

Artículo de revisión

«Inflammaging»: envejecimiento inflamatorio

Daniel Alcalá-Pérez,* Dayana Elena Cobos-Lladó,** Fermín Jurado-Santa Cruz***

RESUMEN

Dentro del proceso de envejecimiento, resulta relevante el denominado concepto de «*inflammaging*», que describe el estado inflamatorio característico del envejecimiento asociado con la exposición crónica a antígenos, tanto endógenos como exógenos, así como al estrés, con participación del sistema inmunológico innato y adaptativo. Otro de los procesos que participan es la «inmunosenescencia», que se refiere al cambio del sistema inmune con la edad; es decir, es el envejecimiento del sistema inmunológico. Es importante el papel de diversas citocinas como IL-1 e IL-6, así como la respuesta de los linfocitos T, predominantemente de tipo Th2. Estos cambios tienen impacto en todos los órganos y sistemas del cuerpo, incluyendo la piel, con actividad de neutrófilos y macrófagos que se traducen en fotoenvejecimiento y elastosis. Dentro de las estrategias de intervención para contrarrestar estos efectos se incluyen el ejercicio físico, la restricción calórica, el consumo de antioxidantes, y algunos fármacos como estatinas o metformina.

Palabras clave: *Inflammaging*, envejecimiento, inflamación.

ABSTRACT

In the aging process, the term «inflammaging» is important, describing the inflammatory state characteristic of aging associated with chronic exposure to both endogenous and exogenous antigens, as well as stress, with the participation of the innate and adaptive immune system. Another process involved is «immunosenescence», which refers to the change of the immune system with age; that is, it is the aging of the immune system. The role of various cytokines such as IL-1 and IL-6 is important, as is the T lymphocyte response, predominantly Th2-type. These changes has impact on all organs and systems of the body, including the skin, with neutrophil and macrophage activity that translate into photoaging and elastosis. Among the intervention strategies to counteract these effects are physical exercise, caloric restriction, consumption of antioxidants, and some drugs such as statins or metformin.

Key words: *Inflammaging*, aging, inflammation.

INTRODUCCIÓN

El funcionamiento absoluto del cuerpo humano se rige por sistemas opuestos que se encargan de mantener la homeostasis o equilibrio, lo que resulta en un estado funcional y de buena salud; de tal manera que existen

dos actores: «los agonistas» y «los antagonistas». Para lograr situarse en este punto medio, se necesita de la interacción entre agentes proinflamatorios y antiinflamatorios, que actúan según las necesidades del individuo. Si en las etapas tempranas de la vida predomina un estado proinflamatorio, éste permite una alta resistencia contra enfermedades infecciosas y se asegura la supervivencia del organismo; pero en etapas tardías de la vida esta reacción contribuye a mantener un estado inflamatorio crónico, con daño orgánico secundario, ocasionando la aparición de enfermedades. Por el contrario, si se favorece un estado antiinflamatorio, el organismo tendrá mayor susceptibilidad a contraer enfermedades infecciosas en etapas tempranas de la vida, pero, por otro lado, tendría cierto beneficio, ya que esta respuesta favorecería una vida más longeva.^{1,2}

* Dermatooncólogo.

** Residente del Curso de Alta Especialidad en Dermatooncología y Cirugía Dermatológica.

*** Director y Profesor Titular del Curso de Postgrado en Dermatología.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medicgraphic.com/dermatologicopascua>

DEFINICIÓN

El término «*inflammaging*» fue propuesto por Claudio Franceschi y colaboradores en el año 2000, para describir el estado inflamatorio característico del envejecimiento asociado con la exposición crónica a antígenos, tanto de origen endógeno como exógeno, y al estrés. Establecen que a mayor edad se presenta un aumento en la respuesta inflamatoria, precisamente por estas exposiciones antigénicas, con activación del sistema inmunológico innato y adaptativo, ocasionando un estado proinflamatorio en el que predomina la respuesta Th2, con una producción crónica de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 1 y 6, así como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).³

Todo ello condiciona un estado de inflamación crónica que favorece el daño a nivel molecular, celular, orgánico y sistémico, además de que disminuye la capacidad de respuesta ante nuevos antígenos.¹

Otro término importante es el de «inmunosenescencia», se refiere a cambios en el funcionamiento del sistema inmune con la edad; es el envejecimiento del sistema inmunológico, en el que participan múltiples factores, con influencias genéticas y ambientales.^{1,4}

La inmunosenescencia se debe en parte a la exposición crónica de los adultos mayores a antígenos, como los derivados de tumores, autoantígenos, virus latentes (citomegalovirus o virus Epstein-Barr) y superantígenos (como los generados durante la infección por influenza A).¹

La inmunosenescencia del sistema inmune innato se caracteriza principalmente por la disminución en la síntesis de superóxido celular y la capacidad para la fagocitosis; mientras que en el sistema inmune adquirido estos cambios afectan el timo y reducen la capacidad de respuesta a la nueva carga de antígenos, debido a

reducción en la proporción de células nativas, memoria celular y la expansión de los clones de células maduras.⁴

En la **figura 1** se resumen los factores involucrados en el envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia.

PAPEL DEL SISTEMA INMUNE

Está bien documentado que el sistema inmune de las personas mayores disminuye su eficiencia con la edad debido a la inmunosenescencia, lo que da como resultado una mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades como consecuencia de la inflamación, como son las enfermedades cardiovasculares o el Alzheimer y aumento en la vulnerabilidad a enfermedades infecciosas.⁴ En el **cuadro 1** se sintetizan los cambios más representativos en el sistema inmune relacionados con la edad.

Se ha mencionado el rol de los macrófagos en este proceso de *inflammaging*, ya que en los estados proinflamatorios crónicos se ha demostrado una activación crónica de los macrófagos, lo que contribuye al envejecimiento, incluso asignándole el término de «*mrophaging*», haciendo alusión al de «*inflammaging*».³

PAPEL DE LAS CITOQUINAS

Las citocinas constituyen la compleja conexión de compuestos que requieren genes, polimorfismos y ambiente, son pieza clave en este proceso de envejecimiento inflamatorio, con funciones tanto inflamatorias como antiinflamatorias. Este estado de inflamación crónico pudiera ser fundamental para comprender el envejecimiento y, en su contraparte, las respuestas antiinflamatorias para comprender la longevidad.⁵

Dentro de estas citocinas, hay algunas que ejercen efectos proinflamatorios como el TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6,



Figura 1.

Círculo vicioso que perpetúa el envejecimiento inflamatorio.⁴

IL-12, IL-15, IL-18, IL-22, IL-23; otras con efectos antiinflamatorios como la IL-1RA, IL-4, IL-10; y los mediadores de citocinas entre los que se encuentran la lipoxina A4 y la proteína de choque por calor. Todo ello para crear un estado de equilibrio entre ambas respuestas (proinflamatoria vs antiinflamatoria).^{5,6}

PAPEL DE LAS VÍAS REGULADORAS DE SEÑALIZACIÓN (SISTEMAS MOLECULARES)

En la actualidad se sabe que existen vías de señalización para controlar o regular la inflamación, sin que esté

muy clara su función en el envejecimiento inflamatorio. Las que han tomado mayor relevancia son la vía de señalización del factor nuclear kappa beta (NF-κβ) y la vía TOR (blanco de rapamicina). Sin embargo, hasta ahora los mecanismos son poco claros, ya que el proceso de *inflammaging* es demasiado complejo influyendo en el funcionamiento de todo el cuerpo humano, afectando desde una célula hasta órganos o sistemas completos.^{1,6}

En el **cuadro II** se resumen las vías de señalización y los mecanismos relacionados con la regulación de este envejecimiento inflamatorio.

CUADRO I. CAMBIOS RELACIONADOS CON LA EDAD EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO.⁴

Sistema inmunológico	Célula	Cambios
Innato	Neutrófilos	Disminución de fagocitosis, opsonización y producción de superóxido
	Macrófagos	Menor actividad del complejo mayor de histocompatibilidad II, fagocitosis
	Células dendríticas	Alteración en migración y fagocitosis
	Natural Killer	Menor toxicidad
Adaptativo	Células T	Atrofia de timo Alteración en expansión y diferenciación Menos células nativas Menor producción de citocinas proinflamatorias, IL-2
	Células B	Menos células T reguladoras: autorreactividad, mayor inflamación Menos células B maduras, menor respuesta a moléculas estimuladoras Alteración en respuesta a anticuerpos Aumento en células B de memoria

CUADRO II. VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y MECANISMOS PARTICIPANTES EN LA REGULACIÓN DEL PROCESO DE *INFLAMMAGING*.⁶

Mecanismo	Efecto	Vía de señalización
Estrés	Antígenos estresores crónicos conducen a una respuesta de estrés excesivo	Ras
Oxidación-inflamación	El estrés oxidativo y la inflamación influyen en la homeostasis y la salud del cuerpo	NF-κβ, Notch, TGF-β, sirtuinas
Citocinas	Los altos niveles de citocinas proinflamatorias resultan en <i>inflammaging</i> y enfermedades relacionadas con la edad	mTOR, RIG-I, Notch,
Daño al ADN	Aumenta las citocinas proinflamatorias	NF-κβ
Autofagia	Disfunción en la función autofágica que ocasiona un aumento del estrés oxidativo y de sus productos	NF-κβ
Envejecimiento de células madre	La inflamación crónica induce el envejecimiento de las células madre e inhibe la capacidad regenerativa de las mismas	NF-κβ, mTOR, RIG-I

NF-κβ = Factor nuclear kappa beta, TGF-β = Factor de crecimiento transformador beta, TOR = Diana de rapamicina de mamífero, RIG-I = Gen inducido por el ácido retinoico I.

PAPEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central participa a través del eje hipotálamo-hipófisis, así como el cortisol y la dehidroepiandrosterona (DHEA), junto con su precursor sulfatado, el sulfato de DHEA (DHEAS).⁴

Una respuesta fisiológica durante un estado inflamatorio se manifiesta con un aumento de los niveles circulantes de cortisol, que es lo que conocemos como antiinflamación y, aunque representa una respuesta apropiada para contrarrestar el proceso de inflamación, también puede tener efectos negativos. Éstos incluyen la paradoja de la inflamación y la inmunosupresión que se presenta con el envejecimiento, así como asociaciones con la fragilidad a través de los efectos catabólicos en varios tipos de tejidos, como el hígado (gluconeogénesis), el músculo (catabolismo de proteínas) y el hueso (reabsorción).⁴

La DHEA y la DHEAS tienen acciones contrarias al cortisol; por lo tanto, el cortisol y la DHEAS tienen efectos opuestos relacionados con el sistema inmune. El cortisol causa inmunosupresión y su concentración aumenta con la edad, mientras que la DHEA y DHEAS antagonizan los efectos del cortisol, con efecto inmuno-modulador y su concentración disminuye con la edad.⁴

INFLAMMAGING EN LA PIEL

El proceso de *inflammaging* tiene impacto en todos los órganos y sistemas del individuo, por lo que la piel no queda exenta de estos efectos. Ésta sufre un envejecimiento tanto intrínseco (o cronológico) como extrínseco (o fotoenvejecimiento), este último inducido por la radiación ultravioleta (RUV). El envejecimiento cronológico se caracteriza por pérdida celular, adelgazamiento de la epidermis, aplanamiento de la unión dermoepidérmica y la aparición de arrugas finas; a diferencia del fotoenvejecimiento en donde la piel presenta menos firmeza, mayor cantidad de arrugas profundas y problemas de pigmentación. Se cree que la inflamación y la acumulación de ROS (especies reactivas de oxígeno) son los factores causales en ambos tipos de envejecimiento cutáneo.⁷

El fotoenvejecimiento inducido por RUV puede considerarse como un envejecimiento prematuro de la piel. Se ha comprobado que la RUV induce una serie de eventos a nivel cutáneo que pueden conducir a la inflamación: 1) la RUV puede inducir a los queratinocitos epidérmicos para liberar citocinas inflamatorias como IL-1 y TNF- α , 2) induce la generación de ROS con reducción de los mecanismos celulares antioxidativos, 3) puede inducir a los mastocitos a generar prostaglan-

dinas y otros mediadores inflamatorios como histamina y leucotrienos, 4) muerte de queratinocitos y 5) peroxidación de los lípidos de las membranas celulares.⁷

Los neutrófilos tienen participación en este proceso, ya que la activación de estas células permite el aclaramiento de las células apoptóticas inducidas por la RUV e induce la muerte de los queratinocitos. También los monocitos/macrófagos juegan un papel importante en este proceso, contribuyendo al daño a la matriz extracelular, con disminución en el número y función de los fibroblastos, afectando la reparación y regeneración de dicha matriz, lo que se traduce en una piel con elastosis y fotodano.⁷

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

Ejercicio físico. Es una de las posibles intervenciones útiles para evitar los efectos del proceso de *inflammaging*, ya que propicia un estado de estrés regulado, incrementando los niveles séricos de IL-6, que promueven una reacción compensadora con producción de IL-10 entre otras citocinas, que actúan de forma antagónica al receptor de la IL-1, lo que induce un equilibrio en la balanza de la inflamación.¹

Además, el ejercicio tiene efectos antioxidantes, principalmente sobre el tejido adiposo, el músculo esquelético, el sistema inmune y el cardiovascular.⁵

Restricción calórica. Es un método para reducir la producción de ROS, enlentecer el proceso de envejecimiento y extender el tiempo de vida en diferentes especies animales. Hasta el momento la evidencia actual sugiere que la restricción calórica suprime el estrés oxidativo y por ende las enfermedades relacionadas con el aumento del mismo, ya que interviene en la modulación de señales importantes que participan en la inflamación, como la del NF- κ B, mTOR, TNF- α , entre otras.⁵

Zinc (Zn). Es un microelemento necesario para el cuerpo humano y tiene una función importante en la regulación del balance entre la expresión genética de metaloproteínasas y sus inhibidores, induciendo numerosas funciones bioquímicas, entre ellas la actividad de la sintetasa de óxido nítrico. La interacción entre el Zn y la IL-6, TNF- α o la proteína de shock por calor, regula las reacciones immune-inflamatorias, sugiriendo un papel en el proceso de *inflammaging*.⁶

Antioxidantes. Los antioxidantes protegen al cuerpo humano de los efectos dañinos de los radicales libres y de las ROS, producidos normalmente durante el metabolismo oxidativo. Generalmente estas sustancias las adquirimos de la dieta. Sin embargo, se requieren estudios con evidencia estadística para poder emitir una recomendación formal y más precisa en el consumo de frutas y vegetales.⁵

Resveratrol. Es un antioxidante extraído de las uvas, al que se le han atribuido propiedades a favor de la salud cardiovascular y protección frente al envejecimiento, sus enfermedades asociadas, la neurodegeneración y el cáncer. Contiene un potente compuesto natural llamado activador SIRT-1 que puede ayudar a prevenir la disminución de la función cardíaca relacionada con el envejecimiento, así como la pérdida neuronal. Además, disminuye vías de la inflamación reguladas por el NF-κβ, al igual que tiene propiedades supresoras de la carcinogénesis y favorece la inhibición de moléculas proinflamatorias como IL-1 e IL-6.^{5,6}

Metformina. Es una biguanida conocida por sus efectos hipoglucemiantes. Recientemente se ha dado a conocer un estudio clínico llamado «metformina, anti-edad», avalado por la FDA (*Food and Drug Administration*), que demuestra que la metformina puede ser usada como un fármaco «anti-edad» para mejorar el tiempo de vida en los seres humanos. El mecanismo a través del cual ejerce estos efectos aún no es del todo claro, pero se sugiere que puede inducir el metabolismo asociado con la restricción dietética para incrementar el tiempo de vida máxima y limitar el desarrollo de enfermedades asociadas con el envejecimiento, inhibiendo la expresión de genes que codifican para múltiples citocinas proinflamatorias, que interfieren en la senescencia celular.⁶

Estatinas. Se han relacionado con la disminución en la proteína C reactiva. Se ha observado que después de tres meses de tratamiento con pravastatina o simvastatina, se presenta disminución de los niveles séricos de TNF-α, y después de ocho semanas disminución de la expresión en monocitos del TNF-α e IL-2; pero hasta el momento, la evidencia no apoya su utilidad en la prevención de enfermedades de componente inflamatorio asociado con el envejecimiento, por lo que no se recomienda como prevención primaria.¹

NUEVO CONCEPTO: INMUNO-INFLAMMAGING

Basado en la relación entre el estrés oxidativo y el estrés inflamatorio, De la Fuente y Miquel⁸ propusieron una innovadora teoría de oxidación-inflamación del envejecimiento (oxi-inflamación-envejecimiento). En esta teoría postulan que el estrés oxidativo crónico afecta a todas las células inmunitarias y particularmente a los sistemas reguladores como son los sistemas neural, endocrino e inmunológico, así como las interacciones entre estos sistemas. Estos eventos conducen a trastornos en el microambiente interno que son perjudiciales para la salud, ya que la relación entre el estado redox y la función inmune afecta la velocidad del envejecimiento.^{6,8}

Derivado de lo anterior, Xia y colaboradores⁶ proponen que el envejecimiento por inflamación se acompaña de inmunosenescencia y que ambos procesos se producen juntos; no puede haber uno sin el otro. Por ello, plantean un nuevo concepto de envejecimiento inflamatorio-inmune al cual le acuñan el término de «inmuno-inflammaging», en lugar de los conceptos individuales de envejecimiento inflamatorio e inmunosenescencia.⁶

COMENTARIO

El proceso de envejecimiento es un mecanismo complejo en el que interactúan varios factores, dentro de ellos cobra importancia el concepto de *inflammaging* o envejecimiento inflamatorio que, como ya se mencionó, incluye la interacción de factores inmunológicos y hereditarios, con participación de los linfocitos T y citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, en la búsqueda de un equilibrio para lograr un adecuado funcionamiento del cuerpo, con impacto en la salud y longevidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarrete-Reyes AP, Montaña-Álvarez M. Inflammaging. Envejecimiento de origen inflamatorio. *Rev Invest Clin.* 2009; 61: 327-336.
2. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev.* 2007; 128: 92-105.
3. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908: 244-254.
4. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan.* 2013; 2: 8.
5. Romero-Cabrer A, Amores-Hernández L. El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *Medisur.* 2016; 14: 591-599.
6. Xia S, Zhang X, Zheng S, Khanabdali R, Kalionis B, Wu J et al. An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 8426874.
7. Zhuang Y, Lyga J. Inflammaging in skin and other tissues - the roles of complement system and macrophage. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13: 153-161.
8. De la Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflammaging. *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 3003-3026.

Correspondencia:

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Dr. Vértiz Núm. 464, esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel: 5634 9919
E-mail: fermín_santac@yahoo.com.mx