es suficientemente activa para lograr los beneficios asociados. En Brasil, según Monteiro et al. (2003), que evaluó la actividad física en el tiempo libre en dos regiones (sur y norte), el tiempo pasado con algún tipo de actividad física fue evidente en sólo 3,3% de los encuestados (teniendo en cuenta lo actividad física que se llevaba a cabo durante 30 minutos por lo menos cinco veces en la semana).

En otro estudio Días-da-Costa et al. (2005) evaluaron la prevalencia de inactividad física en una población adulta brasileña entre 20 y 69 años de edad, con domicilio en Pelotas, sur de Brasil, mediante la realización de una investigación transversal. Los autores evaluaron la práctica de actividad física y el gasto energético semanal. La prevalencia de inactividad física fue 80.7% y estuvo relacionada con el sexo (mujer menos activa), estado civil (personas que viven con una pareja eran menos activas) y el tabaquismo. Altos niveles de escolaridad y buena situación económica, presentaron asociación inversa con la actividad física. Es decir, cuanto mayor nivel educativo y económico da población estudiada, menores los grados de actividad física. En la discusión de los resultados los autores observaron que la prevalencia descrita tendió a ser mayor que la observada en los países desarrollados, todavía que las variables asociadas con la inactividad física fueron similares. Otra observación hecha en el estudio citado fue la disminución de los niveles de actividad física con la edad. Este hallazgo es consistente con varios estudios previos en la literatura.

Con esto, la disminución de la actividad física con la edad es también un serio problema de salud pública, ya que muchos estudios han demostrado que el cambio de un estilo de vida sedentario a un activo genera beneficios orgánicos en cualquier momento de la vida como describe Peel, McClure y Bartlett (2005) en una revisión sobre los factores determinantes del comportamiento asociados con el envejecimiento saludable y De Groot et al. (2004) que revisaran los resultados longitudinales del estudio europeo SENECA. En un primer momento los estudios demostraron que en los adultos mayores activos ocurre una disminución significativa en el riesgo de muerte por todas las causas en comparación con los individuos sedentarios. El comienzo de un programa de actividad física al final de

la vida puede reducir significativamente los factores de riesgo que estaban presentes en adultos mayores sedentarios cuando aún eran jóvenes y mejorar el desempeño de sus actividades físicas diarias.

Hace mucho tiempo el Colegio Americano de Medicina del Deporte afirma la correcta asociación entre la edad cronológica a la inactividad física. Sobre la base de esta afirmación, dicha institución propone un resumen explicativo sobre el déficit orgánico asociado con el envejecimiento y el ejercicio (Tabla 1). Con base en esta evidencia del Colegio Americano de Medicina del Deporte Wenger (2014) sugiere que una buena forma física relacionada con la salud sólo se puede lograr con el ejercicio regular, existiendo cuatro capacitaciones que se lleva a cabo con los adultos mayores: capacidad aerobia; resistencia o fuerza progresiva; flexibilidad y modificación del estilo de vida.

Algunos estudios muestran que la participación de los adultos mayores en los programas de ejercicio físico conduce a la reducción de 25% de las enfermedades cardiovasculares, 10% de accidente vaso-cerebral (derrame cerebral), enfermedades respiratorias crónicas y trastornos mentales. Además, ocurre la reducción entre 10% y 30% del número de adultos mayores dependientes (incapaces de cuidar de sí mismos). En términos prescriptivos, el ejercicio físico en los adultos mayores debe ser sucinto, mensurable, adecuado a su biología, permitiendo su fácil agarre. Por esta razón, la cuantificación de ejercicio para adultos mayores varía en relación con la salud. Estos ejercicios pueden incluir los siguientes componentes del enfoque FITT-PRO: frecuencia de la intensidad, el tipo y la progresión de ejercicio (Mcdermot y Mernitz 2006).

Ejercicios aerobios repetidos que utilizan grandes grupos musculares (por ejemplo, caminar, bailar, nadar) pueden mejorar la capacidad cardiorrespiratoria

durante un largo periodo de tiempo. Por las últimas décadas, los estudios indicaron que los adultos mayores pueden adaptarse a un programa regular de entrenamiento aerobio, así como los más jóvenes. En este caso, las personas mayores también pueden lograr el mismo porcentaje (10%-30%) del aumento de VO<sub>2</sub> máx. en respuesta al entrenamiento. Por lo tanto, el aumento de VO<sub>2</sub> máx. en los adultos mayores es el resultado de la mejora en el gasto cardiaco máximo. Además, también hay relación entre ejercicios sub máximos y mejora en el rendimiento cardiovascular. En general, el Colegio Americano de Medicina del Deporte recomienda a las personas entre 55 y 65 años de edad una frecuencia de 90% de los latidos del corazón con 20 a 60 minutos de actividad física para un entrenamiento de tres a cinco días a la semana. Baja intensidad recomendada (20 minutos) se refiere a las personas que están comenzando en programas de actividad física, debilitados o sedentarios.

En continuación a las involuciones fisiológicas relacionadas con el progreso de la edad, la pérdida de masa muscular (sarcopenia) que se produce durante el envejecimiento, también es un factor relevante para la salud de las personas de edad avanzada y ha mucho ha sido estudiada. El primer factor que conduce a la sarcopenia es el desuso del sistema músculo-esquelético, lo que resulta en la atrofia muscular que se produce por la inactividad crónica. Por lo tanto, la reducción de resistencia muscular está directamente relacionada con la pérdida de masa muscular. Un estilo de vida sedentario también juega un papel importante en la maximización de los efectos del envejecimiento en la pérdida de masa muscular, incluyendo cambios en las unidades motoras y la inervación de las fibras, la reducción de los factores de crecimiento y los cambios en las proteínas musculares (Koopman y Von Loon, 2009). En este contexto, efectos

significativos están asociados con el entrenamiento de resistencia en los adultos mayores y se puede lograr un aumento significativo de la fuerza durante un período de tres a cuatro meses.

#### **1.4 Lo rendimiento físico en el Adulto Mayor**

Los cambios que se producen en la composición corporal durante el envejecimiento biológico llevan a la reducción en las cantidades del contenido de agua en el cuerpo, aumento de la grasa y la disminución de la masa muscular esquelética. El envejecimiento humano está directamente asociado con la pérdida de la función y el rendimiento neuromuscular. En parte esto se relaciona con la reducción de la fuerza causada por la pérdida de masa muscular esquelética y de los cambios en la arquitectura muscular (Fontana, 2009).

Biológicamente las fibras musculares tipo I son aeróbicas de contracción lenta y parecen ser más resistentes al envejecimiento, al menos hasta la edad de 70 años. Por otro lado, el tipo de fibras musculares tipo II son anaeróbicas de contracción rápida y ocurre una disminución de 20 a 50% de la contracción rápida a lo largo de los años. Evidencias histoquímicas demuestran que en el envejecimiento las fibras tipo II modifican la estructura de miosina y sufren un proceso crónico neuropático que se caracteriza por la denervación y re inervación progresiva. Además, los hallazgos electrofisiológicos muestran una reducción en las unidades motoras de los músculos proximales y distales de las extremidades inferiores y posteriores. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que uno de los principales factores causales de la sarcopenia que se produce durante el envejecimiento sería la degeneración neuronal (Doherty y Brown, 1993).

Por lo tanto, se conoce como sarcopenia la pérdida de masa y de la función muscular asociada con el envejecimiento. Rosenberg (1989) fue el investigador pionero en el uso de lo termo sarcopenia para describir el estado de pérdida de masa muscular durante el envejecimiento humano. El termo sarcopenia proviene de las palabras griegas *sarx* (carne) y *penia* (pobreza).

Una vez que el número de adultos mayores en países desarrollados como España y en países en desarrollo como Brasil, es cada vez más elevado, es importante evaluar indicadores de aptitud física del adulto mayor y su asociación con las discapacidades y morbilidades (Arts et al.,2010). Hay una serie de factores que influyen en la aparición, aceleración y desaceleración de los procesos de sarcopenia asociados con el envejecimiento.

El sedentarismo es un factor muy importante relacionado a sarcopenia que ocurre en el envejecimiento. Tanto los hombres como las mujeres mayores con bajos niveles de actividad física tienen menor masa muscular y una mayor prevalencia de la discapacidad (Evans, 2002). Por lo tanto, existe consenso que la práctica de actividad física moderada orientada es un factor protector contra la sarcopenia y un mecanismo que parece ayudar a disminuir la desaceleración de los estados de incapacidad (Roger y Evans, 1993; Macaluso y De Vito, 2004). En este caso el entrenamiento de fuerza tiene un papel importante, una vez que la fuerza muscular empieza a decaer a partir de los 50 y 60 años de edad (Tikkanen et al., 2015).

### 1.4.1 Senior Fitness Test (SFT)

En base que los adultos mayores necesitan tener fuerza, flexibilidad y resistencia para realizar las actividades cotidianas diarias y así mantener su independencia Rickli y Jones (2001) desarrollaron una prueba llamada "*Sénior Fitness Test*" (SFT) que tiene una aplicación simple y fácil, que permite determinar la capacidad funcional de los adultos mayores. En general esta prueba es segura y agradable de ser realizada y se basa en estudios que siguieron a 7.000 hombres y mujeres entre 60 y 94 años en California.

El teste consiste de seis pruebas y tiene un tiempo aproximado de 45 minutos. Los resultados pueden ser comparados con los grupos de población que sirvieron como referencia para el desarrollo de la prueba. La Tabla 2 y Figura 1 presentan la síntesis de las pruebas del SFT.

La evaluación de la velocidad de la marcha, equilibrio de pie, capacidad cardiorrespiratoria, fuerza de prensión, fuerza de las piernas y la resistencia son algunas de las pruebas que se usan para identificar el rendimiento físico general de los adultos mayores. Algunas investigaciones demostraron que cierta disminución del rendimiento físico medido por la fuerza de agarre, velocidad al caminar, subida en la silla o el equilibrio de pie pueden predecir dificultades futuras en los aspectos cotidianos de la actividad de vida y aumentar el riesgo de mortalidad en los adultos mayores (Cesari et al., 2008; Blain et al., 2010)



**Tabla 2** Resumen de las pruebas del *Sénior Fitness Test* (Rickli & Jones, 2001).

Objetivo	Procedimiento	Puntuación
Evaluar la fuerza del tren inferior	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El participante comienza sentado en el medio de la silla con la espalda recta, los pies apoyados en el suelo y los brazos cruzados en el pecho.</li> <li>2. Desde esta posición y a la señal de “ya” el participante deberá levantarse completamente y volver a la posición inicial en el mayor número de veces posible durante 30”.</li> </ol>	Número total de veces que “se levanta y se sienta” en la silla durante 30”.
Evaluar la fuerza del tren superior	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El participante comienza sentado en la silla con la espalda recta, los pies apoyados en el suelo y la parte dominante del cuerpo pegado al borde de la silla.</li> <li>2. Se coge el peso con el lado dominante que es colocado en posición perpendicular al suelo, con la palma de la mano orientada hacia el cuerpo y el brazo extendido.</li> <li>3. Desde esta posición debe levantar el peso rotando gradualmente la muñeca (supinación) hasta completar el movimiento de flexión del brazo y quedándose la palma de la mano hacia arriba, el brazo volverá a la posición inicial realizando un movimiento de extensión completa del brazo rotando ahora la muñeca hacia el cuerpo.</li> <li>4. A la señal de “ya” el participante realizará este movimiento de forma completa el mayor número de veces posible durante 30”.</li> <li>5. Primero se realiza lentamente para que el participante vea la correcta ejecución del ejercicio y después más rápido para mostrar al participante el ritmo de ejecución.</li> <li>6. Para una correcta ejecución se debe mover únicamente el antebrazo y mantener fijo el brazo (pegar el codo al cuerpo puede ayudar a mantener esta posición).</li> </ol>	Número total de veces que “se flexiona y se extiende” el brazo durante 30”.
Evaluación de la resistencia aeróbica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A la señal de “ya” el participante comienza a marchar en el sitio el mayor número de veces que le sea posible durante 2 minutos.</li> <li>2. Aunque las dos rodillas deben llegar a la altura indicada, se contabiliza el número de veces que la rodilla derecha alcanza la altura fijada.</li> <li>3. Si el participante no alcanza esta marca se le es pedido que reduzca el ritmo para que la prueba sea válida sin detener el tiempo.</li> </ol>	La puntuación corresponderá al número total de pasos completos (dcha.-izq.) que es capaz de realizar en 2 minutos que será el número de veces que la rodilla derecha alcanza la altura fijada.
Evaluar la flexibilidad del tren inferior (principalmente bíceps femoral)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El participante se colocará sentado en el borde de la silla (el pliegue entre la parte alta de la pierna y los glúteos debe apoyarse en el borde delantero del asiento).</li> <li>2. Una pierna estará doblada y con el pie apoyado en el suelo mientras que la otra pierna estará extendida tan recta como sea posible enfrente de la silla.</li> <li>3. Con los brazos extendidos las manos juntas y los dedos medios igualados el participante flexionará la cadera lentamente intentando alcanzar los dedos de los pies o sobrepasarlos.</li> <li>4. Si la pierna extendida comienza a flexionarse el participante volverá hacia la posición inicial hasta que la pierna vuelva a quedar totalmente extendida.</li> <li>5. El participante deberá mantener la posición al menos</li> </ol>	El participante realizará dos intentos con la pierna preferida y el examinador registrará los dos resultados rodeando el mejor de ellos en la hoja de registro. Se mide la distancia desde la punta de los dedos de las manos hasta la parte alta del zapato. Tocar en la punta del zapato

por 2 segundos.

6. El participante probará el teste con ambas piernas para ver cuál es la mejor de las dos (solo se realizará el teste final con la mejor de las dos piernas). El participante realizará un breve calentamiento realizando un par de intentos con la pierna preferida.

puntuará “Cero” Si los dedos de las manos no llegan a alcanzar el pie se medirá la distancia en valores negativos (-) Si los dedos de las manos sobrepasan el pie se registra la distancia en valores positivos (+).

Evaluar la flexibilidad del tren superior (principalmente de hombros)

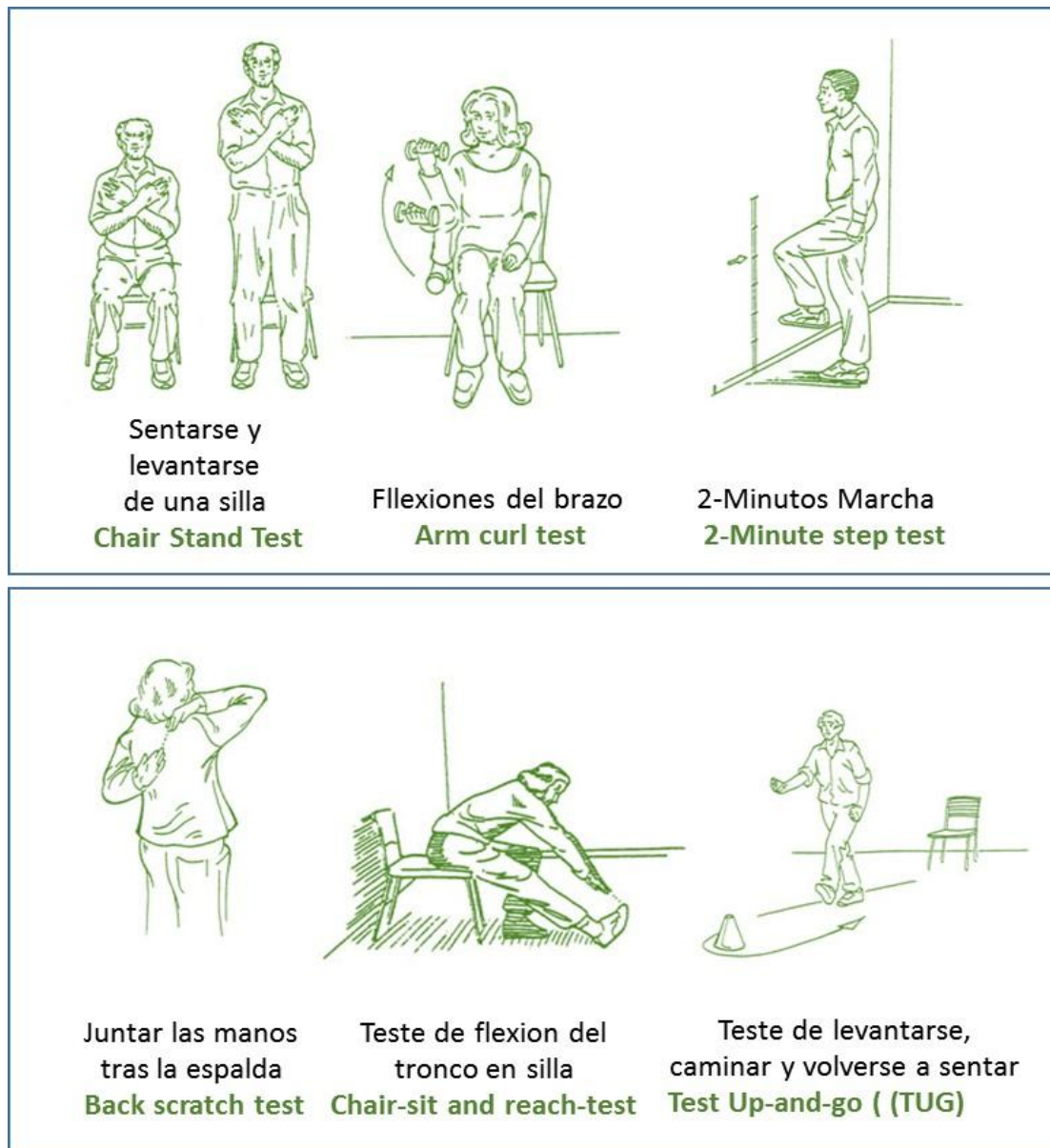
1. El participante se colocará de pie con su mano preferida sobre el mismo hombro y con la palma hacia abajo y los dedos extendidos. Desde esta posición llevará la mano hacia la mitad de la espalda tan lejos como sea posible, manteniendo el codo arriba.
2. El otro brazo se colocará en la espalda rodeando la cintura con la palma de la mano hacia arriba y llevándola tan lejos como sea posible, intentando que se toquen los dedos medios de ambas manos.
3. El participante deberá practicar el test para determinar cuál es el mejor lado. Podrá realizarlo dos veces antes de comenzar con el teste.
4. Debemos comprobar que los dedos medios de una mano están orientados hacia los de la otra lo mejor posible.
5. El examinador podrá orientar los dedos del participante (sin mover sus manos) para una correcta alineación.
6. Los participantes no podrán cogerse los dedos y tirar de ellos.

El participante realizará dos intentos con el mejor lado antes de comenzar con el test y se anotará en la hoja de registro poniendo un círculo en la mejor de ellas. Se mide la distancia entre la punta de los dedos medianos de las dos manos. Si los dedos solo se tocan puntuará “Cero” Si los dedos de las manos no llegan a tocarse se medirá la distancia en valores negativos (-). Si los dedos de las manos se solapan se registra la distancia en valores positivos (+). Siempre se mide la distancia desde la punta de los dedos de una mano a la otra independientemente de la alineación detrás de la espalda.

Evaluar la agilidad y el equilibrio dinámico

1. El participante se sentará en el medio de la silla manteniendo la espalda recta, los pies apoyados en el suelo y las manos sobre sus muslos. Un pie estará ligeramente adelantado respecto al otro y el tronco inclinado ligeramente hacia delante.
2. A la señal de “ya” el participante se levantará y caminará lo más rápido que le sea posible hasta rodear el cono y volver a sentarse.
3. El tiempo comenzará a contar desde el momento que decimos “ya” aunque el participante no haya comenzado a moverse.
4. El tiempo parará cuando el participante se siente otra vez en la silla

El examinador realizará una demostración de la prueba al participante y el participante lo realizará una vez a modo de prueba. El test se realizará dos veces y el examinador lo registrará marcando con un círculo la mejor puntuación.



**Figura 1** Esquema general de la batería SFT desarrollado por Rickli y Jones (2001).

Entre las pruebas de la batería SFT, la evaluación Time Up and Go (TUG) tiene papel destacado. Algunas investigaciones relacionan el TUG con fragilidad en los adultos mayores, este es el caso del estudio de Greene et al. (2014) que evaluaron un total de 399 adultos mayores y que la prueba TUG se mostró un medio rápido y eficaz para evaluación de la fragilidad. Otra investigación

conducida por De Buyser et al. (2013) describió asociación entre la prueba TUG y mortalidad de adultos mayores hombres que vivían en un asilo. Todavía La prueba TUG puede ser un buen indicador de mortalidad global en pacientes con enfermedad cardiovascular

Para las mujeres mayores la prueba TUG ya fue registrada también como un indicador de mortalidad tras 13,5 años de seguimiento (Idland et al., 2013; Idland et al., 2015).

#### **1.4.2 La fuerza de prensión y mortalidad en el adulto mayor**

La fuerza muscular reducida medida por la fuerza de agarre o prensión, se ha asociado con un mayor riesgo de todas las causas de mortalidad cardiovascular. La fuerza de agarre es un medio sencillo, rápido y barato de estratificar el riesgo individual de muerte cardiovascular. Una investigación reciente publicada en la prestigiosa revista The Lancet mostró resultados importantes sobre el papel de la evaluación de la fuerza de la mano en la mortalidad de adultos mayores. Los resultados fueron obtenidos a través de un estudio prospectivo Epidemiológico Urbano-Rural (PURE) que es una gran investigación longitudinal realizada en 17 países de diferentes ingresos y entornos socioculturales. Los participantes fueron evaluados para la fuerza de prensión a través de un dinamómetro. Durante una mediana de seguimiento de 4,0 años se evaluó la mortalidad por cualquier causa: mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio, accidente cerebro vascular, diabetes, cáncer, neumonía, hospitalización por neumonía pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hospitalización por cualquier enfermedad respiratoria (EPOC, asma, tuberculosis

y la neumonía), lesiones debido a la baja y fractura. Los resultados del estudio fueron adjudicados mediante documentos de origen por un investigador local y un subconjunto fue adjudicado por el centro. Este estudio sugirió que la medición de la fuerza de agarre puede ser un método indicador simple, de bajo costo, para todas las causas de muerte y estratificación del riesgo de muerte cardiovascular y de enfermedad cardiovascular.

Otro estudio conducido por Yorke et al. (2015) tuvo como propósito describir los valores de fuerza de agarre de adultos en los Estados Unidos de la América, basados en género, edad y número de enfermedades crónicas. Un análisis transversal se llevó a cabo a partir de datos recogidos de adultos con 50 años de edad o más (n = 5877) participantes de una encuesta llamada *Health and Retirement Study*. En consonancia con resultados publicados anteriormente, hombres presentaron mayor fuerza de prensión manual que mujeres y los valores de la fuerza de agarre disminuyeron de manera significativa con la edad. Los autores consideraron que los valores de resistencia/agarre presentados en el estudio pueden servir como un estándar de comparación para la gran proporción de adultos que mueren por diversas causas. La investigación también sugirió que los médicos deberían usar la fuerza de agarre como un componente de evaluación física. También propusieron que bajo la disminución de la fuerza de agarre debería ser recomendada intervención incluyendo aumento de la actividad física.

Sin embargo, aunque la fuerza de agarre sea fuertemente correlacionada con las medidas de masa muscular y pueda predecir morbilidad y mortalidad, la asociación de esta variable con otros marcadores fisiológicos debe ser investigada más a fondo. Goldeck et al. (2015) condujeron un estudio en adultos

mayores germánicos para investigar la relación entre la fuerza de agarre manual y otros marcadores asociados con el envejecimiento inmunológico, tales como la infección por citomegalovirus (CMV), longitud de los telómeros de leucocitos y los niveles séricos de los marcadores inflamatorios y anti-inflamatorios. Los resultados mostraron que la fuerza de agarre siguió siendo un importante biomarcador independiente de la infección por CMV o telómeros más cortos, bien como niveles de citoquinas pro inflamatorias periféricas.

### **1.4.3 Lo ADN libre de células como marcador de rendimiento físico de lo adulto mayor o de riesgo de mortalidad**

El término "ADN libre" (cell-free DNA, cf-ADN) se refiere al compuesto de fragmentos de ADN detectables en diversos fluidos corporales. Plasma o suero se utilizan con mayor frecuencia para ese propósito, sin embargo, se detectó la presencia del ADN libre en la orina, saliva, las heces, el líquido sinovial, el líquido cefalorraquídeo, y el líquido peritoneal. Así que, la existencia de cf-ADN en el sistema circulatorio humano se conoce desde la década de 1950 (Wagner, 2012).

La concentración normal del ADN libre en individuos sanos varía de 0 a 100 ng / mL de sangre, en promedio 30 ng / mL (Anker et al., 2014). La mayoría de investigadores están de acuerdo en que entra en la circulación cuando una célula muere, ya sea por necrosis o apoptosis (Wagner, 2012). Sin embargo, también existe la opinión de que la apoptosis y la necrosis contribuyen a la aparición del ADN libre sólo en menor medida, mientras se produce

predominantemente como consecuencia de la liberación espontánea de ADN de las células vivas (Stroun et al., 2001; van der Vaart et al., 2007).

Una intensa investigación en este campo se ha llevado a cabo durante los últimos diez años. En la revisión conducida por Wagner (2012) el autor comenta que lo ADN libre de células es más ampliamente utilizado para el propósito de diagnóstico prenatal no invasiva del sexo fetal o status RhD fetal. La segunda aplicación más investigada es en oncología, donde la detección y seguimiento de tumores es ahora posible mediante la detección de ácidos nucleicos derivados del tumor.

Sin embargo, el fenómeno de la circulación de ADN libre de células está ganando interés en diversas disciplinas biomédicas. En condiciones fisiológicas, la concentración de cfDNA es baja mientras que los niveles aumentan bajo condiciones patológicas crónicas y agudas como el cáncer, enfermedades autoinmunes, sepsis y accidente cerebrovascular (Atamaniuk et al., 2012; Cichota et al., 2015; Pascotini et al., 2015; Liu et al., 2015).

Sin embargo, las concentraciones elevadas de cfDNA también se han reportado después de episodios agudos de ejercicio (Müller, 2004; Beiter et al., 2011, Atamaniuk et al., 2012). Los efectos agudos del ejercicio sobre concentraciones cfDNA han sido investigados, debido al entrenamiento de resistencia (Atamaniuk et al., 2014); media maratón (Atamaniuk et al., 2004) y ultra-maratón (Atamaniuk et al., 2005), cinta continua en funcionamiento (Fatouros

et al., 2010), en ejecución de intervalo y pruebas caminadora incrementales (Beiter et al., 2011), y el ejercicio de remo incrementales (Velders et al., 2014). Los estudios demostraron consistentemente que los niveles cfDNA habían aumentado hasta el cese del ejercicio, con un rápido retorno a los niveles basales durante 1-2 horas de la recuperación, excepto el ajuste de la ultra maratón (Atamaniuk et al., 2008).

Los aumentos de las concentraciones de cfDNA inducidos por el ejercicio supuestamente están relacionados con las adaptaciones de la función inmune (Breitbach et al., 2012). Sin embargo, todo el mecanismo que conduce a niveles elevados cfDNA no se ha aclarado hasta ahora. En muchos aspectos clínicos, se ha supuesto que los fragmentos cfDNA el resultado de la necrosis y la apoptosis de las células de sangre y tejidos (Bishop et al., 2011; Breitbach et al., 2012). Sin embargo, es poco probable que estos mecanismos representen aumentos de las concentraciones de cfDNA en ajustes del ejercicio cortos (Chaar et al., 2011).

Debido a las grandes lagunas en la comprensión de todo el fenómeno, la relevancia de cfDNA en el campo de la fisiología deportiva sigue siendo muy bajo-investigado (Breitbach et al., 2014). Concentraciones de línea de base cfDNA en condiciones de reposo, elevaciones relativas o absolutas debido al ejercicio, o el post-ejercicio tasa de degradación podrían estar asociados con el nivel de rendimiento individual, funcionan como marcadores de metabolismo o el estrés oxidativo (Beiter et al., 2011), o reflejar una condición de exceso de entrenamiento (Fatouros et al., 2006).

Para investigar las asociaciones de acumulaciones cfDNA con diversos aspectos del ejercicio, sería necesario el muestreo en serie durante el ejercicio, como se ha demostrado por Beiter et al. (2011). Los autores demostraron un



aumento rápido de las concentraciones de cfDNA en una prueba de esfuerzo incrementales. Acumulaciones esenciales cfDNA ocurrieron después de un promedio de 10 minutos de correr con una intensidad aproximada de 70% de la velocidad en el umbral anaeróbico individual (Viat). Un fuerte incremento de las concentraciones cf-ADN se demostró después de 15 minutos de ejercicio dentro de un intervalo de tiempo de tan sólo 3 min.

Com sugiere Breitach et al (2012) en su revisión sobre el tema, se requieren estudios longitudinales que tengan en cuenta estandarizado y el ejercicio, toma de muestras de sangre en serie, y grandes y homogéneas cohortes de diferentes logros deportivos controlada.

Investigaciones conducidas por Fournie et al., (1993) introducirían el cf-ADN en lo campo de los biomarcadores de envejecimiento. Los niveles plasmáticos de cf-ADN ten sido considerado como un nuevo candidato biomarcador longevidad (Jylhävä, 2014). Lo cf-ADN es único, ya que prácticamente cualquier tipo de células senescentes que muere puede liberarlo, por lo que es un biomarcador sensible y convincente para la investigación del envejecimiento.

Lo cf-ADN ha surgido recientemente como un biomarcador potencial de envejecimiento, lo que refleja la inflamación sistémica, y la muerte celular. Además, se ha sugerido que la cf-ADN podría promover autoinflammation. En la investigación conducida por Jylhävä et al (2013) se identificaron asociaciones entre estas cf-ADN con la edad, inflamación, Inmunosenescencia y fragilidad de los adulto mayores. En los nonagenarios, mayores niveles de cf-ADNs fueron asociados con la inflamación sistémica y el aumento de la fragilidad.

A pesar de los estudios indicaren asociación entre niveles elevados de cf-ADN del tanto con ejercicio físico cuanto con la fragilidad de ancianos, investigaciones sobre la asociación de este marcador con indicadores de la aptitud funcional y mortalidad de ancianos todavía no han sido hechas. Así, los niveles de ADN-cf podrían ser considerados un marcador potencial de aptitud funcional de los adultos mayores.

Una vez que este tipo de estudios son los mejores para ser llevado a cabo en las poblaciones con una cierta uniformidad de estilo de vida y la genética, la investigación sobre este tema en las comunidades ribereñas del Amazonas están justificadas.

## 2. POBLACION

---

Los estudios realizados en personas ribereñas mayores que viven en el estado de la selva amazónica de Amazonas (Brasil) se llevaron a cabo a partir de 2009 pela Universidad Abierta de la Tercera Edad que pertenece a la Universidad del Estado de Amazonas.

Para estudiar el envejecimiento amazónico, la ciudad de Maués fue elegida basada en un estudio epidemiológico ecológico previo que comparó indicadores demográficos y de salud entre las ciudades del Estado de Amazonas, Brasil (Ribeiro et al., 2012). En Maués 92% de la población está integrada en el sistema brasileño de atención a la salud “Estratégia de Saúde da Família do Sistema Único de Saúde” (ESF- SUS). En este municipio la frecuencia de adultos mayores con edad igual o superior a 80 años, por la ocasión del inicio del estudio fue 1%, mientras que en Manaus y parte de las ciudades del Estado del Amazonas esta frecuencia fue menor (~ 0,5%). Otra importante característica demográfica observada en la población de Maués fue la proporción de hombres y mujeres mayores que tienen una distribución aproximadamente igual (1:1).

En el primer estudio de Ribeiro et al (2012), se comparó un gran número de ancianos de Maués (n=1808) a las personas mayores que vivían en el área urbana de Manaus (n=1509). Los resultados indicaron que los mayores ribereños tenían una menor prevalencia de enfermedades crónicas do que los ancianos de Manaus, como, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, el síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

Además, una investigación llevada a cabo por Maia-Ribeiro et al. (2013) evaluó los indicadores de la aptitud física, fuerza de la mano y el equilibrio en adultos mayores de la misma región.

En la investigación se analizaron diversos indicadores socioeconómicos culturales, estilo de vida, antropométricas, bioquímicas y funcionales de los adultos mayores ribereños. Así que, este estudio representa una continuación de las investigaciones llevadas a cabo por Maia-Ribeiro et al (2012).

La metodología aplicada para investigar los adultos mayores de Maués fue basada en los siguientes pasos: (1) contacto con los representantes de la Salud de la Ciudad y del ESF-SUS del Estado de Amazonas; (2) estudio piloto con referencia antropológica para la organización de una entrevista de acuerdo con las características lingüísticas y culturales de la región que difieren de las regiones sudeste y sur de Brasil, donde los instrumentos para evaluar las condiciones de salud de los adultos mayores se han desarrollado y / o validados; (3) validación de la entrevista a través de su aplicación en 100 adultos mayores del Centro de la Comunidad de Ancianos de Maués; (4) capacitación de los agentes de salud de la comunidad para aplicación del instrumento. En tiempo del estudio existían 154 trabajadores del ESF-SUS que son nombrados de “agentes de salud de la familia” siendo que todos los trabajadores fueran capacitados con coordinación de una enfermera gerontóloga; (5) Aplicación del instrumento por los trabajadores de la salud.

Es importante darse cuenta de que una gran parte de las 175 comunidades ribereñas que componen la zona rural-riberaña de Maués está geográficamente distante de alguna área urbanizada, así los trabajadores de la salud sólo vuelven a áreas urbanas una vez al mes, ocasión en que reportan sus actividades mensuales, reciben su salario y también reciben información o entrenamientos. En estas ocasiones se suministraron entrenamiento para la aplicación de los

instrumentos de estudio, bien como organización y mecanografía de los datos y conferencias de los mismos.

Basado en el perfil de demografía y salud de los adultos mayores que vivían en Maués, se consideró pertinente la realización de nuevos estudios sobre la capacidad funcional y su posible asociación con las caídas que son frecuentes en esta población. Aunque las investigaciones en Maués tengan empezado en 2009, algunos artículos se pueden encontrar publicados (Tabla 4).

**Tabla 4** Principales estudios desarrollados por el Proyecto de Maués-AM, Brasil.

Autor	Tema	Publicación
Krewer et al., 2011	Asociación entre ingesta habitual de guarana con baja prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares	Phytother Res
Ribeiro et al., 2013	Indicadores de estilo de vida y salud de ancianos de Maués	RAGG
Maia-Ribeiro et al., 2013	Determinantes de aptitud funcional, equilibrio y salud asociado a las caídas en adultos mayores	Arch Gerontol Geriatr.
Portella et al., 2013	Efecto in vivo y in vitro del guarana en la oxidación de LDL-colesterol	Lipids Health Dis
Silva et al., 2015	Asociación entre niveles elevados de AOPP y mortalidad en mayores	Free Radic Res

Los resultados obtenidos por Maia-Ribeiro et al. (2013) sugirieron que la relativa alta frecuencia de caídas en los adultos mayores de Maués estaba más relacionada con factores geográficos y culturales (relieve irregular, barcos de transporte, etc.) que con las condiciones biológicas y de la salud (Figura 2).



**Figura 2** Fotos de ancianos Maués de mostrar que la mayor frecuencia de caídas asociado a aspectos geográficos del medio ambiente y con el transporte.

Esto es porque en general la mayoría de las pruebas de la batería SFT ha demostrado que los adultos mayores de Maués tenían buena capacidad funcional. Además, un estudio previo había informado de que estos adultos mayores tuvieron baja prevalencia de enfermedades crónicas (obesidad, dislipidemia, hipertensión, diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares) en comparación

con adultos mayores que vivían en Manaus, que es una ciudad de alta densidad poblacional y de urbanización del Estado de Amazonas (Maia-Ribeiro et al., 2013).

Sin embargo, una cuestión del estudio de Maia-Ribeiro et al. (2013) quedó abierta: ¿Lo rendimiento físico, o sea, la capacidad funcional de los adultos mayores puede influir en el riesgo de mortalidad? Así que esta cuestión fue uno de los temas de investigación de la presente tesis doctoral.



## 3. OBJETIVOS

---

### 3.1 Objetivo General

El presente estudio tuvo como objetivo general evaluar el impacto de los marcadores de rendimiento en lo riesgo de mortalidad y de los niveles de cf-DNA después de 5,5 años de adultos mayores ribereños de la ciudad de Maués, Amazonas Brasil.

### 3.2 Objetivos Específicos

Evaluar el impacto en lo riesgo de mortalidad de adultos mayores ribereños que viven en Maués (Amazonas, Brasil) después de 5,5 años de seguimiento de los siguientes marcadores de rendimiento físico:

- La fuerza de los miembros inferiores;
- la fuerza de las extremidades superiores;
- la capacidad aeróbica;
- la flexibilidad de las extremidades inferiores;
- flexibilidad de las extremidades superiores;
- la agilidad y equilibrio dinámico;

Determinar el sexo, la edad y la comorbilidad anterior tienen alguna influencia sobre la asociación entre la mortalidad después de 5,5 años de seguimiento los indicadores de aptitud como funcionales de los adultos mayores de Maués-AM, Brasil.

Evaluar se los niveles plasmáticos de cf-ADN están tendrían impacto en la mortalidad de los ancianos de Maués-AM y se las demás variables de la salud y de lo rendimiento tendrían influencia en esta asociación.

# 4. MATERIAL Y METODOS

---

## 4.1 Diseño General del Estudio

En este estudio también fue conducido un análisis longitudinal en que fue investigado si la interacción entre aptitud funcional y fuerza de las manos podría constituir en indicador de riesgo de mortalidad después de 5,5 años de seguimiento con base en las investigaciones previas conducidas por Maia-Ribeiro et al. (2013) que describió y analizó aspectos antropométricos, de aptitud funcional, equilibrio y fuerza de las manos con riesgo de caídas de adultos mayores ribereños en la ciudad de Maués.

Los adultos mayores que participaron en este estudio fueron seleccionados al azar de una muestra de voluntarios previamente investigada que estaban incluidos en la ESF-SUS. La muestra inicial fue representada por el 60% de los adultos mayores ( $n = 1.808$ ). Teniendo en cuenta el tamaño total de la población de edad avanzada de Maués en el momento del estudio ( $n = 2.939$ ), el cálculo del tamaño de la muestra para un intervalo de confianza de 95% y un error de muestreo de 5% fue estimado por lo menos en 340 adultos mayores. Sin embargo, el estudio incluyó a 637 voluntarios representando 21,9% del total de adultos mayores residentes en Maués cuando la investigación se llevó a cabo.

Se incluyeron los adultos mayores que tenían condiciones físicas de trasladarse a la zona del estudio, que se encontraban en la ciudad durante la fase de recogida de datos y que aceptaron participar del estudio. Adultos mayores en tratamiento de enfermedades graves o deterioro cognitivo severo fueron excluidos del análisis transversal. Todos fueron invitados a participar de la investigación a

través de llamada telefónica y visita a su domicilio por los investigadores y/o a través del contacto y la invitación hecha por los trabajadores de la ESF-SUS.

De esta manera, un estudio de seguimiento prospectivo también se realizó en Maués para evaluar la tasa de sobrevivencia de la población investigada. Los registros oficiales de defunción (fechas y causas específicas de muerte) para todos los participantes fallecidos se obtuvieron en el Departamento Municipal de Salud de la ciudad de Maués. Este estudio empezó en 2009 y las muertes fueron computadas mensualmente, y no anualmente como en el estudio hecho en Gravataí, con el período de supervivencia máxima de 10 años y el mínimo de un año después del inicio del estudio (2009 a 2015). Las causas de muerte también se recogieron en los registros oficiales brasileños que utilizan la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) adoptada por la Organización Mundial de la Salud de los estados miembros desde 1994.

#### **4.4 Análisis antropométricos**

Para la población evaluada, los valores de masa corporal se obtuvieron midiendo el peso en kg. Se utilizó una balanza digital Camry Glass- Balanza Electrónica Personal, con una carga máxima de 150 kg y la escala de 100g. Para llevar a cabo el pesaje el avaluado se quedó con la menor cantidad de ropa posible y descalzo, asumida la posición anatómica, con los pies centrados en la escala. Para medir la altura (cm) fue usado uno estadiómetro portátil de la marca Seca con 200cm y divisiones en mm. Para la evaluación el adulto mayor era mantenido en la posición anatómica, respetando el “Plan de

Frankfurt ", siendo instruido para realizar una espiración máxima en el momento de la medición. A partir de los valores obtenidos para el peso corporal y la altura, se calculó el Índice de Quetelet ( $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ ). Los valores debajo de  $< 18,5$   $25\text{kg/m}^2$  fueran considerados como indicación de sarcopenia, de  $18,5$  hasta  $25\text{kg/m}^2$  considerados eutróficos, entre  $25 \text{ kg/m}^2$  hasta  $< 30\text{kg/m}^2$  como sobrepeso y por encima de  $30\text{kg/m}^2$ , obesidad según lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (Collins et al., 2004).

Para la determinación del índice de la cintura se utilizó la relación de la circunferencia abdominal mínima por la circunferencia máxima de la cadera. Los valores hasta  $0,8$  para las mujeres y hasta  $1,0$  para los hombres se consideraron normal. Por encima de estos valores, los sujetos fueron considerados como personas con obesidad central (Lupash 2009).

#### **4.5 Análisis de marcadores bioquímicos**

Para los análisis bioquímicos la sangre fue recolectada después que los participantes del estudio habían ayunado durante 12 horas. El sistema de venoclisis con el desechable dispositivo de vacío (Vacutainer) fue utilizado. La sangre se recogió en tubos sin anticoagulante para cuantificar el perfil lípido, glucosa y ácido úrico. Las muestras fueron centrifugadas durante 15 minutos a la velocidad de  $3.000 \text{ rpm}$  para separar el plasma de las células restantes. El plasma fue dividido luego en dos alícuotas de  $1,0 \text{ ml}$  en tubos Eppendorf con micropipetas. Estas muestras fueron congeladas y transferidas para el laboratorio de Biogenómica en la Universidad Federal de Santa Maria, Brasil, donde se

realizaron las verificaciones bioquímicas. Para analizar la glucosa, colesterol total, triglicéridos y HDL-colesterol la técnica manual de reacción enzimático colorimétrico fue utilizada con los reactivos comerciales Labgot Ana y el valor final fue el resultado de dos mediciones realizadas para cada muestra de plasma. Valores para LDL-colesterol se obtuvieron con la fórmula de Friedewald para niveles triglicéridos por debajo de 400 mg / dL. Las muestras con niveles de triglicéridos por encima de 400 mg / dl fueron excluidos (IV Consenso Brasileiro de Dislipidemia, 2007).

Lo cf-ADN circulante en el plasma se midió por ensayo PicoGreen (Quant-iT PicoGreen®, Invitrogen, Eugene, Oregón, EE.UU.) mediante el uso de un lector de microplacas (SpectraMax M2e, Molecular Devices, Austria). La fluorescencia se midió a una excitación de 485 nm y una emisión de 520 nm (Cichota et al., 2015).

#### **4.6 Análisis de la presión arterial sistémica**

La presión arterial fue verificada mediante el método de auscultar, en que se utilizó un esfigmomanómetro de columna de mercurio con manguito adecuado a la circunferencia del brazo, después que el adulto mayor permanecía cinco minutos en reposo y sentada. La medición se llevó a cabo en el brazo derecho a la altura del corazón. La presión arterial sistólica (PAS) se determinó en la aparición de los ruidos de Korotkoff (fase I) y la presión arterial diastólica (PAD), en la desaparición de los ruidos de Korotkoff (fase V). Fueron realizadas dos mediciones de presión arterial considerando la media.





## **4.7 Análisis de la capacidad funcional por el Senior Fitness Test**

En los adultos mayores de Maués la aptitud funcional fue evaluada utilizando la Batería Senior Fitness Test (Rickli y Jones 2001), con desarrollo de pruebas adicionales detalladas anteriormente en la revisión de la literatura y en el trabajo conducido por Maia-Ribeiro et al., (2013).

La batería de pruebas consistió:

- 1) Prueba de la fuerza de los miembros inferiores (levantarse de una silla);
- 2) Prueba de la fuerza de las extremidades superiores (flexión del codo);
- 3) Prueba de la capacidad aeróbica (marcha estacionaria y prueba de paso);
- 4) Prueba de flexibilidad de las extremidades inferiores (sentarse y lograr);
- 5) Prueba de flexibilidad de las extremidades superiores (flexibilidad del hombro);
- 6) Prueba de agilidad y equilibrio dinámico (elevar-caminar-sentarse).

## **4.8 Teste de fuerza de la mano (Prueba de Resistencia)**

La dinamometría fue utilizada como una prueba adicional para evaluar la fuerza de las manos, similar a estudios previos como el realizado por Taekema et al., (2010). El dinamómetro se ajustó a una posición conveniente para los individuos. El adulto mayor permaneció en pie, con los brazos al largo del cuerpo. El dinamómetro se mantuvo en paralelo con el cuerpo, con marcador orientado hacia afuera. El adulto mayor presionaba el dinamómetro al máximo, sin mover el brazo. Se permitió dos ensayos, con un rango de uno minuto entre ellos, donde se consideró el valor más alto como definitivo. La fuerza fue evaluada en kg.

## 4.9 Análisis estadísticos

Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 17.0, actualizado posteriormente para versión 19.0. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando la prueba no paramétrica de chi-cuadrado. Las variables continuas se evaluaron inicialmente para la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las distribuciones no normales fueron transformadas en logaritmos. Estas variables fueron comparadas entre los sexos, adultos mayores con y sin histórico de caídas y adultos mayores vivos y muertos, mediante la prueba T- student. Entre los grupos de edad fue hecha análisis de varianza de una vía seguido de prueba *post hoc* de Bonferroni. La regresión logística fue utilizada para investigar la interacción entre sexo y edad en las variables que se encontró asociación significativa en los testes univariados. Análisis de correlación de Spearman se utilizó para investigar la asociación entre edad, variables de aptitud funcional y fuerza de la mano.

Así, para analizar la relación entre aptitud funcional y mortalidad de los adultos mayores de Maués después de 5,5 años de seguimiento se consideró: (1) aptitud cardiorrespiratoria; (2) agilidad y equilibrio; (3) fuerza muscular de la parte inferior del cuerpo; (4) fuerza de prensión manual basado en investigaciones previas y en la meta-análisis realizada por Cooper et al., (2010). La influencia potencial de las variables intervinientes en la asociación entre el análisis del rendimiento, mortalidad y riesgo físico fue investigada utilizando también información recogida por entrevista estructurada, evaluaciones físicas y evaluaciones bioquímicas.

También fueron analizadas: (1) variables demográficas (educación, ingresos, estado civil, ocupación); (2) variables de estilo de vida (tabaquismo); (3) variables de riesgo CVC (hipertensión, diabetes tipo II, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico); (4) variables de histórico de enfermedades crónicas (incluyendo morbilidades CVC y hospitalización en el último año); (5) variables de medicación (uso y cantidad diaria). Parámetros antropométricos y presión arterial sistémica en el momento basal también fueron investigados como variables intervinientes; (6) niveles de cf-ADN plasmáticos. El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS / PC, versión 19.0 (SPSS Inc., IL). La posible asociación entre rendimiento en la prueba física y mortalidad durante 66 meses de seguimiento también fue verificada. Para llevar a cabo esta verificación, se consideró estilo de vida, grados de salud, parámetros demográficos, físicos y bioquímicos. Un análisis similar se realizó comparando las puntuaciones medias en las pruebas de rendimiento físico entre grupos de adultos mayores vivos y muertos. Los datos fueron descritos con medias y desvíos estándar (SD) con distribución normal de proporciones y porcentajes para las variables categóricas.

Las asociaciones entre pares de variables categóricas fueron analizadas mediante pruebas de Chi-cuadrado. Las variables continuas con distribución normal fueron analizadas mediante pruebas T-Student para grupos independientes, obtenidos a partir de los resultados y de la distribución porcentual del rendimiento físico, que presentó diferencias significativas entre los grupos adulto mayores vivos y muertos. Así, se determinó que sería posible identificar el mejor valor de punto de corte y clasificar los adultos mayores en grupos categóricos. Curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier fueron representadas para

visualizar el efecto de las variables de rendimiento físico sobre la mortalidad. Modelos de riesgos proporcionales univariados y múltiples independientes fueron ajustados para cada una de las mediciones, mientras se consideró el rendimiento físico como indicador significativo.

El modelo final incluyó todas las medidas de desempeño que fueron significativas al nivel de 5%, mientras que el control de las covariables fue significativo. Efecto potencial de las variables intervinientes en los resultados obtenidos (edad, enfermedades crónicas, polifarmacia, socio demografía, cultura, estilo de vida, auto percepción de salud) se determinó mediante regresión logística (regresión de Wald). Todos los análisis presentaron  $p < 0,05$ , indicando significación estadística entre los grupos de adultos mayores vivos y muertos.

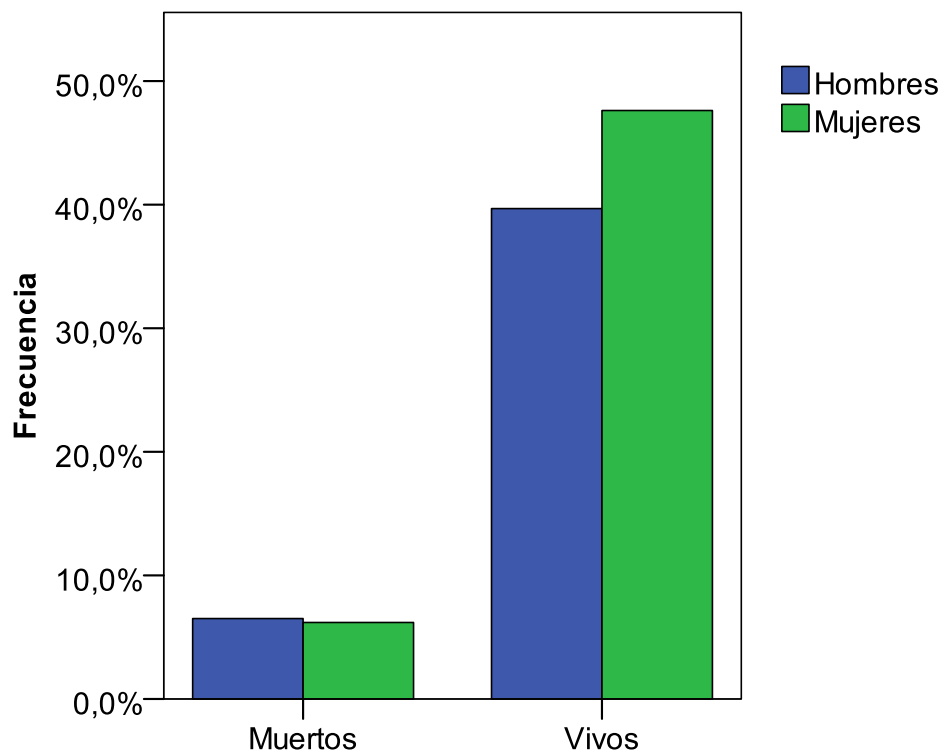
#### **4.12 Ética**

El estudio general que aquí se presenta analizó adultos mayores fue hecho con adultos mayores de Maués que habían participado previamente del estudio conducido por Ribeiro et al., (2012) y Maia-Ribeiro et al., (2013). Los adultos mayores de Maués firmaron un consentimiento libre, siendo que grande parte de los adultos mayores de Maués utilizó impresión digital debido al bajo nivel educacional. Los dos estudios se llevaron a cabo dentro de las reglas de la Resolución N° 196/1996 del Consejo Nacional de Ética en Investigación (CONEP), que estaban vigentes en la ocasión de la ejecución de los proyectos y que regulaban la investigación con seres humanos en Brasil.

## 5. RESULTADOS

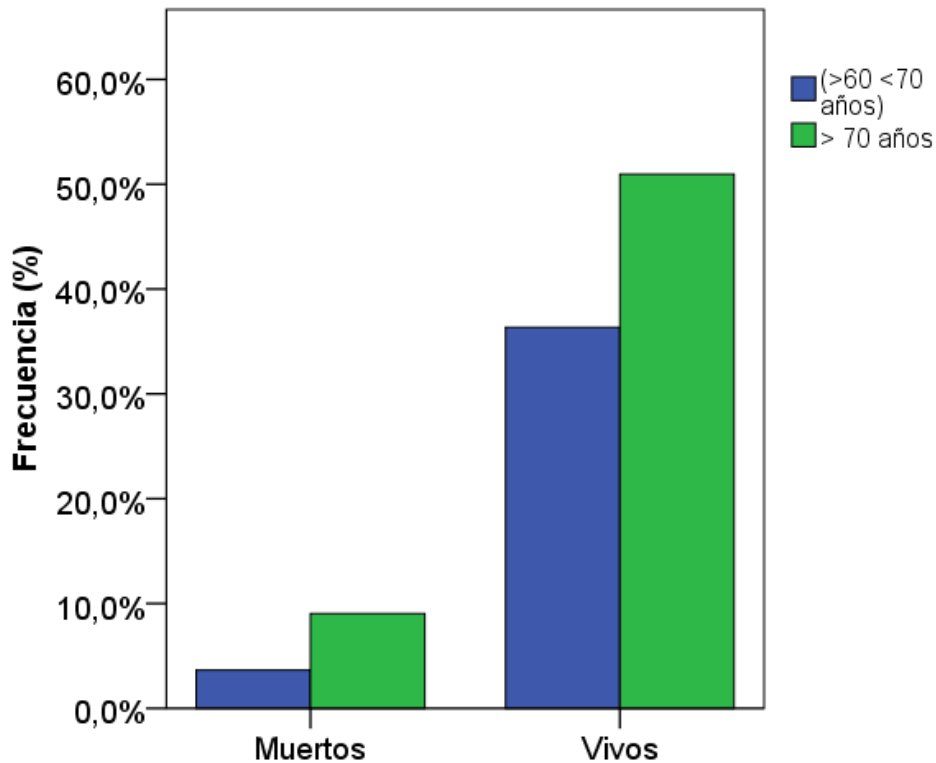
---

Durante el periodo de seguimiento de 5,5 años, 80 (12,7%) adultos mayores murieron, siendo 41 hombres (14,1%) y 39 mujeres (11,5%). El primer óbito ocurrió 01 mes, y los últimos 66 meses después de la evaluación inicial. ( $60,25 \pm 15,09$  meses). Como se puede observar en la Figura 3, la frecuencia de mortalidad fue similar entre los sexos ( $p = 0,031$ ).



**Figura 3** Comparación de la frecuencia de hombres y mujeres rivereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años.

Por otro lado, como sería de esperar ancianos mas viejos (> 70 años) murieron más do que ancianos más jóvenes (Figura 4).



**Figura 4** Comparación de la frecuencia de ancianos jóvenes ( $\geq 60 < 70$  años) y muy viejos ( $\geq 70$  años) rivereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años. La muestra fue estadísticamente comparada por chi-cuadrado. \*\*\*  $p < 0.001$ .

Las causas de mortalidad fueron clasificadas en los principales grupos de enfermedades. Desde los 80 ancianos que murieron en el período de seguimiento, 10 murieron por causa de alguna morbilidad cardiovascular (códigos

CID: I64, I110; I249; I500; I639). La mayor causa de muerte cardiovascular fue accidente cerebro vascular (I64) diagnosticado en 05 sujetos. Tres adultos mayores murieron por enfermedades pulmonares (I62 = tuberculosis; J159/J189 = neumonía, insuficiencia respiratoria = J960). Dos sujetos murieron por insuficiencia renal (N19) y otros dos sujetos murieron por trastorno gastrointestinal (K171; K567); un solo sujeto murió debido a complicaciones de la diabetes (E142) y otra causa de muerte fue descrita como senilidad (R54). Sin embargo, la mayoría (n = 62, 77,5%) murió sin asistencia médica (R98). Por lo tanto, debido a la gran heterogeneidad de causas de muerte y gran número de muertes de adultos mayores sin causas específicamente diagnosticadas, no fue posible evaluar con exactitud la asociación entre esta variable con la puntuación de las pruebas de rendimiento físico.

La comparación de las características basales entre los grupos de adultos mayores vivos y muertos se presenta en la Tabla 3. Las variables antropométricas, fisiológicas y bioquímicas fueron similares entre los grupos, con excepción de los niveles de cf-ADN que fueron más elevados en los muertos que en los vivos. Los indicadores de salud también se compararon entre adultos mayores vivos y muertos sin diferencias significativas observadas (Tabla 4).

Los datos de comparación de la prueba de rendimiento físico entre adultos mayores vivos y muertos se muestran en la Tabla 5. La fuerza de las extremidades inferiores presentó una tendencia a ser alta en el grupo de adultos mayores muertos, pero las diferencias estadísticas no fueron significativas, mientras que se observó un aumento significativo en los resultados de la prueba TUG en el grupo de adultos mayores muertos (Figura 5). Las otras pruebas, que



también incluyeron valor de la fuerza de prensión, fueron similares entre los grupos.

**Tabla 3** Características generales de los adultos mayores vivos y muertos de Maués después de 5,5 años de seguimiento.

<b>VARIABLES</b>	<b>VIVOS Media ± DE</b>	<b>MUERTOS Media ± DE</b>	<b>p</b>
Edad (años)	71.81 ± 7.8	75,55 ± 8.8	<b>0.000</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25.22±4.8	25.49 ± 4.1	0.642
Grasa (%)	28.54±6.3	28.53±5,5	0.998
Cintura (cm)	88.02±14.9	89.74±10.4	0.321
Cintura/Cadera	0.98±0.52	0.97±0.31	0.908
Grasa subcutánea*	1.37±0.57	1.36±0.48	0.977
PAS (mmHg)	129.58±27.1	126.32±30.8	0.325
PAD (mmHg)	73.01±14.2	73.56±17.6	0.754
Glucosa (mg/dL)	122.97±50.1	117.74±36.9	0.372
Colesterol (mg/dL)	206.03±51.6	208.91±60.2	0.676
Triglicéridos (mg/dL)	164.75±95.6	163.50±106.7	0.922
LDL -col (mg/dL)	140.99±49.5	143.22±50.5	0.740
HDL –col (mg/dL)	71.10±17.9	71.95±16.8	0.741
Ácido úrico (mg/dL)	4.85±3.6	5.80±5.8	0.107
Ingestión fármacos (cantidad)	2.35±1.3	2.06±1.3	0.476

DE=desvío estándar; \*=escapular/tríceps; PAS= presión arterial sistólica; PAD= presión arterial diastólica; Comparación entre los dos grupos fueran hechas por el teste estadístico T-Student.

**Tabla 4** Indicadores de salud y estilo de vida de los adultos mayores vivos y muertos después de 5,5 años de seguimiento.

<b>Variables</b>	<b>Vivos</b>	<b>Muertos</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Obesidad	50 (9.1)	10 (12.5)	0.332
Hipertensión	258 (46.9)	35 (43.8)	0.597
Diabetes tipo II	70 (12.7)	09 (11.3)	0.709
Síndrome metabólica	71 (12.9)	15 (18.8)	0.155
Enfermedad cardiovasculares	36 (6.5)	6 (7.5)	0.749
Morbilidades crónicas	441 (80.2)	63 (78.8)	0.765
Hospitalizaciones	78 (14.3)	10 (12.5)	0.668
Medicación diaria	270 (49.1)	40 (50.0)	0.879
Caídas	136 (24.7)	19 (23.8)	0.850
Tabaquismo	63 (11.5)	12 (15.0)	0.360
Actividad física regular	40 (50.0)	320 (58.2)	0.160

Comparación estadística por el teste de Chi-cuadrado.

El análisis de regresión de Kaplan-Meyer confirmó asociación entre los indicadores de aptitud funcional y riesgo de mortalidad. Teniendo en cuenta que la edad podría ser una importante variable interviniente en la asociación entre las puntuaciones TUG y mortalidad, un segundo análisis complementario se realizó mediante la división de los adultos mayores en más jóvenes (60 <75 años) y longevos (> 75 años).

**Tabla 5** Indicadores de rendimiento de los adultos mayores vivos y muertos después de 5,5 años de seguimiento.

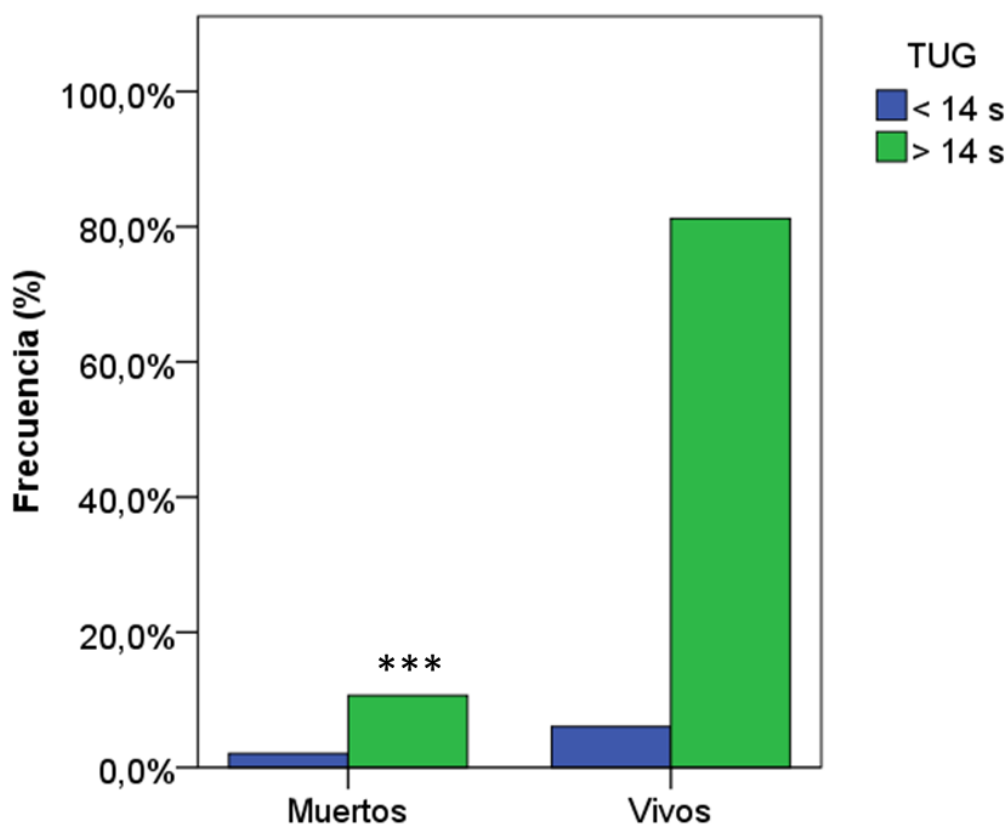
Variables	Vivos	Muertos	<i>p</i>
	Media ± DE	Media ± DE	
Fuerza de la mano derecha	20,94±7,1	21,23±7,3	0,734
Fuerza de la mano izquierda	20,77±7,0	20,65±7,6	0,889
TUG test (s)	9,44±3,5	10,50±4,6	0,019
Capacidad aeróbica (repeticiones)	86,07±21,6	84,17±21,8	0,497
Fuerza de miembros inferiores (repeticiones)	17,20±5,6	18,92±9,7	0,067
Fuerza de miembros superiores (repeticiones)	12,64±6,5	11,97±6,2	0,411

DE= desvío estándar; TUG= time up and go teste; Comparación estadística entre los dos grupos fue hecha con el teste T-Student.

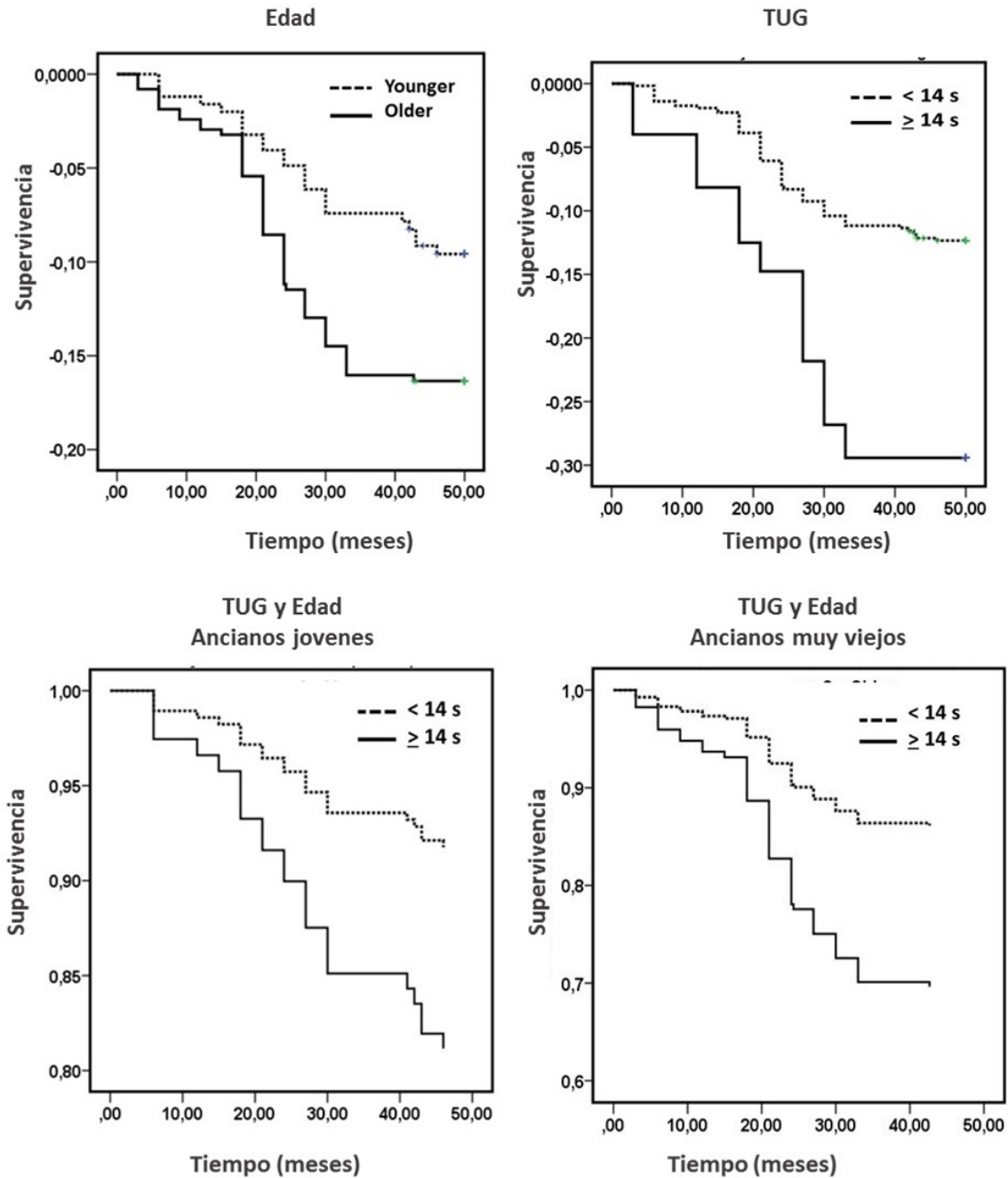
Las curvas de supervivencia evaluados por análisis de Kaplan-Meier confirmaran la asociación de más tiempo para realizar TUG con mayor frecuencia de mortalidad en los ancianos ribereños (Figura 6). Una análisis adicional indico que la asociación entre mayor tempo para ejecutar lo TUG test y mortalidad fue independiente de lo sexo y edad de los ancianos ribereños.

Los resultados confirmaron que la asociación entre indicadores de rendimiento y mortalidad fue independiente de la edad avanzada. En esto momento se realizó un análisis multivariado para evaluar la presencia de variables en la puntuación TUG y asociación con mortalidad (Tabla 6). La regresión logística mostró que esta asociación fue independiente de la historia previa de síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, diabetes tipo II, enfermedades

cardiovasculares, otras morbilidades crónicas incluyendo trastorno músculo esquelético, hábito de fumar, hospitalización en los últimos seis meses antes de la evaluación inicial y polifarmacia. Por lo tanto, el riesgo relativo (RR) de muerte para los adultos mayores con puntaje TUG > 14 segundos hasta 66 meses de seguimiento, fue más alto cuando comparado con adultos mayores con puntaje TUG ≤14 segundos. Mayores con TUG > 14 s presentaran un riesgo relativo de mortalidad de 2,604 (intervalo de confianza de 95%: 1,320-5,137).



**Figura 5** Comparación de la frecuencia de adultos mayores rivereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años con la prueba “Time Up and Go” teste mayor y menor que 14 segundos. Estadísticamente comparada por chi-cuadrado. \*\*\* p <0,001.



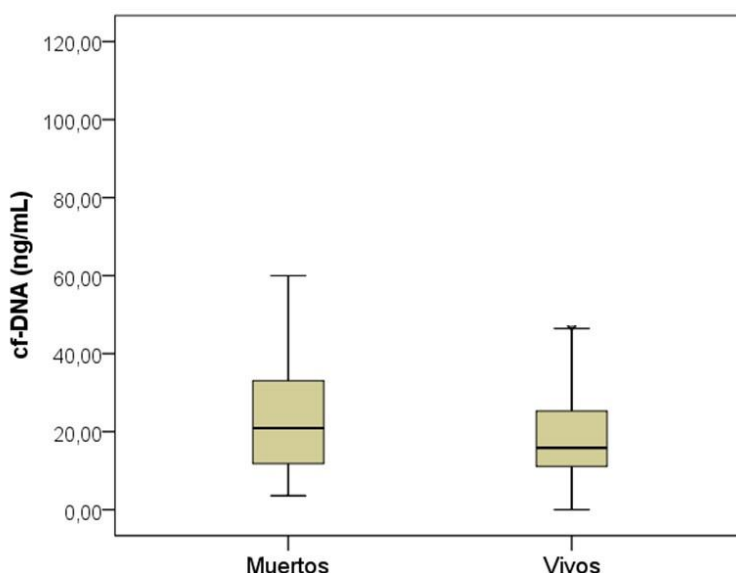
**Figura 6** Curvas de supervivencia de los adultos mayores ribereños de Maués-AM y tiempo de ejecución del TUG test después de 5,5 años de seguimiento. La edad no presenta influencia en la asociación entre TUG y mortalidad de los mayores.

**Tabla 6** Análisis multivariada por regresión logística para determinar la influencia de indicadores de salud y estilo de vida en la asociación entre altas puntuajes TUG y mortalidad después de 5,5 años de seguimiento.

Variables	Wald	Riesgo	95% IC	<i>p</i>
TUG ( $\geq 14$ s)	8,874	2,874	1,435-5,757	0,003
Actividad física	2,829	0,814	0,640-1,035	0,093
Edad	5,221	0,547	0,326-0,918	0,022
Obesidad	1,595	0,565	0,233-1,370	0,207
Síndrome metabólico	1,454	1,470	0,786-2,750	0,228
Tabaquismo	0,841	1,376	0,695-2,723	0,359
Sexo	1,087	1,295	0,796-2,106	0,297
Hospitalizaciones	0,185	0,854	0,416-1,753	0,667
Hipertensión	0,367	0,861	0,529-1,399	0,545
Medicación	0,191	1,145	0,623-2,105	0,662
Enfermedad cardiovascular	0,062	1,127	0,440-2,340	0,804
Caídas	0,033	1,055	0,593-2,209	0,855
Diabetes tipo II	0,000	1,000	0,452-2,209	0,999

Los niveles plasmáticos de cf-ADN también fueron estudiados. Sin embargo los datos de cf-ADN fueron obtenidos sólo en 368 sujetos de lo estudio, por problemas en las muestras plasmáticas que fueron transferidas y analizadas en un sitio lejos do Amazonas. Lo cf-ADN médio fue  $20,91 \pm 14,59$  ng/mL (0-97,63 ng/mL).

La comparación de los niveles plasmáticos de cf-ADN entre vivos e muertos, mostro elevación de este marcador en los muertos ( $24,99 \pm 17,28$  ng/mL) cuando comparado con los vivos ( $20,24 \pm 14,03$  ng/mL) ( $p=0.031$ ). Como los niveles elevados de ADN-cf se asociaran con mayor mortalidad de ancianos de Maués, una análisis adicional fue conducida para evaluar lo posible valor de corte del marcador que indica riesgo de muerte. Inicialmente la distribución de los percentiles de cf-ADN de los vivos y muertos fue evaluada (Figura 7).

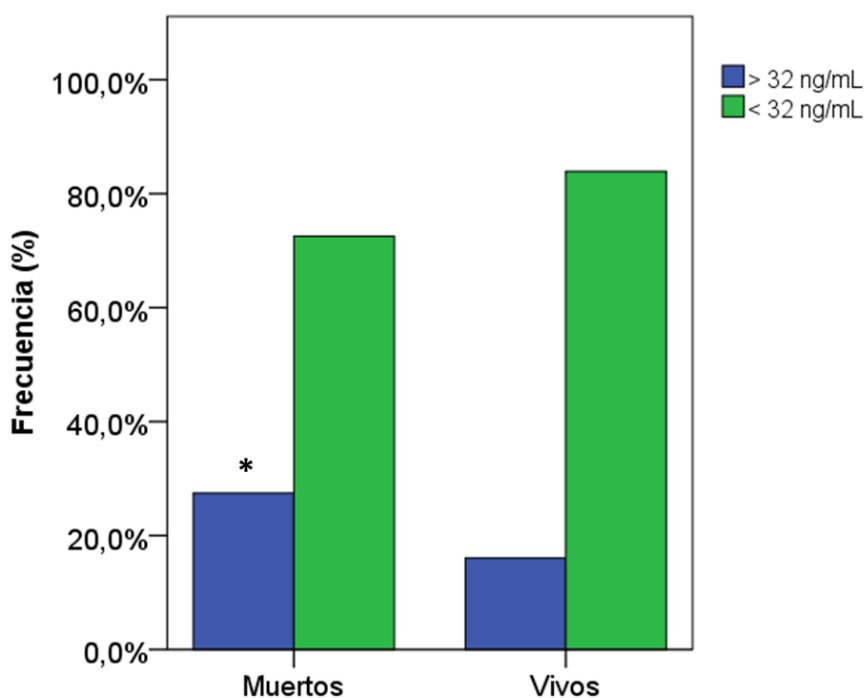


**Figura 7** Distribución de los valores de cf-ADN plasmáticos en ancianos ribereños de Maués (muertos y vivos) después de 5,5 años de seguimiento.



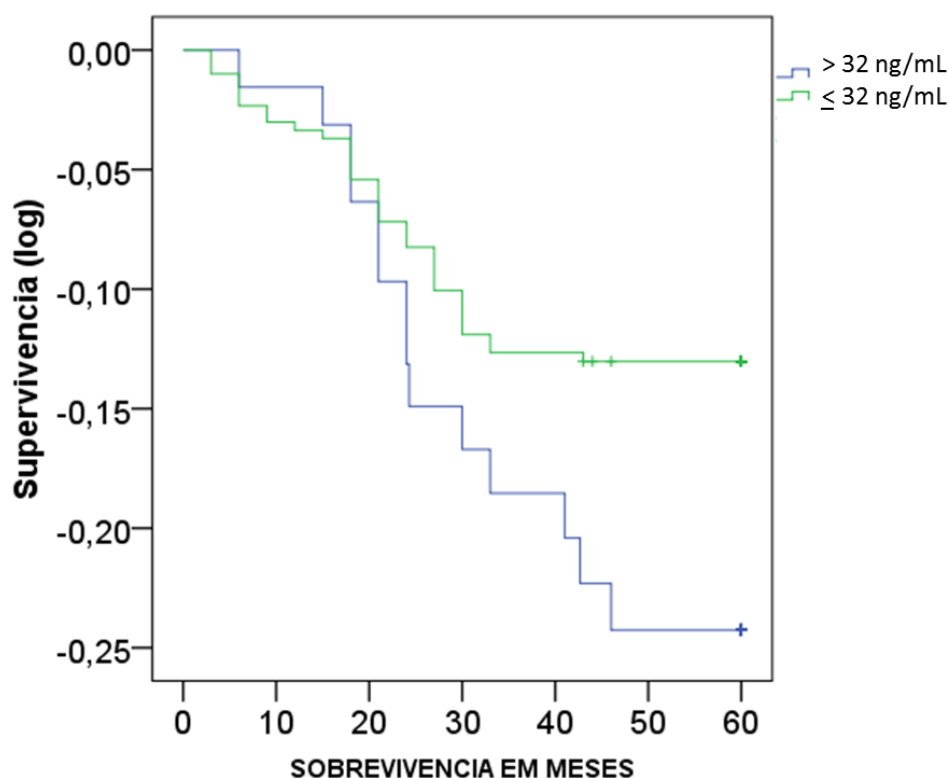
En los muertos, lo percentil 50 fue 20,90 ng/mL y en los vivos 15,83 ng/mL. En lo percentil 75 lo valor do cf-ADN fue 25,30 ng/mL en los vivos y 33,34 ng/mL en los muertos.

Así que los ancianos fueran agrupados por valores de cf-ADN  $> 32$  ng/mL and  $\leq 32$  ng/mL y la frecuencia de vivos y muertos fue comparada entre los grupos (Figuras 8,9).



**Figura 8** Comparación de la frecuencia de adultos mayores rivereños (Maués-AM, Brasil) muertos y vivos durante el periodo de seguimiento de 5,5 años con los niveles de cf-ADN ( $< 32$  ng/mL y  $\geq 32$  ng/mL), estadísticamente comparados por chi-cuadrado. \*  $p < 0,05$ .

La análisis mostro asociación entre niveles de cf-ADN > 32 ng/mL y mortalidad. Lo riesgo de mortalidad en los mayores con cf-ADN > 32 ng/mL fue de 1,974 ((intervalo de confianza de 95%: 1,022-3,911)).



**Figura 9** Curvas de supervivencia de los adultos mayores ribereños de Maués-AM de 5,5 años de seguimiento y niveles plasmáticos de cf-ADN (ng/mL).

La potencial asociación entre niveles de cf-ADN y edad fue analizada. Inicialmente fue hecha una correlación de Pearson que mostro una asociación significativa entre estas dos variables ( $p=0.01$ ) pero muy baja ( $r= -0.110$ ). Una vez que investigaciones previas relataran asociación entre niveles elevados de cf-ADN en nonagenarios, una análisis considerando los mayores longevos de Maués-AM fue conducida. En la muestra fueran identificados 10 mayores con >

90 años. Los niveles medios de cf-ADN de los nonagenarios fue  $22,38 \pm 11,85$  ng/mL y de los ancianos con menos edad fue  $20,86 \pm 14,67$  ng/mL. Las diferencias no fueran significativas ( $p=0,768$ ).

En la comparación entre los niveles de cf-ADN de lo plasma entre ancianos diabéticos y no diabéticos no fue observada diferencias estadísticas (diabéticos =  $19,83 \pm 12,60$  ng/mL; sin diabetes =  $21,05 \pm 14,85$  ng/mL,  $p=0,604$ ). Los hipertensos también presentaran valores similares de cf-ADN plasmático ( $20,74 \pm 14,77$  ng/mL) do que los sin hipertensión ( $21,04 \pm 14,47$  ng/mL) ( $p=0,842$ ).

A pesar de los niveles plasmáticos de cf-ADN presentaren una tendencia de ser mayor en los pacientes con enfermedades cardiovasculares ( $24,52 \pm 20,42$  ng/mL) comparados con los sanos ( $20,58 \pm 13,95$  ng/mL) no fue observada diferencia significativa ( $p=0,156$ ).

Una análisis complementar de correlación entre los niveles de cf-ADN e otros Indicadores de rendimiento de los ancianos de Maués fue también conducida (Tabla 7).

Todos os indicadores de rendimiento tuvieron correlación significativa entre sí, aunque en la gran mayoría fueran bajas ( $\leq 0,40$ ), La única variable que no presento correlación con las demás fue los niveles de cf-ADN.

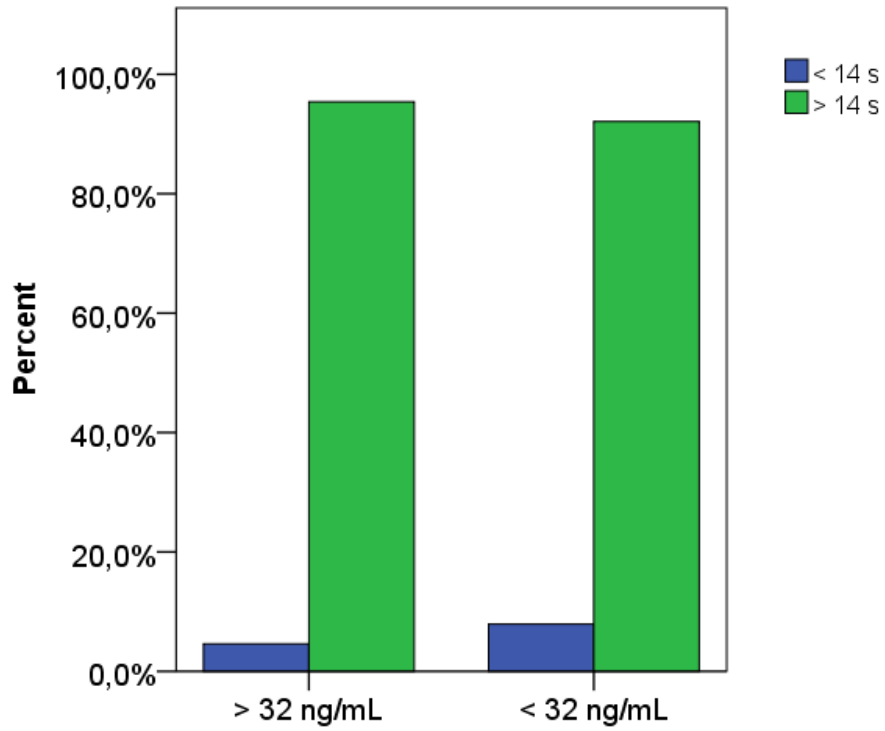
Análisis multivariada por regresión logística mostro que la asociación entre niveles elevados de cf-ADN y mortalidad en ancianos ribereños de Maués fue independiente de lo sexo, de la edad y también de lo tiempo para ejecución de lo TUG test (Figura 10). Una análisis multivariada adicional también indico que tal asociación no fue influenciada por enfermedad previas como lo diabetes tipo 2, la hipertensión, obesidad y morbilidad cardiovasculares.

**Tabla 7** Correlaciones de Pearson entre los indicadores de rendimiento e cf-ADN de los ancianos ribereños de Maués-AM.

	Fuerza de la mano derecha	Fuerza de la mano izquierda	TUG	Capacidad aeróbica	Fuerza de miembros inferiores	Fuerza de miembros superiores	cf-ADN
Fuerza de la mano derecha	1	0,830 ***	-0,344 ***	0,314 ***	0,237 ***	0,114 ***	-0,06 SS
Fuerza de la mano izquierda	0,830 ***	1	-0,345 ***	0,308 ***	0,249 ***	0,109 **	0,02 SS
TUG	-0,344 ***	-0,345 ***	1	-0,372 ***	-0,429 ***	-0,203 ***	-0,08 SS
Capacidad aeróbica	0,314 ***	0,308 ***	-0,372 ***	1	0,224 ***	0,140 **	-0,20 SS
Fuerza de miembros inferiores	0,114 ***	0,109 **	-0,203 ***	0,140 **	1	0,149 ***	-0,03 SS
Fuerza de miembros superiores	0,237 ***	0,249 ***	-0,429 ***	0,224 ***	0,149 ***	1	0,01 SS

ss= sin significancia estadística

También no fue directamente influenciada por hospitalización previa en los últimos doce meses antes de la toma de los datos y por lo número de medicaciones que lo mayor ingiere todos los días.



**Figura 10** Comparación de las frecuencias de los niveles de cf-DNA y TUG teste de los ancianos ribereños de Maués-AM.

## 6. DISCUSIÓN

---

El presente estudio evaluó el impacto de los marcadores de rendimiento físico y de los niveles plasmáticos de cf-ADN con la mortalidad de adultos mayores ribereños de la ciudad Maués, Amazonas Brasil después de 5,5 años. Dos variables estuvieran significativamente asociadas con la mayor mortalidad de los ancianos: lo tiempo de ejecución de lo TUG y los niveles elevados de cf-DNA plasmáticos. Las asociaciones fueran independiente de lo sexo, edad e de otras variables de rendimiento, de la salud e de lo estilo de vida.

Los resultados obtenidos se discuten a continuación a partir de la asociación entre el TUG y la mortalidad. Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio longitudinal que investigó la asociación entre los marcadores de aptitud funcional y riesgo de mortalidad en adultos mayores que viven en duras condiciones ambientales y sociales. Los resultados aquí descritos corroboran con las investigaciones anteriores que también describen aspectos de rendimiento físico y riesgo de mortalidad en adultos mayores que viven en países desarrollados (Landi et al., 2010; Idland et al., 2013; De Buyser et al., 2013).

El TUG mide las habilidades básicas de movilidad, incluyendo una secuencia de actividades funcionales utilizados en la vida cotidiana (Bishoff et al., 2003; Gomes et al., 2015). Esta prueba de rendimiento físico es considerada una prueba fiable y válida para cuantificar la movilidad funcional. La aplicación es rápida, no es cara y no necesita ningún equipo especial (Podsiadlo et al., 1991). La puntuación de la prueba TUG es obtenida a través del tiempo que tarda un adulto mayor a levantarse de una silla, caminar tres metros, dar la vuelta, caminar de regreso a la silla y sentarse. Algunas investigaciones consideran que la puntuación de 10 segundos o menos indica movilidad normal, siendo 11 y 20

segundos límites que indican fragilidad. Las puntuaciones más altas de 20 segundos sugieren que el adulto mayor es frágil y tiene más riesgo de caídas (Grieger et al., 2007).

En el estudio realizado por Bishoff et al. (2003) los autores propusieron un punto de corte a los 12 segundos o menos para adultos mayores que viven en comunidad con rango de edad entre 65 y 85 años. El valor medio del TUG en nuestro estudio se incluye en este punto de corte. Por otro lado, los valores medios TUG encontrados en los adultos mayores ribereños vivos y muertos fue mayor que lo descrito por Idland et al., (2013). Estos autores investigaron el impacto de las puntuaciones en 13,5 años de seguimiento en mujeres escandinavas de edad avanzada y encontraron un TUG medio de  $6,0 \pm 1,3$  segundos para mujeres vivas y  $8,3 \pm 3,3$  segundos para mujeres muertas. Por lo tanto, estos resultados indican un mejor rendimiento físico de adultos mayores estudiados por Idland et al. (2013). Tal vez las diferencias entre los resultados de nuestras pruebas TUG y los resultados de las pruebas TUG de Idland et al., (2013) estaban relacionadas al acceso de los sujetos a mejores servicios especializados de salud.

El riesgo relativo de puntuaciones altas en la prueba TUG y mortalidad también se ha estimado en investigaciones previas prospectivas. Este es el caso de un estudio realizado en Bélgica con 353 hombres mayores. Estos sujetos fueron seguidos por más de 15 años y los autores encontraron una asociación significativa entre la prueba TUG y todas las causas de riesgo de mortalidad. A pesar de ser significativo, este valor de riesgo relativo fue menor que el encontrado en el presente estudio ( $> 2,8$ ). Una vez más, las condiciones socioeconómicas y el acceso a servicios de salud pueden ser responsables por



minimizar el impacto de los niveles de puntuación más alta de la prueba TUG en el riesgo de mortalidad.

El estudio conducido por De Buyser et al., (2013) también encontró asociación entre la puntuación TUG y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Esta asociación también fue descrita por Donoghue et al. (2014) que investigaron 4.525 adultos mayores participantes del proyecto TILDA (Estudio Longitudinal de Irlanda sobre el Envejecimiento). Los resultados mostraron una asociación significativa entre las puntuaciones altas TUG y la fibrilación auricular. Desafortunadamente, la mayoría de los adultos mayores ribereños aquí investigados murieron sin ayuda médica, por lo tanto, no fue posible determinar la asociación entre las causas de mortalidad y las puntuaciones TUG. Tal vez, esta sea la principal limitación metodológica de este estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta las duras condiciones de recogida de datos en la ciudad de Maués, que se encuentra en la selva amazónica, esta limitación se justifica.

Lo según resultado importante observado en la muestra fue la asociación entre niveles elevados de cf-ADN y mortalidad de los ancianos. La revisión de la literatura sugerí que este es lo primer estudio que hace una evaluación longitudinal de lo impacto de los niveles plasmáticos de cf-ADN en la mortalidad de adultos mayores. Después de daños o condiciones que implican el estrés celular y la muerte del tejido, células liberan cf-ADN en la circulación. Así que la concentración plasmática de cf-ADN típicamente refleja la magnitud del daño y la inflamación, y se ha demostrado que los niveles de cf-ADN tienen valor predictivo en ciertas condiciones agudas (Butt y Swaminathan, 2008).

Como fue anteriormente comentado, Jylhava et al. (2012) sugerirán que los niveles plasmáticos de cf-ADN sirven como un nuevo biomarcador de inflamación

de bajo grado asociado a la edad y la edad asociada a lo declive sistémico. Además, se ha sugerido que la ADN-cf podría promover auto inflamación.

En lo estudio conducido por Jylhava et al. (2013) que incluyó 144 nonagenarios y 30 jóvenes, los mayores niveles de cf-DNA total fueran asociados con la inflamación sistémica y aumento de fragilidad. Pero en la muestra de Maués no fueran observados niveles elevados en los nonagenarios. Talvez este resultado diferente sea diferente do descrito por Jylhava et al. (2013), una vez que los autores compararon los niveles de la cf-ADN nonagenagenários con los jóvenes, mientras en lo estudió aquí presentado la comparación fue hecha solo en adulto mayores.

En lo presente estudio fue observado una tendencia de niveles plasmáticos más elevados de cf-ADN en pacientes con enfermedades cardiovasculares previas. Sin embargo, no fue observada significancia na análisis. Lo estudio de Liu et al (2015) describió niveles elevados de cf-ADN con enfermedades previas como las cardiovasculares y diabetes do tipo 2. Como se supone que lo cf-ADN plasmático puede derivar de tejido lesionado, así que Liu et al (2015) investigaran se lo cf-DNA podría servir como un marcador biológico de los pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria (CHD). Niveles de cf-ADN en el plasma y los factores de riesgo de cardiopatía coronaria tradicionales fueran determinados en pacientes con a diabetes tipo 2 y con enfermedad coronaria, pacientes sin diabetes tipo 2 y con enfermedad coronaria y sujetos controles sanos. Los niveles plasmáticos de cf-DNA fueran elevados en pacientes con diabetes y enfermedad coronaria cuando comparados con los sanos. Es probable que la ausencia de significancia observada en lo presente estudio sea relacionada con lo numero pequeño de ancianos con enfermedades cardiovasculares, o con lo facto de que esas

enfermedades tengan ocurrido en tiempos diferentes y sean tratadas con diferentes medicamentos que podrían afectar los niveles plasmáticos de cf-DNA.

Un análisis de la potencial asociación entre niveles de cf-DNA con los marcadores de rendimiento físico también fue conducido. Pero los resultados no presentaran correlaciones significativas entre las variables. A pesar de Jylhava et al. (2013) considerar que los niveles de cf-ADN podrían estar asociados a fragilidad de los adultos mayores, los resultados aquí descritos no suportan la potencial asociación entre cf-ADN y marcadores de rendimiento de ancianos.

Con base no presente estudio los resultados aquí presentados sugieren que, tanto lo TUG cuanto los niveles elevados de cf-ADN plasmáticos sean marcadores de riesgo de mortalidad de los ancianos ribereños, pero actúan de modo independiente en la población.

# CONCLUSIONES

---

En la presente tesis doctoral consta la memoria de la investigación de los adultos mayores del norte de Brasil (Maués) sobre el impacto de indicadores de rendimiento físico y de los niveles plasmáticos de cf-ADN en la mortalidad después de 5,5 años.

Los resultados sugirieron que escores altos en la prueba TUG aumentaban el riesgo de mortalidad de los adultos mayores después de 5,5 años de seguimiento. La asociación fue independiente de sexo, edad y de enfermedades crónicas o de los otros indicadores de rendimiento físico. Los resultados obtenidos corroboran estudios conducidos en otras poblaciones que también describirán la prueba TUG como predictor de mortalidad en los ancianos.

La prueba TUG presento correlación significativa con los otros indicadores de rendimiento físico: fuerza de los miembros inferiores, la fuerza de las extremidades superiores, la capacidad aeróbica, la flexibilidad de las extremidades inferiores, flexibilidad de las extremidades superiores y la agilidad y equilibrio dinámico.

La fuerza de los miembros inferiores, la fuerza de las extremidades superiores, la capacidad aeróbica, la flexibilidad de las extremidades inferiores, flexibilidad de las extremidades superiores y la agilidad y equilibrio dinámico no influenciaron lo riesgo de mortalidad de los ancianos ribereños de Maués-AM;

Los niveles plasmáticos elevados de cf-ADN fueron asociados con la mortalidad de los ancianos de Maués-AM después de 5,5 años;

La asociación entre niveles elevados de cf-ADN y mortalidad fue independiente de lo sexo, edad, enfermedades y de los indicadores de rendimiento físico.

Lo conjunto de los resultados corrobora otros estudios que sugieren la importancia de la prueba TUG en la evaluación funcional del adulto mayor. Los datos también sugieren que la prueba TUG prediga lo riesgo de mortalidad en esta población. Los datos sugieren que la prueba TUG y lo cf-ADN sean predictores independientes de riesgo de mortalidad en adultos mayores.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

American college of sports medicine. (2006). ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 7th ed, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.

Anker, P., Stroun, M. (2000). Circulating DNA in plasma or serum. *Medicina* (Buenos Aires), 60:699–702.

Aoyaki, Y., Shephard, R.J. (2010). Habitual physical activity and health in the elderly: the Nakanojo Study. *Geriatrics & Gerontology International*, 10(Suppl 1):S236–243.

Atamaniuk, J., Vidotto, C., Tschan, H., Bachl, N., Stuhlmeier, K.M., Müller, M.M. (2004). Increased concentrations of cell-free plasma DNA after exhaustive exercise. *Clinical chem journal*, 50: 1668–1670.

Atamaniuk, J., Stuhlmeier, K.M., Vidotto, C., Tschan, H., Dossenbach-Glaninger, A., Mueller, M.M. (2008). Effects of ultra-marathon on circulating DNA and mRNA expression of pro- and anti-apoptotic genes in mononuclear cells. *European Journal of Applied Physiology*, 104: 711–717.

Atamaniuk, J., Vidotto, C., Kinzlbauer, M., Bachl, N., Tiran, B., Tschan, H. (2010). Cell-free plasma DNA and purine nucleotide degradation markers following weightlifting exercise. *Pflügers Archiv*, 110: 695–701.



Atamaniuk, J., Kopecky, C., Skoupy, S., Säemann, M.D., Weichhart, T. (2012). Apoptotic cell-free DNA promotes inflammation in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27: 902–5.

Arts, I.E., Schuurmans, M.J., Grobbee, D.E., Van der Schouw, Y.T. (2010). Vascular status and physical functioning: the association between vascular status and physical functioning in middle-aged and elderly men: a cross-sectional study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 17(2):211-6.

Beiter, T., Fragasso, A., Hudemann, J., Niess, A.M., Simon, P. (2011). Short-term treadmill running as a model for studying cell-free DNA kinetics in vivo. *Clinical Chemistry Journal*, 57: 633–636.

Benedetti, T.R.B. (2007). Reprodutibilidade e validade do questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13 (1).

Benedict, C., Brooks, S.J., Kullberg, J., Nordenskjold, R., Burgos, J., Le Greves, M., Kilander, L. (2013). Association between physical activity and brain health in older adults. *Neurobiology of Aging*, 34(1):83–90.

Bischoff, H.A., Stähelin, H.B., Monsch, A.U., Iversen, M.D., Weyh, A., von Dechend, M., Akos, R., Conzelmann, M., Dick, W., Theiler, R. (2003). Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*, 32(3):315-20.

Bixby, W.R., Spalding, T.W., Haufler, A.J., Deeny, S.P., Mahlow, .PT., Zimmerman, J.B., Hatfield, B.D. (2007). The unique relation of physical activity to executive function in older men and women. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(8):1408–1416.

Blair, S.W, Booth, A.Y., Gy, A., Rfas, I., Iwane, H., Marti, B., Matsudo, V. (1996). Development of public policy and physical activity initiatives internationally. *Sports Medicine*, 21, 157-63.

Blain, H., Carriere, I., Sourial, N., Berard, C., Favier, F., Colvez, A., Bergman, H. (2010). Balance and walking speed predict subsequent 8-year mortality independently of current and intermediate events in well-functioning women aged 75 years and older. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, 14(7):595-600.

Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Mar; 1337:1-6.

Bherer, L., Erickson, K.I., Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal Ageing Research Reviews*, 2013:657508.

Bishop, N.C., Fleshner, M., Green, C., Pedersen, K., Hoffman-goetz, L., Rogers, C.J. (2011). Part one: Immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 17: 6-63.

Boekholdt, M. et al. (2006). Common variants of multiple genes that control reverse cholesterol transport together explain only a minor part of the variation of HDL cholesterol levels. *Clinical Genetic*, 69: 263–270.

Bouchard, C., Shephard, R.J. (1994). Physical activity, fitness and health: The model and key concepts. In C. Bouchard, R.J., Shephard, T. Stephens (eds.), *Physical activity, fitness and health: International proceedings and consensus statement* (pp. 11-20).

Breitbach, S., Tug, S., Simon, P. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology. (2012). *Sports Medicine*, 2(7):565-86.

Carspersen, C.J., Powell, K.E., Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Report*, 100, 126-31.

Cesari, M., Onder, G., Zamboni, V., Manini, T., Shorr, R.I., Russo, A., Bernabei, R., Pahor, M., Landi F. (2008). Physical function and self-rated health status as predictors of mortality: results from longitudinal analysis in the iSIRENTE study. *BMC Geriatrics*, (8):34.

Chad, K.E., Reeder, B.A., Harrison, E.L., Ashworth, N.L., Sheppard, S.M., Schultz, S.L., Bruner, B.G. (2005). Profile of physical activity levels in community-dwelling older adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 37(10):1774–1784.

Chan, J.P., Thalamuthu, A., Oldmeadow, C., Armstrong, N.J., Holliday, E.G., McEvoy, M., Kwok, J.B., Assareh, A.A., Peel, R., Hancock, S.J. (2015). Genetics of hand grip strength in mid to late life. *Age (Dordr)*, 37(1):9745.

Chaar, V., Romana, M., Tripette, J., Broquere, C., Huisse, M-G., HueO, Hardy-Dessources, M-D., Connes, P. (2012). Effect of strenuous physical exercise on circulating cell-derived microparticles. *Sports Medicine*, 42(7):565-86.

Collins, K.B.S., Rooney, B.L., Smalley, K.J., Havens, S.B.S. (2004). Functional fitness, disease and independence in community-Dwelling older adults in Western Wisconsin. *WMJ - Wisconsin Medical Society*, 103(1): 42-48.

Consenso Brasileiro sobre Dislipidemia (IV). (2007). *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 67: 1-16.

Cooper, R., Kuh, D., Hardy, R. (2010). Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341:c4467.

Corella, D., Ordovás, J.M. (2014). Aging and cardiovascular diseases: the role of gene-diet interactions. *Ageing Research Reviews*, Nov; 18:53-73.

Crews, R.T., Yalla, S.V., Fleischer, A.E., Wu, S.C. (2013). A growing troubling triad: diabetes, aging, and falls. *Journal of Aging Research*, 2013:342650.

Culos-Reed, S.N., Stephenson, L., Doyle-Baker, P.K., Dickinson, J.A. (2008) Mall walking as a physical activity option: results of a pilot project. *Canadian Journal on Aging*, 27(1):81–87.

De Buyser, S.L., Petrovic, M., Taes, Y.E., Toye, K.R., Kaufman, J.M., Goemaere, S. (2013). Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(4):379-86.

De Groot, L.C., Verheijden, M.W., De Henauw, S., Schroll, M., Van Staveren, W.A. (2004). SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(12), 1277-84.

Dias-da-Costa, J.S., Hallal, P.C., Wells, J.C.K., Daltoé, T., Fuchs, S.C., Menezes, A.M.B., Olinto, M.T.A. (2005). Epidemiology of leisure-time physical activity: a population-based study in southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 21(1), 275-282.

Doherty, T.J., Brown, W.F. (1993). The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle & Nerve*, 16: 355-66.

Donoghue, O.A., Jansen, S., Dooley, C., De Rooij, S., Van Der Velde, N., Kenny, R.A. (2014). Atrial fibrillation is associated with impaired mobility in community-dwelling older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(12):929-33.

Evans, W.J. (2002). Effects of exercise on senescent muscle. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, S211-20.

Fatouros, I.G., Jamurtas, A.Z., Nikolaidis, M.G., Destouni, A., Michailidis, Y., Vrettou, C., Douroudos, I.I., Avloniti, A., Taxildaris, K., Kanavakis, E., Papassotiriou, I., Kouretas, D. (2010). Time of sampling is crucial for measurements of cell-free plasma DNA following acute aseptic inflammation induced by exercise. *Clinical Biochemistry*, 43: 1368–1370.

Fontana, L. (2009). Modulating human aging and age-associated diseases, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1790(10):1133-8.

Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., Lee, I.M., Nieman, D.C. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7):1334–1359.

Geirsdottir, O.G., Arnarson, A., Briem, K., Ramel, A., Tomasson, K., Jonsson, P.V., Thorsdottir, I. (2012). Physical function predicts improvement in quality of life in elderly Icelanders after 12 weeks of resistance exercise. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 16(1):62–66.

Goldeck, D., Pawelec, G., Norman, K., Steinhagen-Thiessen, E., Oettinger, L., Haehnel, K., Demuth, I. (2015). No strong correlations between serum cytokine levels, CMV serostatus and hand-grip strength in older subjects in the Berlin BASE-II cohort. *Biogerontology*, Apr 24.

Gomes, G.C., Teixeira-Salmela, L.F., Fonseca, B.E., Freitas, F.A., Fonseca, M.L., Pacheco, B.D., Gonçalves, M.R., Caramelli, P. (2015). Age and education influence the performance of elderly women on the dual-task Timed Up and Go test. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, Mar;73(3):187-93.

Goodpaster, B.H., Park, S.W., Harris, T.B., Kritchevsky, S.B., Nevitt, M., Schwartz, A.V., Simonsick, E.M. (2006). The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(10):1059–1064.

Greene, B.R., Doheny EP, O'Halloran, A., Anne, Kenny, R. (2013). Frailty status can be accurately assessed using inertial sensors and the TUG test. *Scandinavian Journal of Public Health*, Feb; 41(1):102-8.

Grieger, J., Nowson, C., Ackland, M.L. (2007). Anthropometric and biochemical markers for nutritional risk among residents within an Australian residential care facility. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(1): 178-86.

Ho, A.J., Raji, C.A., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X., Dinov, I.D. (2011). The effects of physical activity, education, and body mass index on the aging brain. *Human Brain Mapping*, 32(9):1371–1382.

Idland, G., Pettersen, R., Avlund, K., Bergland, A. (2013). Physical performance as longterm predictor of onset of activities of daily living (ADL) disability: a 9-year longitudinal study among community-dwelling older women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(3):501-6.

Idland, G., Engedal, K., Bergland, A. (2015). Physical performance and 13.5-year mortality in elderly women. *Biogerontology*, Apr 24.

Karinkanta, S., Heinonen, A., Sievanen, H., Uusi-Rasi, K., Kannus, P. (2005). Factors predicting dynamic balance and quality of life in home-dwelling elderly women. *Gerontology*, 51(2):116–121.

Kimura, K., Yasunaga, A., Wang, L.Q. (2013). Correlation between moderate daily physical activity and neurocognitive variability in healthy elderly people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(1):109–117.



Kirkendall, D.T., Garrett, W.E., Jr. (1998). The effects of aging and training on skeletal muscle. *American Journal of Sports Medicine*, Jul-Aug; 26(4):598-602.

Koeneman, M.A., Verheijden, M.W., Chinapaw, M.J., Hopman-Rock, M. (2011). Determinants of physical activity and exercise in healthy older adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, Dec 28; 8:142.

Koopman, R., Van Loon, L.J. (2009). Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *Journal of Applied Physiology* (1985), Jun; 106(6):2040-8.

Jylhävä, J. (2014). Determinants of longevity: genetics, biomarkers and therapeutic approaches. *Current Pharmaceutical Design*, 20(38): 6058-70.

Lahiri, D.K., Nurnberger, J.I.Jr. (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Research*, Oct 11; 19(19): 5444.

Landi, F., Abbatecola, A.M, Provinciali, M., Corsonello, A., Bustacchini, S., Manigrasso, L., Cherubini, A., Bernabei, R., Lattanzio, F. (2010). Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogerontology*, 11(5), 537-45.

Lee, I.M., Rexrode, K.M., Cook N.R., Manson J.E., Buring, J.E. (2001). Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passe? *JAMA*, 285, 1447-54.

Lexell, J., Downham, D.Y., Larsson, Y., Bruhn, E., Morsing, B. (1995). Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 5(6):329-41.

Liu, J., Cai, X., Xie, L., Tang, Y., Cheng, J., Wang, J., Wang, L., Gong, J. (2015). Circulating Cell Free Mitochondrial DNA is a Biomarker in the Development of Coronary Heart Disease in the Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 61(7):661-7.

Lupash, E. (2009). *Acsm's guidelines for exercise testing and prescription*. American College of Sports Medicine. 7th Ed. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins.

Macaluso, A., De Vito, G. (2004). Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *European Journal of Applied Physiology*, 91(4): 450–472.

Maia-Ribeiro, E.A., Ribeiro, E.E., Viegas, K., Teixeira, F., dos Santos, Montagner, G.F., Mota, K.M., Barbisan, F., da Cruz, I.B.M., de Paz, J.A. (2013). Functional, balance and health determinants of falls in a free living community Amazon riparian elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Mar-Apr;56(2):350-7.

Mahoney, F.I., Barthel, D. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. Maryland State Medical Journal, 14:56-6.

Martins, M.C. et al. (2008). Influência dos Polimorfismos da APOE em alguns Fatores de risco de Aterosclerose. Acta Médica Portuguesa, 21: 433-440.

Mcdermot, A.Y., Mernitz, H. (2006). Exercise and older patients: prescribing guidelines. American Family Physician, 74 (3), 437-44.

Matsudo, S.M.M., Araújo, T., Matsudo, V. (2001). Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde, 6(2):05-18.

Mello, M. (2003). Evaluación de la aptitud física y su relación con el nivel de salud de las personas ancianas. Tesis de Doctorado, Leon, Spain. 175 p.

Mendes-Lana, A., Pena, G.G., Freitas, S.N., Lima, A.A., Nicolato, R.L., Nascimento-Neto, R.M., Machado-Coelho, G.L., Freitas, R.N. (2007). Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, Jan; 40(1):49-56.

Müller, M.M. (2004). Increased concentrations of cell-free plasma DNA after exhaustive exercise. Clinical Chemistry, 50: 1668–70.

Monteiro, C.A., Conde, W.L., Matsudo, S.M., Matsudo, V.R., Bonseñhor, I.M., Lotufo, P.A. (2003). A descriptive epidemiology of leisure-time physical activity in Brazil, 1996-1997. *Revista Panamericana de Salud Pública* , 14,246-54.

Muscari, A., Giannoni, C., Pierpaoli, L., Berzigotti, A., Maietta, P., Foschi, E., Ravaioli, C. (2010). Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(10):1055–1064

Muraki, T., Nagao, T., Ishikawa, Y. (2001). A preliminary investigation to explore the effects of daytime physical activity patterns on health-related WOL in healthy community-dwelling elderly subjects. *Physical & Occupational Therapy in Geriatrics*, 19(2):51–62.

Nelson, M.E., Rejeski, W.J., Blair S.N., Duncan, P.W., Judge, J.O., King, A.C., Macera, C.A. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9):1094–1105.

Pascotini, E.T., Flores, A.E., Kegler, A., Gabbi, P., Bochi, G.V., Algarve, T.D., Prado, A.L., Duarte, M.M., da Cruz, I.B., Moresco, R.N., Royes, L.F., Figuera, M.R. (2015). Apoptotic markers and DNA damage are related to late phase of stroke: Involvement of dyslipidemia and inflammation. *Physiology & Behavior* 151:369-78.

Pedersen, B.K., Saltin B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 16(Suppl 1):3–63.

Peel, T.N., Dowsey, M.M., Daffy, J.R., Stanley P.A., Choong, P.F., Buising K.L. (2011). Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *Journal of Hospital Infection*, 79(2):129-33.

Peel, N.M., McClure, R.J., Bartlett, H.P. (2005). Behavioral determinants of healthy aging. *American Journal of Preventive Medicine*, 28(3), 298-304.

Podsiadlo, D., Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, Feb; 39(2):142-8.

Poirier, J., Miron, J., Picard, C., Gormley, P., Thérroux, L., Breitner, J., Dea, D. (2014). Apolipoprotein E and lipid homeostasis in the etiology and treatment of sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiology Aging*, Sep; 35.

Ribeiro, E. E., Maia-Ribeiro, E. A., Brito, E., Souza, J., Viegas, K., Veras, R. P., et al. (2012). Aspects of the health of Brazilian elderly living in a riverine municipality of Amazon rainforest. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*, 4, 7–22.

Rikli, R.E., Jones, C. J. (2001). *Senior fitness manual*. Champaign: Human Kinetics.

Robinovitch, S.N., Feldman, F., Yang, Y., Schonnop, R., Leung, P.M., Sarraf, T., Sims-Gould, J. (2013). Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: an observational study. *Lancet*, 381(9860):47–54.

Rogers, C.E., Larkey L.K., Keller C. (2009). A review of clinical trials of tai chi and qigong in older adults. *Western Journal of Nursing Research*, 31(2), 245-79.

Rogers, M.A., Evans, W.J.(1993).Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 21:65-102.

Rosenberg, I. (1989). Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *American Journal of Clinical Nutrition*, 50:1231–3.

Stanner, S. Diet and lifestyle measures to protect the ageing heart. (2009). *British Journal of Community Nursing*,14 (5):210.

Stessman, J., et al. Physical activity, function, and longevity among the very old. (2009). *Archives of Internal Medicine Journal*,169(16):1476-83.

Svantesson, U., Jones, J., Wolbert, K., Alricsson, M. (2015). Impact of Physical Activity on the Self-Perceived Quality of Life in Non-Frail Older Adults, *Journal of Clinical Medicine Research*, 7(8):585-93.

Stroun, M., Lyautey, J., Lederrey, C., Olson-Sand, A., Anker, P. (2001). About the possible origin and mechanism of circulating DNA: Apoptosis and active DNA release. *Clinica Chimica Acta*, 313:139–42

Taekema, D.G., Gussekloo, J., Maier, A.B., Westendorp. R.G., de Craen, A.J. (2010). Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health, A prospective population-based study among the oldest old Age. *Ageing*, 9(3):331-337.

Tikkanen, O., Sipilä, S., Kuula. A.S., Pesola, A., Haakana, P., Finni, T. (2015). Muscle activity during daily life in the older people. *Aging Clinical and Experimental Research* (no prelo).

Van Gelder, B.M., Tijhuis, M.A., Kalmijn, S., Giampaoli, S., Nissinen, A., Kromhout, D. (2004). Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology*, Dec 28;63(12):2316-21.

Van der Vaart, M., Pretorius, P.J. (2007) The Origin of Circulating Free DNA. *Clinical Chemistry*, 53:2215.

Velders, M., Treff, G., Machus, K., Bosnyák, E., Steinacker, J., Schumann, J. (2014). Exercise is a potent stimulus for enhancing circulating DNase activity. *Clinical Biochemistry* 47: 471–474.

Wagner, J. (2012). Free DNA--new potential analyte in clinical laboratory diagnostics? *Biochemistry Medicine (Zagreb)*,22(1):24-38.

Wenger, N.K. (2014). Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Clinical Cardiology*, Apr; 37(4):239-51

World Health Organization. (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*, 2010:30–33.

Yorke, A.M.,Curtis, A.B., Shoemaker, M., Vangsnes, E. (2015). Grip strength values stratified by age, gender, and chronic disease status in adults aged 50 years and older. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, Jul-Sep;38(3):115-21.



# ANEXOS

**Artigo** - The impact of functional determinants on 5.5 years of risk of mortality in the elderly Amazon Riparian. Aceptado para publicación - Pan American Health Organization (PAHO) Journal.

ScholarOne Manuscripts - Internet Explorer  
 https://mc.manuscriptcentral.com/rpsp?PARAMS=xik\_2XlwqLuQqfnHPdCBy3TJE15kPeSYE4mjH9kXCjf8ndD5Xey6ef5oNlwDZf2gCFvCdm7azh1Esi5KMAmz5BAk7IogiyRhDip38wL4V1smp241275FYkzh4GSqEotKqf5gSgLohmrcRvuqhLjfkapoCf

**Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**

**Preview**

**From:** editor\_rpsp@paho.org  
**To:** ibmcruz@hotmail.com  
**CC:**  
**Subject:** Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health - 2015-00344.R1 - Decision on your manuscript  
**Body:** 23-Nov-2015

Dear Prof. Cruz,

We are pleased to inform you that the revised version of your manuscript 2015-00344.R1, entitled "The impact of functional determinants on 5.5 years of risk of mortality in the elderly Amazon Riparian," has been accepted for publication as Original Research in the Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health. As soon as the manuscript has been edited, you will receive from our Associate editor an e-mail with a copy of the edited version along with any queries the editor may have. In advance, thank you for your prompt response to this request.

Sincerely,

for Dr. Damián Vázquez  
 Managing Editor  
 Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health

**Date Sent:** 23-Nov-2015

Close Window



**The impact of functional determinants on 5.5 years of risk of mortality in the elderly Amazon Riparian.**

Journal:	<i>Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health</i>
Manuscript ID	2015-00344.R1
Manuscript Type:	Original Research
DeCS Keywords	elderly, functional fitness, mortality
Subject List:	Elderly, health of the/Anciano, salud del, Epidemiology/Epidemiología, Risk assessment/Estimación de riesgos
Language:	English

# The impact of functional determinants on 5.5 years of risk of mortality in the elderly Amazon Riparian.

Tiago Cippolat Antonini<sup>1</sup>, Jose Antonio de Paz,<sup>1</sup> Euler Esteves Ribeiro<sup>2</sup>, Elorídes Brito, Kennya dos Santos Mota<sup>2,3</sup>, Terezinha da Silva<sup>2</sup>, Carlos Cristi-Monteiro<sup>4</sup>, Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, Leon, Spain

<sup>2</sup> Universidade Aberta da Terceira Idade, Universidade do Estado do Amazonas, Brasil

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

<sup>4</sup> Pontificia Universidad Catolica del Chile, Viña del Mar, Chile

\* Corresponding author: Ivana BM da Cruz, Av. Roraima 1000, Prédio 19, UFSM, Santa Maria-RS, Brazil. Zip code: 90105900. Phone: 55-55-32208163, Fax: 55-55-32208139, Email: [ibmcruz@hotmail.com](mailto:ibmcruz@hotmail.com)

## Abstract

**OBJECTIVES:** Despite the robust evidence concerning the physical performance impact on the elderly longevity, there is not a universal consensus regarding functional tests that could be used to predict risk of mortality. Probably, it is due to a large number of lifestyle, health and social intervenient variables. For such reason, we evaluated here an elderly population with restrict access to specialized health services that lives in Amazonia rainforest region. **METHODS:** A longitudinal study that evaluated the impact of functional determinants on 5.5 year mortality of an Amazonian riparian elderly cohort was performed. The study followed-up elderly included in a previous observational investigation, which evaluated several fitness tests in 630 Amazon riparian elderly (males = 291; females 339) with  $72.3 \pm 8.0$  (60-99) years old. Official dead records were obtained from Municipal Health Department of Maués (AM-Brazil). **RESULTS:** In the period, 80 (12.7%) of the elderly had died. Kaplan-Meyer regression analysis showed significant association between Time Up and Go test ( $TUG \geq 14$  s) and mortality risk independent of sex, age and other health variables. **CONCLUSION:** The results suggested that TUG test can be used to detect the elderly with higher risk of mortality and to handle therapeutic and preventive actions including conducting exercises or physical activities adapted to the health and functional conditions of the elderly.

## Key-words

Time Up and Go test; frailty; functional fitness; mortality risk; elderly; prevention

## Introduction

Aging is strongly associated with both the increase of numerous dysfunction and chronic-degenerative diseases and the decrease of functional performance. Previous epidemiological investigations suggested that more than multimorbidity, disability that decline daily living activity is predictive of mortality among older people (1). For that reason, several functional tests have been developed in order to determine some aspects of physical performance of elderly people that can represent risk of mortality (2,3,4,5).

The evaluation of walking speed, standing balance, cardiorespiratory capacity, strength handgrip and strength leg and endurance are among the tests used to identify the general physical performance of the elderly. Some investigations showed that some reduced physical performance measured by grip strength, walking speed, chair rise or standing balance can predict future difficulties in the daily living activity aspects and increase the risk of mortality in the elderly (6,7,8,9). Therefore, there is a hypothesis that disability evaluated by physical performance aspects could be more predictive of mortality among older people than multi morbidities (1).

Despite the robust evidence concerning the physical performance impact on the elderly longevity, there is not a universal consensus regarding functional tests that could be used to predict risk of mortality in this population, so far. Perhaps, the lack of consensus is related to the variability in the results obtained up until the present time due to a large number of lifestyle, health and social intervenient variables related to each older population who was investigated.

For such reason, the analysis of elderly population with restrict access to high specialized health services that live in environments can help us to identify

which physical performance evaluation represents a good predictor of mortality on elderly groups. This is the case of the Amazon riverine elderly people living in an adverse environment that encourages falls and that makes necessary the maintenance of a good physical condition to realize daily activities that include the use of boats as means of transportation and probably long walks on uneven ground. This statement is based on a previous cross sectional investigation performed by Maia-Ribeiro and colleagues (10) that evaluated the association between several socio-economic, clinical, anthropometric, balance and functional and the risk of falling of a cohort of 637 riverine elderly residents ( $\geq 60$  years old) of 2900 elderly people that lived in Maués city, Amazonas, Brazil. As a whole, Maia-Ribeiro's results suggested that falls experienced by the elderly riparian were strongly associated with accidents due to the environmental conditions related to daily life and not to biological and health aspects.

From the first results described by Maia-Ribeiro et al (10) the aim of the present study was to evaluate if modifiable physical performance-based measurements predicted 5-year mortality of the Maués' riparian elderly cohort.

## Methods

### Design and study population

This is a prospective observational investigation that included 630 Amazon riparian elderly living in Maués, Amazonas State, Brazil, [males = 291 (46.2%); females 339 (53.8%)] the who took part in a study that analyzed the association between health and functional fitness factors and falls (10). In the baseline assessment performed in July, 2009, it was included 647 subjects. However, seven subjects were excluded from the analysis due to the occurrence of some missing data. The mean age of the elderly sample at the moment of the inclusion

in the study was  $72.3 \pm 8.0$  (60-99) years. The riverine elderly studied here represented 61% of the elderly population from Maués, in 2009, when a cohort investigation was initially performed. This city is located in the Amazon Rainforest without road access. In general, riparian elderly need to expend several physical activity to perform their daily activities that represents great risk to falls (Figure 1). The inclusion criteria of participants of study were elderly to be inserted in Family Health Program (FHP); to live in Maués town at the time of data collection; the elderly to want participate of the investigation. The main exclusion criteria was to elderly live in the Mués riverine communities away from the Maués urban area. Bedridden or immobilized elderly were also excluded from the study.

Figure 1 here

As reported by Maia-Ribeiro et al (10), all the elderly subjects were included in the FHP which ensures all Brazilians universal, integral, and equal access to health services (Brazilian National Health System, 2010).

The study included older people with satisfactory physical conditions who, once they were accepted into the investigation, chose to move to the location where the data collection was being performed. Sociodemographic, lifestyle, health, anthropometric, physiological and biochemical biomarkers were also collected from a structured interview and complementary tests as minutely described in Maia-Ribeiro et al (10). Data collection was coordinated and performed by physicians, nurses, physiotherapists, physical educators, social assistants, biologists and by personnel who had previously been trained to collect the information and then perform the tests.

The investigation was previously approved by Ethical Board Committee from the Universidade do Estado do Amazonas (UEA, process number: 807/04).



Most of the elderly included in the study was illiterate; thus, oral consent or fingerprinting was obtained for their participation. From the collected information the databank was organized to guarantee the anonymity of patients.

#### Mortality data collection

A 5-year prospective follow-up was performed to evaluate the rate survival of the studied population. Official dead records (dates and specific causes of dead) for all the deceased participants were obtained in the Municipal Health Department of Maués City registration. The deads were computed monthly, with the maximum survival period of 66 months (5.5 years), and the minimum of one month following the commencement of the study. The dead causes were also collected. Brazilian official records use the International Classification of Diseases (ICD-10) that was adopted by World Health Organization Member States from 1994.

#### Physical performance measurements at baseline

The cross sectional investigation performed by Maia-Ribeiro et al (2009) included the application of Senior Fitness Test that consisted of seven tests designed to evaluate several components of functional fitness (4). (1) the “chair-stand” test measured muscle strength for the lower body; (2) the “arm curl” test measured upper body strength; (3) the “2-minute step” test evaluated cardio-respiratory fitness; (4) the “chair sit-and-reach” test evaluated lower body flexibility; (5) the “back scratch” test measured upper body flexibility; and (6) the time up and go to evaluate agility and balance. Berg balance test was also applied in the elderly included in the study (11).

We evaluated here the impact of the tree functional fitness test on elderly mortality after five year follow-up: (1) “2-minute step” test that evaluated cardio-respiratory fitness; (2) the time up and go (TUG) test that evaluated agility and balance; (3) the “chair-stand” test that measured the muscle strength for the lower body. We also evaluated the potential impact of hand grip strength on mortality based on previous investigations that described this association as reported in a meta-analysis performed by Cooper et al (12).

#### Covariates

The potential influence of intervenient variables in the association between physical performance analysis and mortality risk was also investigated by using information collected by structured interview and by physical and biochemical evaluations. The follow intervenient variables were analyzed: demographic variables (education, income, marital status, occupation), as well as lifestyle (smoking habit), CVC risk factors (hypertension, type 2 diabetes, obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome), history of previous chronic diseases (including CVC morbidities and hospitalization in the last year), and the use and quantity of daily medication. Anthropometric parameters and systemic blood pressure at the baseline moment were also investigated as intervenient variables.

#### Statistical analysis

All statistical analyses were performed by using the SPSS/PC statistical package, version 19.0 (SPSS, Inc., IL). The potential association between three physical performance test and mortality during the 66-month follow-up was also evaluated. In order to perform this analysis, initially demographic, lifestyle, health, physical and biochemical parameters were compared between life and dead of elderly groups to identify possible variables that could influence the analysis of the

association physical performance test and the risk of mortality. Similar analysis was made by comparing the mean scores of physical performance tests between groups of live and dead people. The data was described with means and standard deviations (SD) for normally distributed variables and with proportions and percentages for categorical variables. Associations between pairs of categorical variables were analyzed by using Chi-square tests. Continuous variables normally distributed were analyzed by using t-tests for independent groups. From the results obtained, the percentile distribution of physical performance test scores that presented significant difference between live and dead groups was determined so it would be possible to identify the best cut-point value and classify the elderly in categorical groups.

Kaplan-Meier survival curves were depicted to visualize the effect of the dichotomized physical performance variables on mortality. Separate univariate and multiple proportional hazard models were fitted for each of the performance measurements while controlling for significant predictors. The final model included all performance measurements that were significant at the 5% level while controlling for significant covariates. Potential effect of intervenient variables in the results obtained here (sex, age, chronic disease, polypharmacy, socioeconomic, cultural, lifestyle and self-rated health) was determined by logistic regression (Backward Wald method). In all analyses,  $p \leq 0.05$  indicated statistical significance between live and dead groups.

## Results

During the follow-up period, 80 (12.7%) of the elderly had died being 41 males (14.1%) and 39 females (11.5%). The time of dead varied from one month

to 66 months after the baseline assessment ( $60.25 \pm 15.09$  months). The mortality frequency was similar in both sex ( $p=0.031$ ).

The cause of mortality was categorized in major diseases groups: from the 80 elderly who died in the follow-up period, 10 died from some cardiovascular morbidities (CID codes: i64, i110; i249; i500; i639). Most prevalent cardiovascular cause was stroke (i64) diagnosed in 05 elderly subjects. Three elderly died from lung diseases (a 162= tuberculosis; j159/j189 = pneumonia; j960 respiratory failure). Two subjects died from renal failure (n19) and two others died from gastrointestinal disorder (k171; k567); one elderly died due to diabetes complications (e142) and other dead cause was described as senility (r54). However, most elderly ( $n=62$ , 77.5% died without medical assistance (r98). Therefore, due to the large heterogeneity of diagnostic dead causes and large number of elderly without specific diagnostic causes, it was not possible to evaluate with accuracy the association between this variable with physical performance score tests.

The comparison of baseline characteristics between alive and dead groups of elderly is presented in Table 1. As expected, the mean age at baseline assessment was significantly higher in dead groups. However, the other anthropometric, physiological and biochemical variables were similar between the groups. Health indicators were also compared between alive and dead riparian elderly without significant differences observed between such groups (Table 2).

Table 1 here

Table 2 here

The data from physical performance test comparison between alive and dead elderly is shown in Table 3. Lower limb strength score trended to be high in the dead group, but the statistical differences were not meaningful whereas a

significant increase on TUG test scores was observed in the dead group. The other tests, which also included handgrip strength value, were similar between alive and dead riparian elderlies.

Table 3 here

The score distribution of TUG tests were calculated: 17 (2.7%) elderly presented scores higher than 20 s, 146 (23.2%) scores between 11-19 s and 465 (73.8%) scores  $\leq$  10 s. Significant differences were found between alive and dead groups, with higher frequency of scores  $>$  20 s in the dead group (5%) when compared to the alive group (2.4%) ( $p=0.033$ ).

Since a low number of elderly with bad TUG performance ( $>$  20 s) was detected in the riparian elderly studied, the TUG scores percentile distribution were calculated and the population were cut off considering values higher than 75 percentile. In this way, subjects were categorized in two groups: TUG better performance when the elderly fulfilled test  $<$  14 s and subjects with bad performance when the elderly fulfilled test  $\geq$  14 s.

Kaplan-Meyer regression analysis confirmed the association between TUG scores and the risk of mortality (Figure 2). Considering that the age could be an important intervenient variable in the association between TUG scores and mortality, a second complementary analysis was performed by analyzing separately younger ( $60 <$  75 years old) and older ( $\geq$  75 years old) elderlies. The results confirmed that the association between TUG and mortality was independent of the elderly age.

Figure 2 here

A multivariate analysis was performed to evaluate the presence of variables in the TUG score and the risk of mortality association. The logistic regression

showed that this association was independent of previous history of metabolic syndrome, obesity, hypertension, diabetes type 2, cardiovascular diseases, other chronic morbidities including muscle skeletal disorder, smoking habit, hospitalization in the last six months before the baseline assessment and daily intake medication. Therefore, before the corrections of these variables, the relative risk (RR) for the elderly with  $\geq 14$  s TUG score to die until 66 months follow-up was calculated to be higher than the elderly with low TUG scores ( $< 14$  s).

## Discussion

The present investigation analyzed the potential association between physical performance scores and the risk of mortality of a cohort from the Amazon riparian elderly. The results showed that TUG score predicts 5.5-year of mortality independent of age, sex and other potential health and biological intervenient variables. For our best knowledge, this is the first longitudinal study that investigated the association between physical performance markers and the risk of mortality in elderly living in environmental and social hard conditions. The results described here corroborate with previous investigations that also described physical performance aspects with the risk of mortality in elderly living in developed countries (1, 8, 13).

TUG measures basic mobility skills, including a sequence of functional activities used in everyday life (14,15). This physical performance test is considered a reliable and valid test to quantify functional mobility. TUG test application is quick, non-expensive and needs no special equipment or training to be performed (16). The unit score of TUG test is the time that an elderly takes to rise from a chair, walk three meters, turn around, walk back to the chair, and sit

down. Some investigations consider that the score of ten seconds or less indicates normal mobility and 11-20 seconds are within the normal limits for frail elderly. Scores higher than 20 seconds suggest that the person is fragile and has more risk of falling (17).

In fact, in riparian elderly sample investigated here the number of subjects that complete TUG test  $> 20$  s was relatively low. Although the TUG has been used extensively for over years, normative reference values from large samples of senior subjects have not been published and consolidated. A descriptive meta-analysis performed by Bohannon (1) that included data from 4395 subjects of 21 studies suggested that mean time for the TUG is 9.4s (95%CI= 8.9-9.9s) considering the elderly with age between 60 and 99 years. In fact, alive riparian elderly investigated here presented a TUG score similar to describe by Bohannon ( $9.44 \pm 3.5$  s). The author also considered that TUG times are worse than average if they exceed: 9.0 s for 60 to 69 years olds; 10.2 s for 70 to 79 years old and 12.7 s for individuals 80 to 99 year olds. In our investigation, the mean age of dead elderly was  $75.5 \pm 8.8$  years old and their TUG score was  $10.5 \pm 4.6$  s, a slight high than the one indicated by Bohannon (18).

The study performed by Bishoff et al (14) proposed a cut-off point at 12 s or less as expected for TUG test when performed by free-living community elderly with age range from 65 to 85 years old. TUG mean value of riparian elderly investigated here is included into this cut-point. On the other hand, mean TUG values found both in our alive and dead riparian subjects was higher than described by Idland et al (**Erro! Indicador não definido.**) that investigated the impact of TUG scores on 13.5 mortality in Scandinavian elderly women. These authors found a mean TUG of  $6.0 \pm 1.3$  s to lived women and  $8.3 \pm 3.3$  s to died

women. Therefore, these results indicated better physical performance of the elderly studied by Idland et al (8) than Brazilian riparian subjects investigated here. Perhaps differences between TUG mean values of riparian studied here and Scandinavian subjects included in Idland et al (8) study are due better socioeconomic and specialized health services accesses of elderlies that live in developed countries compared to elderlies that live in environmental and social hard conditions.

The relative risk of high TUG scores on mortality also has been estimated in previous prospective investigations. This is the case of a study performed in 353 Belgium older men. These subjects were followed up for more than 15 years and the authors found a significant association between TUG test and all-causes of the risk of mortality. Adjusted RR was 1.58 (95%CI = 1.40-1.79) for global mortality (13). Although being significant, this relative risk value was lower than the one found in the present study (> 2.8). Again, socioeconomic conditions and health service access can be responsible to minimize the impact of higher TUG score levels as elderly the risk of mortality as well.

The De Buyser et al (13) study also found association between TUG score and mortality by cardiovascular diseases. This association was also described Donoghue et al (19) that investigated 4525 elderly participants of TILDA Project (Irish Longitudinal Study on Ageing). The results showed a significant association between high TUG scores and atrial fibrillation.

The main methodological limitation of the present study is related with the fact that most riparian elderly died without assistance; thus, it was not possible to determine the association between mortality causes and TUG scores. The other limitation is related that impossibility to perform a second data collection of



biological and health variables due logistic questions, such as difficulty of access of elderly sample and the high economic cost to perform the analysis. However, considering the hard conditions to collect data in Maués city, which is located into Amazon Rainforest, these limitations are justified.

In conclusion, the results reported here showed that TUG, a modifiable physical performance-based measurement is a 5-year mortality predictor of the Maués' riparian elderly cohort. These results corroborate with the hypothesis that disability evaluated by physical performance aspects, as TUG test, is more predictive of mortality among older people than multi morbidities (1). In addition, our results indicate that both agility and balance maintenance have a universal impact on the elderly risk of mortality independent of sex, age, socioeconomic level, previous morbidity history and health services access.

From the results described here, is possible to recommend the use of easy and non-expensive TUG to detect the elderly with higher risk of mortality and to handle therapeutic and preventive actions including conducting exercises or physical activities adapted to the health and functional conditions of the elderly.

## **Acknowledgments**

We are grateful to the Maués governmental team as well as to the professionals of UnATI/UEA for helping us through the data collection. We are also thankful to Prefeitura Municipal de Maués and Amazonas ESF-SUS. This study was supported by grants and fellowships from Fundação de Amparo a Pesquisa do Amazonas (FAPEAM), Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq), Coordenação de Pessoal de Ensino Superior (CAPES)

and Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS). The authors also declare non conflict of interest.

## References

1. Landi F, Abbatecola AM, Provinciali M, Corsonello A, Bustacchini S, Manigrasso L, Cherubini A, Bernabei R, Lattanzio F Moving against frailty: does physical activity matter? *Biogeront*. 2010;11(5):537-45.
2. Maki BE, Holliday PJ, Topper AK. A prospective study of postural balance and risk of falling in an ambulatory and independent elderly population. *J Gerontol*. 1994;49(2):72-84.
3. Lajoie Y, Girard A, Guay M. Comparison of the reaction time, the Berg Scale and the ABC in non-fallers and fallers. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002;35(3) :215-25.
4. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of criterion-referenced clinically relevant fitness standards for maintaining physical independence in later years. *Gerontologist*. 2013;53(3) :255-67.
5. Beauchet O, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(10):933-8.
6. Cesari M, Onder G, Zamboni V, Manini T, Shorr RI, Russo A, Bernabei R, Pahor M, Landi F. Physical function and self-rated health status as predictors of mortality: results from longitudinal analysis in the iSIRENTE study. *BMC Geriatr*. 2008;8(1):34.

7. Blain H, Carriere I, Sourial N, Berard C, Favier F, Colvez A, Bergman H. Balance and walking speed predict subsequent 8-year mortality independently of current and intermediate events in well-functioning women aged 75 years and older. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(7):595-600.
8. Idland G, Pettersen R, Avlund K, Bergland A. Physical performance as long-term predictor of onset of activities of daily living (ADL) disability: a 9-year longitudinal study among community-dwelling older women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56:501-6.
9. Idland G, Engedal K, Bergland A. Physical performance and 13.5-year mortality in elderly women. *Scand J Public Health*. 2013;41(1):102-8.
10. Maia Ribeiro EA, Ribeiro EE, Viegas K, Teixeira F, dos Santos Montagner GF, Mota KM, Barbisan F, da Cruz IB, de Paz JA. Functional, balance and health determinants of falls in a free living community Amazon riparian elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(2):350-7.
11. Miyamoto ST, Lombardi Junior I, Berg KO, Ramos LR, Natuour J. Brazilian version of the Berg balance scale. *Braz J Med Biol Res*. 2004, 37(9): 1411-1421.
12. Cooper R, Kuh D, Hardy R; Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4467.
13. De Buyser SL, Petrovic M, Taes YE, Toye KR, Kaufman JM, Goemaere S. Physical function measurements predict mortality in ambulatory older men. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(4):379-86.

14. Bischoff HA<sup>1</sup>, Stähelin HB, Monsch AU, Iversen MD, Weyh A, von Dechend M, Akos R, Conzelmann M, Dick W, Theiler R. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age Ageing*. 2003; 32(3):315-20.
15. Adachi D, Nishiguchi S, Fukutani N, Kayama H, Tanigawa T, Yukutake T, Hotta T, Tashiro Y, Morino S, Yamada M, Aoyama T. Factors associating with shuttle walking test results in community-dwelling elderly people. 2015; *Aging Clin Exp Res* (Epub ahead of print).
16. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
17. Grieger J, Nowson C, Ackland ML. Anthropometric and biochemical markers for nutritional risk among residents within an Australian residential care facility. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(1):178-86.
18. Bohannon RW. Reference values for the timed up and go test: a descriptive meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther*. 2006; 29(2):64-8.
19. Donoghue OA, Jansen S, Dooley C, De Rooij S, Van Der Velde N, Kenny RA. Atrial fibrillation is associated with impaired mobility in community-dwelling older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(12):929-33.

**Table 1** Baseline characteristics among Amazonian riparian elderly survivors and death after 5.5 years follow-up.

<b>Variables</b>	<b>Live Mean ± SD</b>	<b>Death Mean ± SD</b>	<b>p</b>
Age (years)	71.81 ± 7.8	75.55 ± 8.8	0.000
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )	25.22±4.8	25.49 ± 4.1	0.642
Fat percentage	28.54±6.3	28.53±5.5	0.998
Body circumferences	88.02±14.9	89.74±10.4	0.321
Waist / hip ratio	0.98±0.52	0.97±0.31	0.908
Subcutaneous fat*	1.37±0.57	1.36±0.48	0.977
SBP (mmHg)	129.58±27.1	126.32±30.8	0.325
DBP (mmHg)	73.01±14.2	73.56±17.6	0.754
Glucose (mg/dL)	122.97±50.1	117.74±36.9	0.372
Cholesterol (mg/dL)	206.03±51.6	208.91±60.2	0.676
Triglycerides (mg/dL)	164.75±95.6	163.50±106.7	0.922
LDL -chol (mg/dL)	140.99±49.5	143.22±50.5	0.740
HDL –chol (mg/dL)	71.10±17.9	71.95±16.8	0.741
Uric acid (mg/dL)	4.85±3.6	5.80±5.8	0.107
Daily medicine (number)	2.35±1.3	2.06±1.3	0.476

SD=standard deviation; \*=scapular/triceps; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; Comparison between two groups were performed by Student *T* test.

**Table 2** Health and lifestyle indicators of Amazonian riparian elderly alive and dead after 5.5 years follow-up.

<b>Variables</b>	<b>Live n (%)</b>	<b>Death n (%)</b>	<b>p</b>
Obesity	50 (9.1)	10 (12.5)	0.332
HAS	258 (46.9)	35 (43.8)	0.597
Diabetes type 2	70 (12.7)	09 (11.3)	0.709
Metabolic syndrome	71 (12.9)	15 (18.8)	0.155
Cardiovascular diseases	36 (6.5)	6 (7.5)	0.749
Chronic morbidity	441 (80.2)	63 (78.8)	0.765
Hospitalizations	78 (14.3)	10 (12.5)	0.668
Daily intake of medication	270 (49.1)	40 (50.0)	0.879
Fall	136 (24.7)	19 (23.8)	0.850
Smoking habit	63 (11.5)	12 (15.0)	0.360
Regular physical activity	40 (50.0)	320 (58.2)	0.160

Statistical comparison by Chi-square analysis.

**Table 3** Functional indicators of Amazonian riparian elderly alive and dead after 5.5 years follow-up.

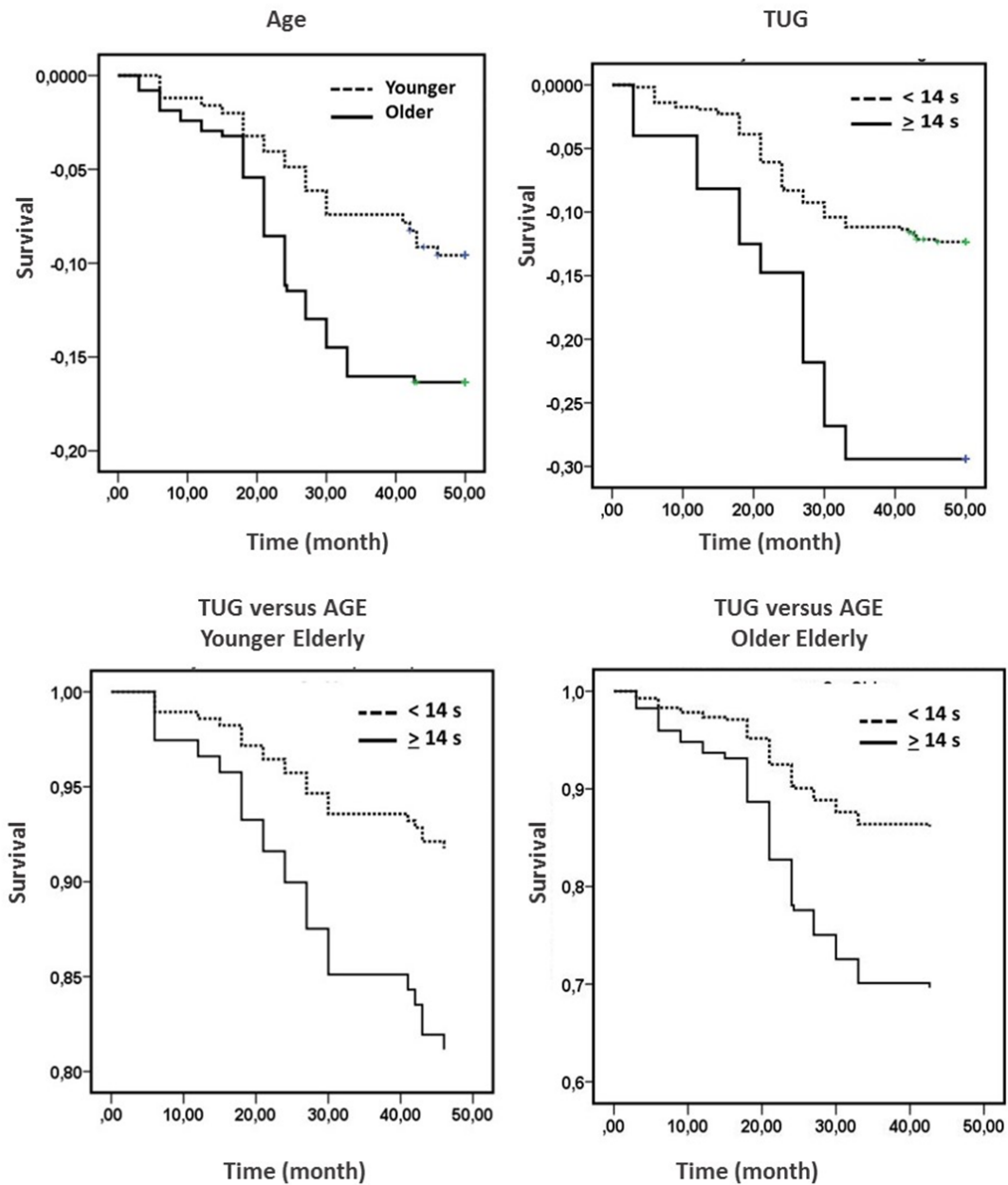
Variables	Live Mean $\pm$ SD	Death Mean $\pm$ SD	<i>p</i>
Handgrip - right hand	20.94 $\pm$ 7.1	21.23 $\pm$ 7.3	0.734
Handgrip – left hand	20.77 $\pm$ 7.0	20.65 $\pm$ 7.6	0.889
TUG test (s)	9.44 $\pm$ 3.5	10.50 $\pm$ 4.6	0.019
Aerobic capacity (repetitions)	86.07 $\pm$ 21.6	84.17 $\pm$ 21.8	0.497
Lower limb strength (repetitions)	17.20 $\pm$ 5.6	18.92 $\pm$ 9.7	0.067
Strength of upper limbs (repetitions)	12.64 $\pm$ 6.5	11.97 $\pm$ 6.2	0.411

SD=standard deviation; TUG= time up and go test; Comparison between two groups were performed by Student *T* test.



**Figure 1** Amazon riparian elderly (Maués-AM, Brazil). To perform habitual activities elderly need to be high physical activities including down ravines to go bathing in the river or do another activity; down stairs with no place to hold; move from one community to another in small boats; work in the middle of the forest walking on uneven ground





**Figure 2** Kaplan– Meier survival curves for mortality of Amazon riverine elderly subjects considering age (younger <60 <75; older > 75 years); Time Up and Go test (TUG) scores (< 14 s and > 14 s) and the interaction between these two variables. The age did not influenced the association between higher mortality and TUG > 14 s.